

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 153**

51 Int. Cl.:

**C07C 45/54** (2006.01)

**C07C 45/62** (2006.01)

**C07C 49/04** (2006.01)

**C07C 49/203** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2015 PCT/EP2015/059329**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015 WO15165959**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2015 E 15718908 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3137445**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de farnesilacetona**

30 Prioridad:

**30.04.2014 EP 14166525**

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

**02.06.2020**

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)  
Carl-Bosch-Strasse 38  
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**SCHELWIES, MATHIAS;  
PACIELLO, ROCCO;  
ECKHARDT, HEINZ y  
DEHN, MARTINE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 764 153 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 preparación de farnesilacetona

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de farnesilacetona.

## 5 TÉCNICA ANTERIOR

Los procedimientos para la producción de farnesilacetona son conocidos de la técnica anterior. En la presente memoria, los polienos se hacen reaccionar con acetoacetato de metilo en presencia de un catalizador. El  $\beta$ -cetoéster resultante se somete a una descarboxilación para dar farnesilacetona.

Los cetoderivados polienicos resultantes son intermedios sintéticos para la industria de las vitaminas y los perfumes.

10 El documento DE 69103175 T2 describe un procedimiento por el cual un compuesto de 1,3-butadieno se hace reaccionar con un acetoacetato de alquilo en presencia de un catalizador a base de rodio en agua y se lleva a cabo una descarboxilación.

El documento EP 0034804 A2 describe un procedimiento para la preparación de cetonas terpenoides saturadas, en particular de hexahidrofarnesilacetona en presencia de catalizadores que contienen paladio.

15 El documento WO 2010/046199 describe un procedimiento para la preparación de cetonas gamma-delta-insaturadas en presencia de sales de amonio como catalizador.

El documento US 4.621.165 describe un procedimiento por el cual las mezclas de compuestos isoprenoides se hacen reaccionar con acetato de metilo en presencia de  $[\text{RhCl}(\text{cicloocta-1,5-dieno})]_2$ , trifenilfosfinsulfonilo trisódico en un disolvente mixto de agua y metanol como una mezcla de agua y alcohol. Estas mezclas contienen farneseno como educto, pero se usan grandes cantidades de catalizador para la reacción.

20 El documento US 4.460.786 describe un procedimiento por el cual se hace reaccionar farneseno con acetato de etilo en presencia de  $[\text{RhCl}(\text{cicloocta-1,5-dieno})]_2$ , trifenilfosfinsulfonilo trisódico en agua.

Los procedimientos conocidos para la preparación de farnesilacetona todavía necesitan mejoras y, a menudo, tienen la desventaja de largos tiempos de reacción en reactores grandes que ocupan mucho espacio y un empleo elevado y costoso de catalizadores.

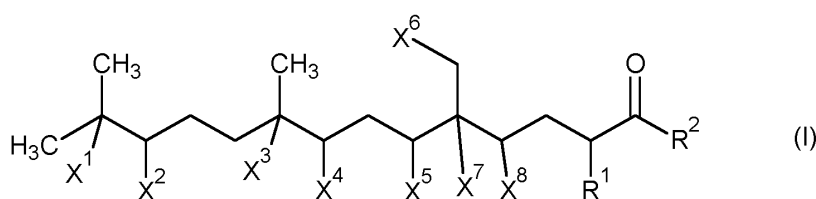
25 Por lo tanto, la presente invención se basa en el objetivo de proporcionar un procedimiento mejorado para la producción de farnesilacetona, en el que se evitan las desventajas mencionadas anteriormente. En particular, con este procedimiento debe ser posible la producción de farnesilacetona en grandes cantidades en poco tiempo. Además, se debe mejorar el rendimiento de la reacción y se pueden reducir las cantidades de catalizador necesarias para la reacción. Además, el procedimiento mejorado debe permitir la producción de farnesilacetona a bajo costo y en reactores de menor tamaño.

## SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Inesperadamente, actualmente se ha descubierto que este objetivo se logra mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1.

35 El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de farnesilacetona se lleva a cabo en comparación con los procedimientos convencionales en presencia de una mezcla de disolvente/agua con una dispersión y, en particular, con una entrada de potencia en el intervalo de 0,1 a 5000 W/L.

Por lo tanto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de cetocompuestos de fórmula general (I)



en la que

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un radical -C(O)OR<sup>3</sup>, en la que  
R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> ambos son hidrógeno o en conjunto son el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos;

5 X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> ambos son hidrógeno o en conjunto son el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos;

X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> y X<sup>8</sup> son cada uno hidrógeno;

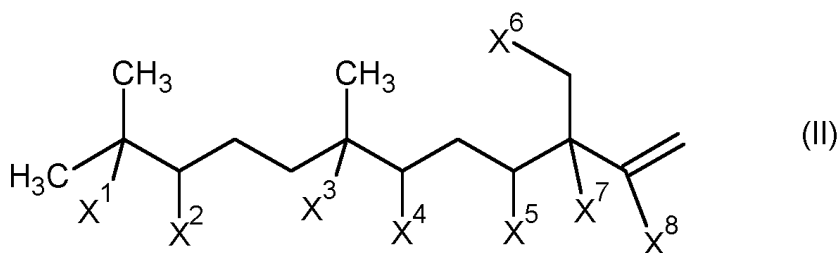
en la que una de las combinaciones de los radicales X<sup>5</sup> y X<sup>7</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> o X<sup>7</sup> y X<sup>8</sup> también puede ser el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos,

e isómeros y sus mezclas,

10

en la que

a) al menos un compuesto de farneseno de la fórmula general (II)



en la que

15 X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> en conjunto son el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos;

X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> en conjunto son el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos;

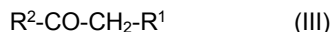
20 X<sup>5</sup> y X<sup>7</sup> en conjunto son el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos, a condición de que X<sup>6</sup> represente hidrógeno; o

X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> en conjunto son el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos, a condición de que X<sup>5</sup> represente hidrógeno, y

X<sup>8</sup> represente hidrógeno;

se hace reaccionar con un β-cetoéster de la fórmula general (III)

25



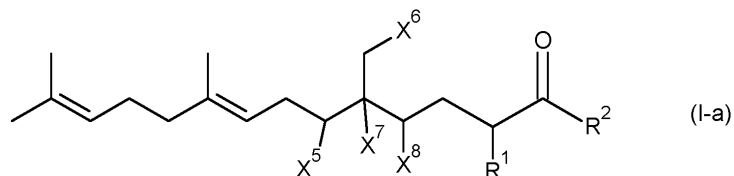
en la que

R<sup>1</sup> representa un radical -C(O)OR<sup>3</sup>, en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

en presencia de un catalizador y una mezcla de disolvente/agua, en la que la mezcla de reacción se somete a dispersión con al menos un mezclador con un número de Reynolds mayor que 10<sup>4</sup>,

30

para dar un compuesto de la fórmula (I-a)



en la que

R<sup>1</sup> representa un radical -C(O)OR<sup>3</sup>,

en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

35

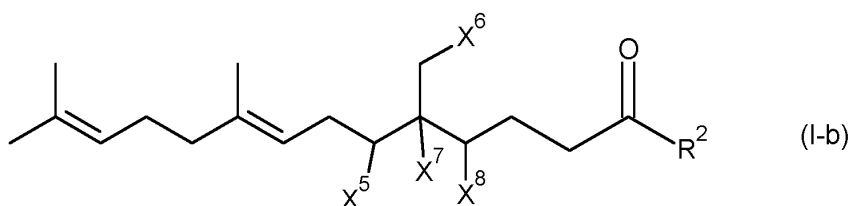
R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

una de las combinaciones de los radicales X<sup>5</sup> y X<sup>7</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> o X<sup>7</sup> y X<sup>8</sup> en conjunto son el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos y los radicales restantes X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> y X<sup>8</sup> son cada uno hidrógeno;

e isómeros y sus mezclas;

40

b) la mezcla de reacción obtenida en la etapa a) opcionalmente se somete a decarboxilación, para dar un compuesto de la fórmula (I-b)

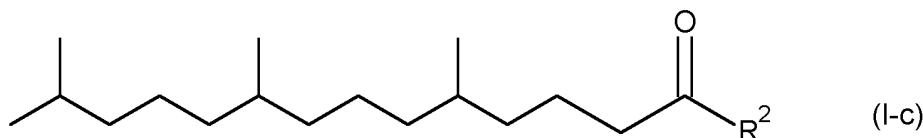


en la que

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

5 una de las combinaciones de los radicales X<sup>5</sup> y X<sup>7</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> o X<sup>7</sup> y X<sup>8</sup> en conjunto son el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos y los radicales restantes X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> y X<sup>8</sup> son cada uno hidrógeno; e isómeros y sus mezclas

c) la mezcla de reacción obtenida en la etapa b) opcionalmente se somete a hidrogenación, para dar un compuesto de la fórmula (I-c)



10

en la que

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

15

en la que el disolvente de la mezcla de disolvente/agua en la etapa a) se selecciona de etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, alcohol t-amílico, monoetilenglicol, dietilenglicol, tetrahidrofurano, dioxano, metil-terc-butilo éter, 1,2-dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter, trietilenglicol dimetil éter, acetonitrilo, acetona, acetato de metilo, acetato de etilo, dimetilformamida, N-metilpirrolidona y sus mezclas.

Otro objetivo de la invención es el uso de farnesilacetona, obtenida por el procedimiento de acuerdo con la invención, para preparar vitamina E, isofitol, deshidroisofitol, hexahidrofarnesilacetona, tetrahidrofarnesilacetona.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 En el contexto de la presente invención, el término "alquilo" significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada y de manera particularmente preferible alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Alquilo es en particular metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo (2-metilpropilo), sec-butilo (1-metilpropilo), terc-butilo (1,1-dimetiletil), n-pentilo o n-hexilo. Específicamente, alquilo es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o isobutilo, especialmente metilo.

25 A menos que se especifique lo contrario, en adelante, el término "compuesto de farneseno" en el contexto de la presente invención denota α-farneseno (3,7,11-trimetil-1,3,6,10-dodecatetraeno) en forma pura, β-farneseno (7,11-dimetil-3-metilen-1,6,10-dodecatetraeno) en forma pura, así como una mezcla conjunta de α-farneseno y β-farneseno de cualquier composición. El término compuesto de farneseno denota además mezclas de los isómeros de α-farneseno, mezclas de los isómeros de β-farneseno o un isómero de α-farneseno o β-farneseno en forma pura. Hay cuatro isómeros de α-farneseno, a saber (3E, 6E)-3,7,11-trimetil-1,3,6,10-dodecatetraeno, (3Z, 6Z)-3,7,11-trimetil-1,3,6,10-dodecatetraeno, (3Z,6E)-3,7,11-trimetil-1,3,6,10-dodecatetraeno y (3E,6Z)-3,7,11-trimetil-1,3,6,10-dodecatetraeno. Hay dos isómeros de β-farneseno, a saber (6E)-7,11-dimetil-3-metilen-1,6,10-dodecatetraeno y (6Z)-7,11-dimetil-3-metilen-1,6,10-dodecatetraeno. Si en adelante se menciona la fórmula (IIA) de β-farneseno, solo se muestra un isómero.

35 A menos que se especifique lo contrario, en adelante, el término "farnesilacetona" de la fórmula (I-aA) en el contexto de la presente invención denota 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona en forma pura, 6,10,14-trimetilpentadeca-6,9,13-trien-2-ona en forma pura, 10,14-dimetil-6-metilenpentadeca-9,13-trien-2-ona en forma pura así como una mezcla de los isómeros 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona, 6,10,14-trimetilpentadeca-6,9,13-trien-2-ona y 10,14-dimetil-6-metilen-pentadeca-9,13-trieno-2-ona en cualquier composición. El término farnesilacetona de la fórmula (I-aA) denota además mezclas de 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona o uno de sus isómeros en forma pura, mezclas de 6,10,14-trimetilpentadeca-6,9,13-trien-2-ona o uno de sus isómeros en forma pura, así como mezclas de 10,14-dimetil-6-metilenpentadeca-9,13-trien-2-ona o uno de sus isómeros en forma pura. De 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona, hay cuatro isómeros, a saber (5E,9E)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona (E,E-farnesilacetona), (5Z,9Z)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona (Z,Z-farnesilacetona), (5Z,9E)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona (Z,E-farnesilacetona) y (5E,9Z)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona. De 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona, hay cuatro isómeros, a saber

45

(6E,9E)-6,10,14-trimetilpentadeca-6,9,13-trien-2-ona, (6Z,9Z)-6,10,14-trimetilpentadeca-6,9,13-trien-2-ona, (6E,9Z)-6,10,14-trimetilpentadeca-6,9,13-trieno-2-ona y (6Z,9E)-6,10,14-trimetilpentadeca-6,9,13-trien-2-ona. De 10,14-dimetil-6-metilen-pentadeca-9,13-trieno-2-ona, hay dos isómeros, a saber (9E)-10,14-dimetil-6-metilen-pentadeca-9,13-trien-2-ona y (9Z)-10,14-dimetil-6-metilen-pentadeca-9,13-trien-2-ona.

- 5 En el contexto de la presente invención, los términos “trans” y “E” se usan indistintamente, en particular como “trans-β-farneseno” y “β-E-farneseno”, a menos que se indique lo contrario.

Si en adelante se menciona farnesilacetona de las fórmulas (I-a) o (I-aA1), solo se muestra un isómero.

- 10 En el contexto de la presente invención, bajo el término “compuestos ceto de la fórmula general (I), e isómeros y sus mezclas” se entienden compuestos ceto de la fórmula general (I) e isómeros de los compuestos de la fórmula general (I) y mezclas de compuestos de la fórmula general (I) y sus isómeros.

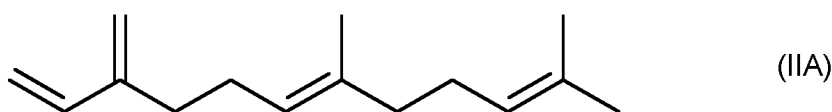
- 15 En el contexto de la presente invención, por dispersión se entiende la mezcla de al menos dos sustancias que no se disuelven o apenas se disuelven entre sí sin la introducción de energía. Durante la dispersión, una sustancia (fase dispersa) se distribuye en otra sustancia (fase continua). En el presente caso, el objetivo es la preparación de una emulsión (líquido/líquido). Entre las dos fases, se forma una tensión interfacial en la interfaz, que evita la formación espontánea de una dispersión. Como resultado del aporte de energía durante la dispersión, las gotas de líquido se reducen, de modo que se produce una compensación en el área de los límites de fase. Esto provoca una estabilidad momentánea de la dispersión. El objetivo de una dispersión es una ampliación de las interfaces de fase, de modo que, por ejemplo, las reacciones químicas puedan realizarse más rápidamente.

- 20 En el contexto de la presente invención, se entiende que un mezclador significa un sistema de agitación de rotor-estator, un agitador/cuerpo de agitación seleccionado de agitadores de barra transversal, agitadores de rejilla, agitadores de aspas, agitadores de ancla, agitadores helicoidales, agitadores MIG, agitadores de disco, agitadores de hélice, agitadores de impulsor, agitadores de media luna y sus combinaciones.

El procedimiento de acuerdo con la invención tiene las siguientes ventajas:

- 25 - La entrada de potencia requerida para una dispersión es menor en comparación con los procedimientos convencionales,  
 - El uso requerido de catalizador para la conversión es menor en comparación con los procedimientos convencionales,  
 - El rendimiento espacio-tiempo es mayor en comparación con los procedimientos convencionales,  
 - La conversión del educto es más del doble en el procedimiento de la invención en presencia de una mezcla de etanol/agua en comparación con un procedimiento convencional con agua.  
 30 Etapa a)

Los compuestos de farneseno adecuados para usar en la etapa a) pueden contener al menos un compuesto de β-farneseno de la fórmula (IIA)



- 35 En una realización preferente, el compuesto de farneseno de la fórmula (II) contiene al menos un compuesto β-farneseno de la fórmula (IIA) en una cantidad de al menos 70 % en peso, en particular de al menos 80 % en peso, muy en particular preferentemente de al menos 90 % en peso, basado en el peso total del compuesto de farneseno de la fórmula (II).

Preferentemente, el compuesto de β-farneseno es β-E-farneseno ((6E)-7,11-dimetil-3-metilen-1,6,10-dodecatrieno).

- 40 En una realización preferente adicional, se usa una mezcla de un compuesto de α-farneseno y un compuesto de β-farneseno en la etapa a). Es adecuada una mezcla de compuesto de α-farneseno y compuesto de β-farneseno, preferentemente β-E-farneseno, en cualquier composición.

- 45 Los compuestos de farneseno adecuados para usar en la etapa a) pueden contener además al menos un compuesto de α-Farneseno, en forma sustancialmente pura. Por forma sustancialmente pura se entiende que para su uso en la etapa a) el compuesto de farneseno usado consiste en un compuesto de α-farneseno de la fórmula general (II) preferentemente al menos 70 % en peso, más preferentemente al menos 80 % en peso, en particular al menos 90 % en peso, basado en el peso total del compuesto de farneseno.

Preferentemente, en la etapa a) como el β-cetoéster de la fórmula general (III) se emplea acetoacetato o etil acetoacetato.

La reacción en la etapa a) se lleva a cabo en presencia de un catalizador y una mezcla de disolvente/agua, sometiéndose la mezcla de reacción a dispersión con al menos un mezclador con un número de Reynolds superior a  $10^4$ .

5 Son catalizadores adecuados, por ejemplo, los catalizadores descritos en el documento US 4.621.165 o en el documento EP 0441708.

En una realización preferente, el catalizador se prepara in situ. Sin embargo, si se derepresente, el catalizador también se puede preparar por separado y aislarse por procedimientos convencionales. Para la preparación in situ del catalizador, al menos un compuesto o complejo de un metal de transición del Grupo 9 de la Tabla Periódica puede hacerse reaccionar con una fosfina soluble en agua. Un catalizador preparado de esta manera es  
10 generalmente capaz de disolverse en agua en las condiciones de reacción. Preferentemente, el compuesto o complejo de un metal de transición del Grupo 9 de la Tabla Periódica es un compuesto de rodio o un complejo de rodio.

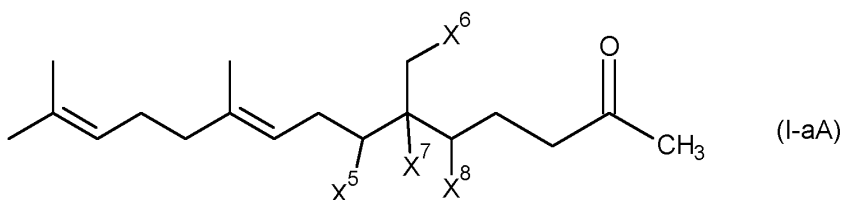
Los compuestos o complejos de rodio adecuados son, por ejemplo, rodio (I), rodio (II) y rodio (III), como cloruro de rodio (III), bromuro de rodio (III), nitrato de rodio (III), sulfato de rodio (III), óxido de rodio (II) o rodio (III), acetato de rodio (II) o rodio (III), carboxilato de rodio (II) o rodio (III),  $\text{Rh}(\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3)_3$ , acetilacetato de dicarbonilo de rodio,  $[\text{RhCl}(\text{cicloocta-1,5-dieno})]_2$ ,  $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$  y  $\text{RhCl}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2)_3$ . Preferentemente, se usa  $[\text{RhCl}(\text{cicloocta-1,5-dieno})]_2$ .

Los compuestos de fosfina adecuados son sales de metales alcalinos, alcalinotérreos, amonio o amonio cuaternario de (para-sulfonatofenil)-difenilfosfina; (meta-sulfonato-para-metilfenil)di(para-metilfenil)fosfina; (meta-sulfonato-para-metoxifenil) di(para-metoxifenil)fosfina; (meta-sulfonato-para-clorofenil)di(para-clorofenil)fosfina; di (para-sulfonatofenil) fenilfosfina; di (meta-sulfonato-para-metilfenil)-(para-metilfenil)fosfina; di(meta-sulfonato-para-metoximetil)-(para-metoxifenil)fosfina; di(meta-sulfonato-para-clorofenil)-(para-clorofenil)fosfina; tri(para-sulfonatofenil) fosfina; tri(meta-sulfonatofenil)fosfina, tri(meta-sulfonato-para-metilfenil)fosfina; tri(meta-sulfonato-para-metoxifenil)fosfina; tri(meta-sulfonato-para-metoxifenil)fosfina; tri(meta-sulfonato-para-clorofenil)fosfina; (orto-sulfonato-para-metilfenil)-(meta-sulfonato-para-metil)-(meta,meta'-disulfonato-para-metil)fosfina; y (meta-sulfonatofenil)-(meta-sulfonato-para-clorofenil)-(meta,meta'-disulfonato-para-clorofenil)fosfina. Preferentemente, se usa tri(meta-sulfonatofenil)fosfina de sodio.

El compuesto de fosfina y el compuesto de rodio o el complejo de rodio se usan generalmente en una relación molar de aproximadamente 1:1 a 50:1, preferentemente de 1:1 a 1 hasta 30:1, en particular de 1:1 hasta 25:1.

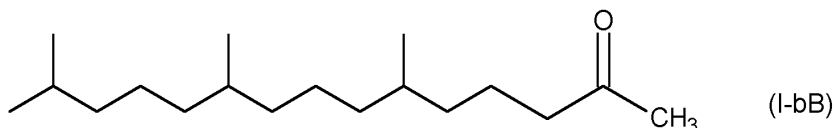
30 La etapa a) generalmente se lleva a cabo bajo una atmósfera protectora de gas.

Preferentemente, el procedimiento para la preparación de farnesilacetona de la fórmula (I-aA),



en la que una de las combinaciones de los radicales  $X^5$  y  $X^7$ ,  $X^6$  y  $X^7$  o  $X^7$  y  $X^8$  en conjunto son el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos, y los radicales restantes  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  y  $X^8$  son cada uno hidrógeno, e isómeros y sus mezclas, comprende las etapas a) y b).  
35

Preferentemente, el procedimiento para la preparación de hexahidrofarnesilacetona (6,10,14-trimetil-2-pentadecanona) de la fórmula (I-bB),



comprende las etapas a), b) y c).

40 De acuerdo con la invención, el disolvente de la mezcla de disolvente/agua se selecciona de etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, alcohol t-amílico, monoetilenglicol, dietilenglicol, tetrahidrofurano (THF), dioxano, metil terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dietilenglicoldimetiléter, trietilenglicoldimetiléter, acetonitrilo, acetona, acetato de metilo, acetato de etilo, dimetilformamida, N-metilpirrolidona y sus mezclas.

La mezcla de disolvente/agua está presente preferentemente en una relación de volumen preferentemente de 1:5 hasta 5:1, más preferentemente de 2:1 hasta 1:2, muy preferentemente de 1:1, en cada caso calculado como sustancia pura.

5 Por lo general, la etapa a) se lleva a cabo en presencia de una base. Las bases adecuadas son hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, fosfatos de metales alcalinos o alcóxidos de metales alcalinos de alcanos  $C_1-C_6$ . Preferentemente se usan como base los hidróxidos de metales alcalinos tal como el hidróxido de sodio o el hidróxido de potasio, los carbonatos de metales alcalinos tal como el carbonato de sodio o el carbonato de potasio, los hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tal como el bicarbonato de sodio o el bicarbonato de potasio, los fosfatos de metales alcalinos tal como  $Na_3PO_4$  o  $K_3PO_4$  o alcanolatos de metales alcalinos tales como metanolato de sodio, etanolato de sodio, propanolato de sodio, butanolato de sodio, metanolato de potasio, etanolato de potasio o butóxido de potasio.

15 En particular, se prefieren carbonato de sodio, carbonato de potasio y fosfato de sodio. Se da preferencia muy particular al uso de carbonato de sodio.

En una realización específica, la etapa a) se lleva a cabo en presencia de carbonato de sodio.

Preferentemente, la dispersión en la etapa a) se lleva a cabo a una entrada de potencia en el intervalo de preferentemente 0,1 a 5000 W/L, más preferentemente de 10 a 600 W/L, lo más preferentemente de 20 a 100 W/L.

20 En el contexto de la presente invención, la entrada de potencia de los agitadores usados se determina experimentalmente como se describe a continuación, como se ilustra en particular en los Ejemplos E1 y E2.

Para sistemas de agitación de rotor-estator:

25 Para un sistema de agitación de rotor-estator, una cantidad inicial de un sistema a agitar que tiene una o más fases y una densidad se introduce en un recipiente de mezcla adiabático y el sistema de agitación de rotor-estator se dispone en el recipiente de mezcla. Se mide la temperatura inicial del sistema a agitar, se inicia el sistema de agitación de rotor-estator y se mide el cambio de temperatura con la introducción de fuerzas de corte en el sistema a agitar por el sistema de agitación de rotor-estator durante un tiempo de agitación  $t$  a una velocidad  $n$  del sistema de agitación de rotor-estator. Además, se mide la temperatura final del sistema a agitar. Los datos determinados se usan para calcular la entrada de potencia específica en el sistema agitado. Los siguientes cálculos se llevan a cabo usando el ejemplo del agua como sistema a agitar.

30 La entrada de potencia se calcula de acuerdo con la fórmula 1:

$$\text{Fórmula 1: } P = [(mW_{\text{quer}} * cpW_{\text{quer}} * \Delta T) + (\Delta mW * \Delta H_{\text{quer}})] / t$$

35 en la que  $P$  es la entrada de potencia específica del volumen en vatios,  $mW_{\text{quer}}$  es la cantidad de agua media en kg,  $cpW_{\text{quer}}$  es la capacidad de calor media del agua en  $\text{kJ}/(\text{kg} * \text{K})$ ,  $\Delta T$  es la diferencia entre la temperatura inicial y final del agua en  $^{\circ}\text{C}$ ,  $\Delta mW$  es la diferencia entre la inicial y la cantidad final de agua en kg,  $\Delta H_{\text{quer}}$  es la entalpía media de evaporación de agua en  $\text{kJ}/\text{kg}$  y  $t$  es el tiempo de agitación en s.

Con la entrada de potencia  $P$  determinada en la fórmula 1, el factor de potencia de Newton adimensional  $Ne$  se calcula de acuerdo con la fórmula 2:

$$\text{Fórmula 2: } Ne = P / (\rho W * n^3 * d_2^5)$$

40 en la que  $P$  es la entrada de potencia específica del volumen en vatios,  $\rho W$  es la densidad del agua en  $\text{kg}/\text{m}^3$ ,  $n$  es la velocidad del agitador en  $\text{s}^{-1}$  y  $d_2$  es el diámetro del orificio del agitador en metros.

En un régimen de flujo turbulento en sistemas de agitador, el número de  $Ne$  es casi constante. El número de Reynolds adimensional está determinado por la Fórmula 3 a continuación.

$$\text{Fórmula 3: } Re = n * d_2^2 * (\rho/\eta)$$

45 donde  $n$  es la velocidad del agitador en  $\text{s}^{-1}$ ,  $d_2$  es el diámetro del orificio del cuerpo agitador en m,  $\rho$  es la densidad del sistema a agitar en  $\text{kg}/\text{m}^3$  y  $\eta$  es la viscosidad dinámica del sistema a agitar en  $\text{Pa}\cdot\text{s}$ .

Para los sistemas de flujo en los que se usan agitadores, se puede suponer un flujo turbulento en el intervalo de números de Reynolds mayor que 1000.

La fórmula 4 a continuación se usa para transferir la entrada de potencia determinada por la fórmula 1 para el agua a un sistema de gravedad específico a agitar, determinando así la potencia específica  $Ps$ :

## ES 2 764 153 T3

$$\text{Fórmula 4: } P_s/P = N_e * (\rho_s * n^3 * d_2^5) / P$$

en la que  $P_s$  es la potencia específica en vatios,  $P$  el volumen de entrada de potencia específica en vatios,  $N_e$  el factor de potencia de Newton adimensional,  $\rho_s$  la gravedad específica del sistema específico a agitar en  $\text{kg/m}^3$  y  $d_2$  el diámetro del orificio del agitador en m.

5 Para sistemas con cuerpos agitadores (sistemas agitadores):

Un cuerpo agitador puede ser, por ejemplo, un agitador de media luna. A la velocidad dada  $n$  en  $\text{min}^{-1}$ , el par  $M$  se mide en el producto de reacción en  $\text{Ncm}^{-1}$ .

El rendimiento se calcula usando la siguiente fórmula 5 de la siguiente manera:

$$\text{Fórmula 5: } P_s = M * 2 * \pi * n$$

10 en la que  $P_s$  es la potencia específica en vatios,  $M$  es el par en  $\text{Ncm}^{-1}$  y  $n$  es la velocidad en  $\text{min}^{-1}$ .

La entrada de potencia específica del volumen  $P_s$  en vatios se calcula con referencia al volumen del sistema a agitar.

En el contexto de la presente invención, agitación significa en particular mezclar, homogeneizar, dispersar, suspender, emulsionar.

15 Preferentemente, un agitador también se denomina cuerpo agitador, seleccionado de agitadores de barra transversal, agitadores de rejilla, agitadores de aspas, agitadores de ancla, agitadores helicoidales, agitadores MIG, agitadores de disco, agitadores de hélice, agitadores de impulsor, agitadores de media luna y sus combinaciones.

Preferentemente, la dispersión se lleva a cabo en la etapa a) con un agitador a una velocidad periférica en el intervalo de 1 a 80 m/s, preferentemente en el intervalo de 1,8 a 30 m/s.

20 Preferentemente, la dispersión en la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de preferentemente 50 a 200 °C, preferentemente de 60 a 150 °C, más preferentemente de 70 a 120 °C, lo más preferentemente en el intervalo de 80 a 100 °C.

Mediante procedimientos habituales, el compuesto de fórmula (I-a) obtenido en la etapa a) y los isómeros y sus mezclas pueden aislarse de la mezcla de reacción. En general, la mezcla de reacción obtenida en la etapa a) se puede usar sin purificación adicional para las reacciones posteriores.

25 puede usar sin purificación adicional para las reacciones posteriores.

Etapa b)

En una primera realización, la etapa b) comprende la alquildecarboxilación o saponificación/descarboxilación de la mezcla de reacción obtenida en la etapa a) a temperaturas elevadas.

30 En una segunda realización, la etapa b) comprende la decarboxilación o saponificación/descarboxilación de alquilo del compuesto de fórmula (I-a), e isómeros y sus mezclas a temperaturas elevadas en una mezcla de disolvente/agua. Las mezclas de disolvente/agua adecuadas son las mezclas de disolvente/agua mencionadas en la etapa a).

35 Normalmente, la etapa b) se lleva a cabo en presencia de una sal. Las sales adecuadas incluyen carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, haluros de metales alcalinos tal como cloruro de litio, yoduro de litio, cloruro de sodio, bromuro de sodio o yoduro de sodio, cloruro de potasio, haluros de metales alcalinotérreos y fosfatos de metal alcalino tal como fosfato de sodio o fosfato de potasio.

Normalmente, la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 50 a 250 °C, preferentemente de 100 a 200 °C, en particular de 120 a 200 °C.

Puede ser ventajoso llevar a cabo la etapa b) en una autoclave.

40 Una realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque las etapas a) y b) se llevan a cabo en una etapa (reacción en un recipiente), es decir, sin aislamiento del compuesto de fórmula (Ia), isómeros y sus mezclas.

Etapa c)

45 Los catalizadores de hidrogenación adecuados son catalizadores de paladio en soportes. Como soporte son adecuados varios materiales, tal como alúmina, sustratos cerámicos o carbono o grafito. Los materiales de soporte para estos catalizadores son conocidos por un experto en la técnica y generalmente se usan en forma finamente dividida, que opcionalmente se puede comprimir en gránulos. Se da preferencia particular al uso de carbono, en



particular carbón activado, como material de soporte. También se prefiere el uso de alúmina como material de soporte. Se da preferencia muy particular al uso de paladio sobre carbono (10 %).

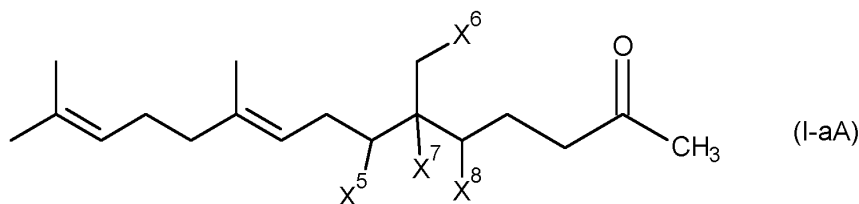
La hidrogenación se lleva a cabo generalmente en un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen éteres cíclicos tal como tetrahidrofurano (THF) o dioxano o alcoholes como metanol o etanol.

- 5 La etapa c) generalmente se lleva a cabo a una temperatura de 20 a 100 °C.

La reacción se lleva a cabo preferentemente en una autoclave. La hidrogenación se lleva a cabo normalmente a una presión de hidrógeno de 0,05 a 2 MPa, preferentemente de 0,05 a 1,5 MPa, y más preferentemente de 0,1 a 1,2 MPa.

Para más detalles sobre hidrogenaciones catalíticas de compuestos de polieno, véase el documento EP 34804.

- 10 Una realización específica del procedimiento de acuerdo con la invención es un procedimiento para la preparación de farnesilacetona de la fórmula (I-aA),

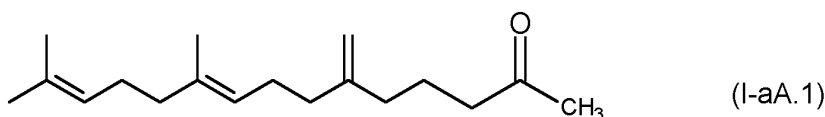


isómeros y sus mezclas,

en la que

- 15 una de las combinaciones de los radicales X<sup>5</sup> y X<sup>7</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> o X<sup>7</sup> y X<sup>8</sup> en conjunto son el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos, y los radicales restantes X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> y X<sup>8</sup> son cada uno hidrógeno, en el que el procedimiento comprende las etapas a) y b).

Es especialmente preferente un procedimiento para la preparación de farnesilacetona de la fórmula (I-aA.1)

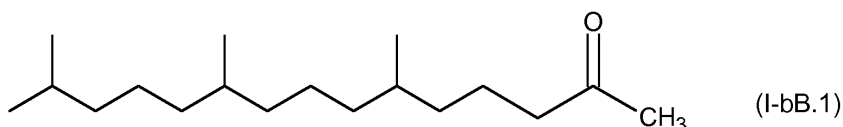


- 20 e isómeros y sus mezclas, que comprenden las etapas a) y b) del procedimiento de acuerdo con la invención, en el que en la etapa a) el compuesto de farneseno de la fórmula (II) es al menos 70 % en peso, preferentemente al menos 80 % en peso y en particular al menos 90 % en peso de β-E-farneseno y el β-cetoéster de la fórmula general (III) es acetoacetato de metilo.

- 25 De acuerdo con una realización preferente adicional, en la etapa a) se usa como compuesto de farneseno de fórmula (II) una mezcla de β-farneseno y α-farneseno y como β-cetoésteres de la fórmula general (III) acetoacetato de metilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de carbonato de sodio.

Con la ayuda de las etapas a) y b) del procedimiento de acuerdo con la invención, es posible producir farnesilacetona, que es un intermedio importante para la preparación de hexahidrofarnesilacetona, fácilmente y a escala industrial de manera ventajosa.

- 30 También es particularmente preferente un procedimiento para la preparación de hexahidrofarnesilacetona (6,10,14-trimetil-2-pentadecanona) de la fórmula (I-bB.1)



- 35 que comprende las etapas a), b) y c) del procedimiento de acuerdo con la invención, en el que en la etapa a) el compuesto de farneseno de la fórmula (II) es β-E-farneseno y el β-cetoéster de la fórmula general (III) es acetoacetato de metilo. De acuerdo con una realización preferente adicional, el compuesto de farneseno de la fórmula (II) usado en la etapa a) es una mezcla de β-farneseno y α-farneseno y el β-cetoéster de la fórmula general (III) es acetoacetato de metilo.

Con la ayuda de las etapas a), b) y c) del procedimiento de acuerdo con la invención, es posible producir hexahidrofarnesilacetona, que es un intermediario importante para la producción de fitol o isofitol y, por lo tanto, para preparar vitamina E, fácilmente y a escala industrial de manera ventajosa.

DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA Y EJEMPLOS

5 La invención se explica con más detalle a continuación mediante las Figuras A1 a C1 y los ejemplos asociados A1 a E1.

10 La Fig. A1 muestra el curso de reacción de un procedimiento de acuerdo con la técnica anterior usando una mezcla de disolvente de metanol y agua en una relación de volumen de 3:1, cada uno calculado como sustancia pura, con una mezcla con una velocidad de agitación de 500 rpm y una potencia de entrada de 11 W/L

La Fig. A2 muestra el curso de la reacción de un procedimiento de la técnica anterior que usa una mezcla de disolvente de metanol y agua en una relación de volumen de 1:3, cada uno calculado como sustancia pura, con una mezcla con una velocidad de agitación de 500 rpm y una entrada de potencia de 11 W/L

15 La Fig. A3 muestra el curso de reacción de un procedimiento de acuerdo con la técnica anterior usando una mezcla de disolvente de metanol y agua en una relación de volumen de 1:3, cada uno calculado como sustancia pura, con una mezcla con una velocidad de agitación de 20.000 rpm y una potencia de entrada de 662 W/L

20 La Fig. A4 muestra el curso de reacción de un procedimiento de acuerdo con la técnica anterior usando una mezcla de disolvente de metanol y agua en una relación de volumen de 1:1, cada uno calculado como sustancia pura, con una mezcla con una velocidad de agitación de 20.000 rpm y una potencia de entrada de 662 W/L

La Fig. B1 muestra el curso de la reacción del procedimiento de acuerdo con la invención cuando se usa una mezcla disolvente de etanol y agua en una relación de volumen de 1:1 con una mezcla completa con una velocidad de agitación de 500 rpm y una potencia de entrada de 11 W/L,

25 La Fig. B2 muestra el curso de reacción del procedimiento de acuerdo con la invención cuando se usa una mezcla de disolvente de etanol y agua en una relación de volumen de 1: 1, en cada caso calculada como sustancia pura con una mezcla completa con una velocidad de agitación de 20.000 rpm y una potencia de entrada de 662 W/L,

30 La Fig. B3 muestra el curso de la reacción del procedimiento de acuerdo con la invención cuando se usa una mezcla disolvente de etanol y agua en una relación de volumen de 1:1 con una mezcla con una velocidad de agitador de 500 rpm y una entrada de potencia de 11 W/L y usando una mezcla de isómeros de farneseno como materia prima.

35 La Fig. B4 muestra el curso de la reacción del procedimiento de acuerdo con la invención usando una mezcla disolvente de etanol y agua en una relación de volumen de 1:1, cada uno calculado como sustancia pura con una mezcla con una velocidad de agitación de 20.000 rpm y una entrada de potencia de 662 W/L y usando una mezcla de isómeros de farneseno como materia prima.

La Fig. C1 muestra el curso de reacción de un procedimiento que usa agua como disolvente con una mezcla con una velocidad de agitación de 500 rpm y una potencia de entrada de 11 W/L.

40 La Figura A1 muestra el curso de la reacción de un procedimiento de acuerdo con la técnica anterior usando una mezcla de disolvente de metanol y agua en una relación de volumen de 3:1, calculada como la relación de volumen de las sustancias puras, con una mezcla con una velocidad de agitación de 500 rpm y una entrada de potencia de 11 W/L. El tiempo de reacción en minutos se representa en el eje x. En el eje y, la composición respectiva de la mezcla de reacción, expresada como % de área de un análisis cromatográfico de gases, se muestra con mediciones puntuales individuales a lo largo de la reacción. El farneseno se especifica con un símbolo de un triángulo, el producto diana metil (4E,8E)-2-acetil-5,9,13-trimetil-tetradeca-4,8,12-trienoato (y sus isómeros), también denominado X, con un símbolo de un cuadrado, la farnesilacetona Y (y sus isómeros) con un símbolo de un círculo y la suma del producto con un símbolo de una estrella.

50 La Figura A2 muestra el curso de la reacción de un procedimiento de acuerdo con la técnica anterior cuando se usa una mezcla de disolvente de metanol y agua en una relación de volumen de 1:3, calculada como la relación de volumen de las sustancias puras, con una mezcla con una velocidad de agitación de 500 rpm y una entrada de potencia de 11 W/L. El tiempo de reacción en minutos se representa en el eje x. En el eje y, la composición respectiva de la mezcla de reacción, expresada como % de área de un análisis cromatográfico de gases, se muestra con mediciones puntuales individuales a lo largo de la reacción.

El farneseno se especifica con un símbolo de un triángulo, el producto diana metil (4E,8E)-2-acetil-5,9,13-trimetiltetradeca-4,8,12-trienoato (y sus isómeros), también denominado **X**, con un símbolo de un cuadrado, la farnesilacetona **Y** (y sus isómeros) con un símbolo de un círculo y la suma del producto con un símbolo de una estrella.

5 La Figura A3 muestra el curso de la reacción de un procedimiento de acuerdo con la técnica anterior usando una mezcla de disolvente de metanol y agua en una relación de volumen de 1:3, calculada como la relación de volumen de las sustancias puras, con una mezcla con una velocidad de agitación de 20.000 rpm y una entrada de potencia de 662 W/L.

10 La Figura A4 muestra el curso de la reacción de un procedimiento de acuerdo con la técnica anterior usando una mezcla de disolvente de metanol y agua en una relación de volumen de 1:1, calculada como la relación de volumen de las sustancias puras, con una mezcla con una velocidad de agitación de 20.000 rpm y una entrada de potencia de 662 W/L. El tiempo de reacción en minutos se representa en el eje x. En el eje y, la composición respectiva de la mezcla de reacción, expresada como % de área de un análisis cromatográfico de gases, se muestra con mediciones puntuales individuales a lo largo de la reacción.

15 El farneseno se especifica con un símbolo de un triángulo, el producto diana metil (4E,8E)-2-acetil-5,9,13-trimetiltetradeca-4,8,12-trienoato (y sus isómeros), también denominado **X**, con un símbolo de un cuadrado, la farnesilacetona **Y** (y sus isómeros) con un símbolo de un círculo y la suma del producto con un símbolo de una estrella.

20 Las Figuras A1 y A2 muestran curvas de tiempo/rotación de acuerdo con la técnica anterior. La velocidad de reacción no aumenta significativamente con la mezcla rápida (entrada de alta potencia), como muestra la comparación de los Ejemplos A2 y A3. Incluso con una entrada de alta potencia, se logra menos del 40 % de conversión al producto diana después de 6 horas de tiempo de reacción.

25 Inesperadamente, se encontró que la velocidad de reacción aumenta significativamente (Ejemplo B2) en comparación con la técnica anterior (Ejemplo A4), cuando se establece una relación disolvente/agua especial (en la presente memoria etanol: agua = 1:1) y después se mezcla con una entrada de alta potencia.

30 La figura B1 muestra el curso de la reacción del procedimiento de acuerdo con la invención cuando se usa una mezcla de disolvente de etanol y agua en una relación de volumen de 1:1 con una mezcla completa con una velocidad de agitación de 500 rpm y una potencia de entrada de 11 W/L. El tiempo de reacción en minutos se representa en el eje x. En el eje y, la composición respectiva de la mezcla de reacción, expresada como % de área de un análisis cromatográfico de gases, se muestra con mediciones puntuales individuales a lo largo de la reacción.

El farneseno se especifica con un símbolo de un triángulo, el producto diana metil (4E,8E)-2-acetil-5,9,13-trimetiltetradeca-4,8,12-trienoato (y sus isómeros), también denominado **X**, con un símbolo de un cuadrado, la farnesilacetona **Y** (y sus isómeros) con un símbolo de un círculo y la suma del producto con un símbolo de una estrella.

35 La figura B2 muestra el curso de la reacción del procedimiento de acuerdo con la invención usando una mezcla de disolvente de etanol y agua en una relación de volumen de 1:1 con una mezcla completa con una velocidad de agitación de 20.000 rpm y una entrada de potencia de 662 W/L. El tiempo de reacción en minutos se representa en el eje x. En el eje y, la composición respectiva de la mezcla de reacción, expresada como % de área de un análisis cromatográfico de gases, se muestra con mediciones puntuales individuales a lo largo de la reacción.

40 El farneseno se especifica con un símbolo de un triángulo, el producto diana metil (4E,8E)-2-acetil-5,9,13-trimetiltetradeca-4,8,12-trienoato (y sus isómeros), también conocido como **X**, con un símbolo de un cuadrado, la farnesilacetona **Y** (y sus isómeros) con un símbolo de un círculo y la suma del producto con un símbolo de una estrella.

45 La Figura B3 muestra el curso de la reacción del procedimiento de acuerdo con la invención en las mismas condiciones que la figura B1, con la excepción de que se usó una mezcla de isómeros de farneseno como material de partida. Los valores que se relacionan con la conversión y, por lo tanto, con el eje y derecho son el producto diana metil (4E,8E)-2-acetil-5,9,13-trimetil-tetradeca-4,8,12-trienoato (y sus isómeros, símbolo de un cuadrado), también denominado **X**, farnesilacetona **Y** (y sus isómeros, símbolo de un círculo), así como la suma del producto (símbolo de una estrella) que comprende farnesilacetona **Y** (y sus isómeros) y **X** (y sus isómeros). El farneseno especificado con un símbolo de un triángulo, sin embargo, se refiere al lado izquierdo dispuesto en el eje y.

55 En la Figura B4, el curso de la reacción del procedimiento de acuerdo con la invención se muestra en las mismas condiciones que la Figura B2, con la excepción de que se usó una mezcla de isómeros de farneseno como material de partida. Los valores que se relacionan con la conversión y, por lo tanto, con el eje y derecho son el producto diana metil (4E,8E)-2-acetil-5,9,13-trimetil-tetradeca-4,8,12-trienoato (y sus isómeros, símbolo de un cuadrado), también conocido como **X**, farnesilacetona **Y** (y sus isómeros, símbolo de un círculo), así como la suma del producto (símbolo de una estrella) que comprende farnesilacetona **Y** (y sus isómeros) y **X** (y sus isómeros). El farneseno especificado con un símbolo de un triángulo, sin embargo, se refiere al lado izquierdo dispuesto en el eje y.

La Figura C1 muestra el curso de la reacción de un procedimiento que usa agua como disolvente con una mezcla completa con una velocidad de agitación de 500 rpm y una potencia de entrada de 11 W/L. El tiempo de reacción en minutos se representa en el eje x. En el eje y, la composición respectiva de la mezcla de reacción, expresada como % de área de un análisis cromatográfico de gases, se muestra con mediciones puntuales individuales a lo largo de la reacción.

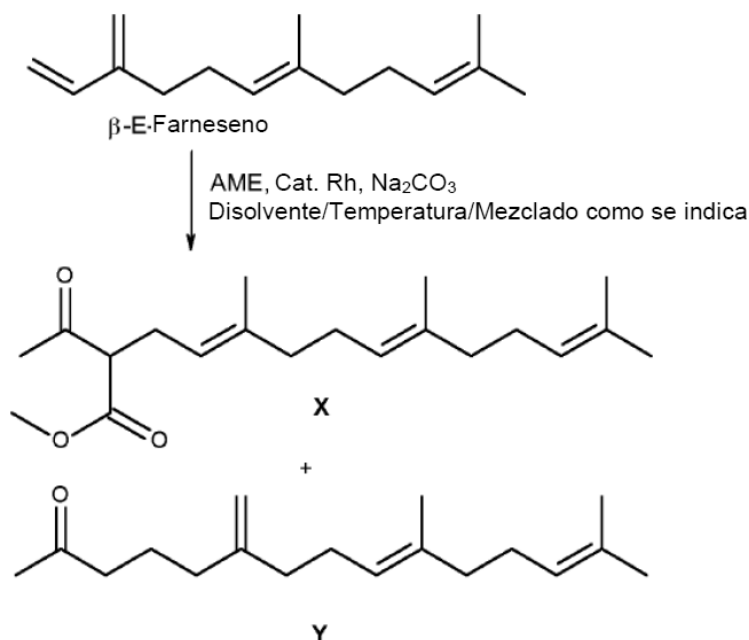
El farneseno se especifica con un símbolo de un triángulo, el producto diana metil (4E,8E)-2-acetil-5,9,13-trimetiltetradeca-4,8,12-trienoato (y sus isómeros), también denominado **X**, con un símbolo de un cuadrado, la farnesilacetona **Y** (y sus isómeros) con un símbolo de un círculo y la suma del producto con un símbolo de una estrella.

La Figura C1 muestra las curvas de tiempo/rotación de la técnica anterior con agua pura como disolvente. La velocidad de reacción es comparable en la presente memoria con la misma entrada de potencia con los experimentos en los que se agrega etanol o metanol (compárese C1 con A2 y B1).

Inesperadamente, una combinación especial de disolventes, al mismo tiempo que aumenta enormemente las entradas de potencia (B 2), conduce a velocidades de reacción significativamente mayores, que son necesarias para un procedimiento económico.

Los siguientes ejemplos se refieren a las figuras correspondientes de acuerdo con sus designaciones. La conversión catalítica de  $\beta$ -E-farneseno de acuerdo con la invención (Bedoukian Res., 90 % de  $\beta$ -E-farneseno, > 98 % suma de todos los isómeros de farneseno) con acetoacetato de metilo se muestra en el siguiente esquema 1 para todos los ejemplos. La mezcla de producto que se forma en la reacción comprende farnesilacetona (y sus isómeros) designados como **Y** (y sus isómeros) y metil (4E, 8E)-2-acetil-5,9,13-trimetil-tetradeca-4,8,12-trienoato (y sus isómeros) designado **X** (y sus isómeros). La suma de **X** e **Y** se menciona en todas las figuras y ejemplos como la suma de los productos.

Esquema 1; Representación esquemática de farnesilacetona (y sus isómeros) formada a partir de la reacción catalítica de  $\beta$ -E-Farneseno con acetoacetato de metilo (AME) designado **Y** y metilo (4E, (E) -2-acetil-5,9,13-trimetil- tetrasdeca-4,8,12-trienoato (y sus isómeros) designado **X**.



En los Ejemplos A1 a C1, en una atmósfera de gas protector, se colocaron dímero de cloro (1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (0,07 mmol, 35 mg), hidrato de tri(3-sulfonafenil)fosfina trisódico (1,1 mmol, 622 mg) y carbonato de sodio (0,25 mmol, 26,8 mg) en un matraz de vidrio de 250 ml. Se mezclaron farneseno (mezcla de isómeros trans- $\beta$ -farneseno o farneseno de acuerdo con la Tabla 2, 68,9 mmol, 14,1 g), acetoacetato de metilo (170 mmol, 19,7 g) con agua (grado HPLC) y etanol o metanol en las proporciones indicadas en la Tabla 2. Las sustancias usadas se especifican adicionalmente en la Tabla 1. La mezcla bifásica se calentó a 85 °C con agitación (500 rpm, agitador KP, aspa de agitador de teflón, forma de media luna de 7 cm de diámetro, o Ultra-Thurax a 20.000 rpm, modelo IKA T-25 Digital) durante 24 horas. La conversión de reacción respectiva se determinó en diversos momentos por análisis de cromatografía de gases (muestreo de la mezcla dispersa y determinación de conversión de la fase orgánica). Los parámetros de la cromatografía de gases fueron: columna de separación: 60 m\*0,25 mm HP5, espesor de película de 1,0  $\mu$ m, detector: FID, gas portador: hidrógeno, Prog. de temp.: 80 °C, 10 min, 20 °C/min, 250 °C, 30 minutos;

## ES 2 764 153 T3

Observación: de 0,0 a 9,0 minutos se suprime la integración.  $t_R$  (farneseno) = 18,5-20 min,  $t_R$  (AME) = 10,5-12,2 min,  $t_R$  (X + isómeros) = 29,0-32,5 min,  $t_R$  (farnesilacetona Y + isómeros) = 23,2 - 25,2 min.

Tabla 1: Resumen de las sustancias usadas en los Ejemplos A1 a D1 y las instrucciones del fabricante. S.I. significa sin información.

Núm.	Sustancia	Peso molecular	Pureza	Fabricante	Número de CAS
1	Trans- $\beta$ -farneseno	204,35 g/mol	S.I.	Bedoukian	18794-84-8
2	Mezcla de isómeros de farneseno	204,35 g/mol	S.I.	Sigma-Aldrich	502-61-4
3	Acetoacetato de metilo (AME)	116,12 g/mol	> 99,0 %	Sigma-Aldrich	105-45-3
4	Agua (Grado HPLC)	18,01 g/mol	$\geq$ 99,0 %	J.T. Baker	7732-18-5
5	Etanol	46,07 g/mol	$\geq$ 94,0 %	Alfa Aesar	64-17-5
6	Dímero de Clor(1,5-ciclooctadieno) rodio(I)	493,08 g/mol	S.I.	S.I.	12092-47-6
7	Tri(3-sulfonatofenil) fosfinhidrato, sal sódica	568,40 g/mol	$\geq$ 85,0 %	Alfa Aesar	63995-70-0
8	Carbonato de sodio	105,99 g/mol	$\geq$ 99,8 %	Riedel-de Haën	497-19-8

5

Tabla 2: Descripción general de las relaciones usadas en los Ejemplos A1 a C1, velocidades del agitador y entradas de potencia.

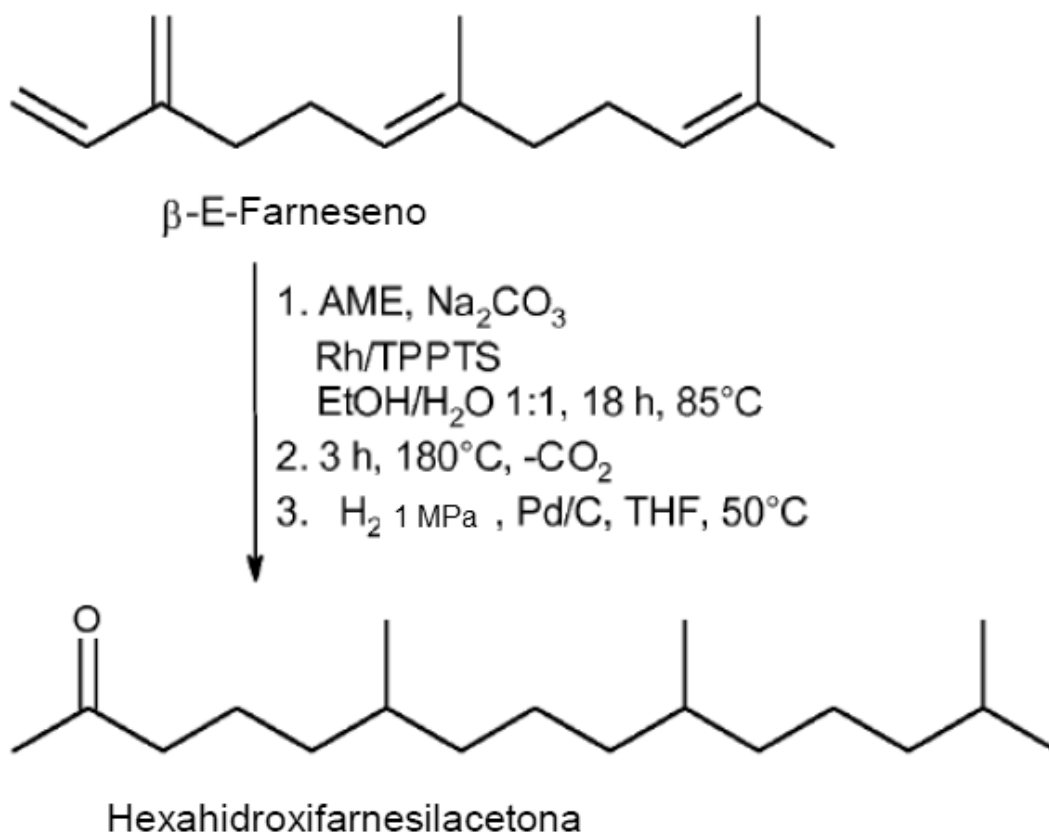
Ejemplo	Temp. interior [°C]	rpm	Entrada de potencia [W/L]	Farneseno	Disolventes, Volúmenes
A1	85	500	11	trans- $\beta$ -farneseno	Metanol:Agua = 7,5 ml:2,5 ml
A2	85	500	11	trans- $\beta$ -farneseno	Metanol:Agua = 2,5 ml:7,5 ml
A3*	85	20000	662	trans- $\beta$ -farneseno	Metanol:Agua = 3,8 ml:11,2 ml
A4*	85	20000	662	trans- $\beta$ -farneseno	Metanol:Agua = 7,5 ml:7,5 ml
B1	85	500	11	trans- $\beta$ -farneseno	Etanol:Agua = 5 ml: 5 ml
B2*	85	20000	662	trans- $\beta$ -farneseno	Etanol:Agua =7,5 ml: 7,5 ml
B3	85	500	11	Mezcla de isómeros de farneseno	Etanol:Agua =5 ml: 5 ml
B4*	85	20000	662	Mezcla de isómeros de farneseno	Etanol:Agua =7,5 ml: 7,5 ml
C1	85	500	11	trans- $\beta$ -farneseno	Agua (10 ml)

\* El tamaño del lote de todos los disolventes, volúmenes y reactivos se incrementó en un factor de 1,5.

Ejemplo D1:

10 Reacción de  $\beta$ -E-farneseno a hexahidrofarnesilacetona.

Esquema 2; Representación esquemática de los resultados de la conversión catalítica de  $\beta$ -E-Farneseno con acetoacetato de metilo (AME) formando hexahidrofarnesilacetona



5 Se dejó enfriar a temperatura ambiente un efluente de reacción preparado de acuerdo con el Ejemplo B2 (tamaño del lote 16,6 mmol, 3,39 g de  $\beta$ -E Farneseno). Del efluente (amarillo, 2 fases), se aisló la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con tolueno (5 ml). Las fases orgánicas se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío a una temperatura de 70 °C. Se obtuvieron 4,91 g de un aceite amarillo. A esto se le añadió agua (grado HPLC, 10 ml) y se calentó a una temperatura de 180 °C con agitación en una autoclave de acero de 20 ml durante 3 horas. Hubo un aumento de la presión a 2,2 MPa absolutos. Después se enfrió a temperatura ambiente y se relajó. El efluente se extrajo con tolueno (2 x 6 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó al vacío. Se obtuvieron 3,54 g de aceite amarillo. El aceite resultante se trató con THF (anhidro, 20 ml) y Pd/C (paladio (10 %) sobre carbón, Alfa Aeser, 350 mg). La mezcla se transfirió a una autoclave de acero de 60 ml y se sometió a presión con hidrógeno (1,0 MPa). Se calentó a una temperatura de 50 °C con agitación durante 18 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente y se relajó. El efluente de reacción (suspensión negra) se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. Se obtuvieron 3,50 g de hexahidrofarnesilacetona como un aceite incoloro.

Ejemplo E1:

En las siguientes Tablas 3 y 4, se muestran los parámetros para determinación de la entrada de potencia como se indicó anteriormente en la descripción, para un sistema de agitación de rotor-estator.

20

## ES 2 764 153 T3

Tabla 3: Descripción general de los parámetros para determinación de la entrada de potencia del sistema de agitación de rotor-estator usado (modelo: IKA T-25 Digital, Ultra-Thurax con 20.000 rpm, realizado con agua).

Masa	Tiempo	Temp.	$C_p W_{\text{quer}}$	$\Delta H_{\text{quer}}$	Densidad	Vol.	Aumento de la temperatura
[kg]	[min]	[°C]	[kJ/(kg*K)]	[kJ/kg]	[kg/m <sup>3</sup> ]	[L]	[°C]
0,56	0	22	4,188	2445,8	998,4	0,561	
	5	26,9					4,9
	10	33,8					6,9
	15	39,3					5,5
	21	46,3					7
	25	51,7					5,4
	30	57,4					5,7
	35	62					4,6
	40	67,7					5,7
	45	72,7					5
	51	79,4					6,7
	55	83,2					3,8
	60	87,9					4,7
	65	92,8					4,9
	70	96,5					3,7
0,548	74	98,7	4,218	2267,3	947,9	0,578	2,2

## ES 2 764 153 T3

Tabla 4: Descripción general de los parámetros para determinación de la entrada de potencia de un sistema de agitación de rotor-estator.

Prueba con agua			
capacidad calorífica promedio de agua	$c_p W_{\text{quer}}$	4,203	kJ/(kg*K)
entalpía promedio de evaporación de agua	$\Delta H_{\text{quer}}$	2356,6	kJ/kg
densidad promedio de agua	$\rho W$	973,2	kg/m <sup>3</sup>
Calor total	q	206863	J
Potencia registrada	P	46,6	W
Volumen de inicio	$V_0$	0,56	l
Entrada de potencia con respecto al volumen de inicio	$P/V_0$	83,2	W/l
Velocidad del rotor	n	20000	rpm
Diámetro del rotor	$d_R$	0,018	m
Coefficiente de potencia del rotor	$Ne$	0,68	
Velocidad circunferencial del rotor	$v_u$	18,85	m/s
Transferencia a la mezcla de reacción			
Densidad de la mezcla de reacción	$\rho$	940	kg/m <sup>3</sup>
Volumen de la mezcla de reacción	V	0,068	l
Transferencia de potencia de agitación de la mezcla de reacción	P	45	W
Entrada de potencia en la mezcla de reacción	$P/V$	662	W/l

### Ejemplo E2

- 5 La Tabla 5 a continuación muestra los parámetros para determinar la entrada de potencia de un sistema agitador cuando se usa un agitador de media luna.



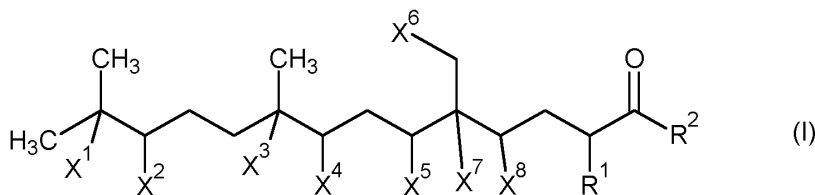
## ES 2 764 153 T3

Tabla 5: Descripción general de los parámetros para determinar la potencia de entrada de un sistema agitador para un agitador de media luna.

Determinación de la potencia de entrada para un agitador de media luna					
Mezcla de reacción densa / sistema a agitar		$d_R$	0,07	m	
Determinación de la potencia de entrada para un agitador de media luna					
Volumen de mezcla de reacción		V	0,046	l	
Mezcla de reacción densa / sistema a agitar		$\rho$	940	kg/m <sup>3</sup>	
Núm. de revoluciones	Torque	Potencia de agitación	Coefficiente de potencia	Entrada de potencia	Velocidad circunferencial
n	M	P	Ne	P/V	v <sub>u</sub>
[min]	[Ncm]	[W]	[-]	[W/l]	[m/s]
400	0,93	0,39	0,83	8,5	1,47
450	0,95	0,45	0,67	9,7	1,65
500	0,97	0,51	0,56	11	1,83
550	0,99	0,57	0,47	12,4	2,02
600	1,01	0,63	0,4	13,8	2,2

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar cetocompuestos de la fórmula general (I)

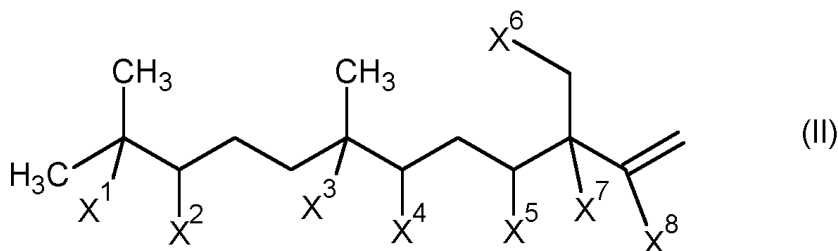


en la que

- 5  
 10  
 15
- R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un radical -C(O)OR<sup>3</sup>, en el que
  - R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
  - R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
  - X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> ambos representan hidrógeno o en conjunto representan el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos;
  - X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> ambos representan hidrógeno o en conjunto representan el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos;
  - X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> y X<sup>8</sup> representan cada uno hidrógeno;
  - en la que una de las combinaciones de los radicales X<sup>5</sup> y X<sup>7</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> o X<sup>7</sup> y X<sup>8</sup> también puede representar el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos, e isómeros y sus mezclas,

en la que

20 a) al menos un compuesto de farneseno de la fórmula general (II)



en la que

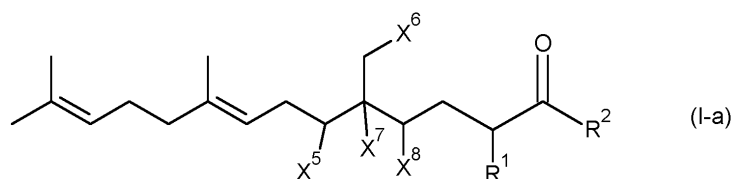
- 25  
 30
- X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> en conjunto representan el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos;
  - X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> en conjunto representan el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos;
  - X<sup>5</sup> y X<sup>7</sup> en conjunto representan el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos, a condición de que X<sup>6</sup> represente hidrógeno; o
  - X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> en conjunto representan el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos, a condición de que X<sup>5</sup> represente hidrógeno, y X<sup>8</sup> represente hidrógeno;

se somete a una reacción con un β-cetoéster de la fórmula general (III)



35 en la que

- 40
- R<sup>1</sup> representa un radical -C(O)OR<sup>3</sup>
  - en la que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
  - en presencia de un catalizador y una mezcla de disolvente/agua, en donde la mezcla de reacción se somete a dispersión con al menos una mezcla con un número de Reynolds mayor que 10<sup>4</sup>,
  - para dar un compuesto de la fórmula (I-a),



en la que

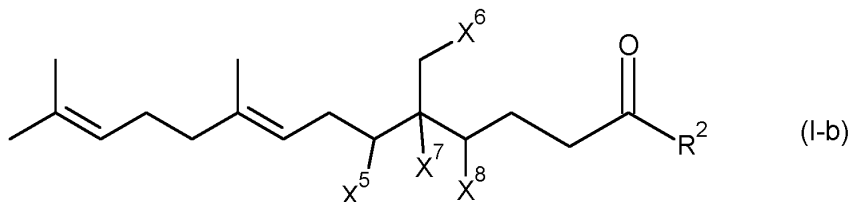
$R^1$  representa un radical  $-C(O)OR^3$ , en el que  $R^3$  representa alquilo  $C_1-C_4$ ;

$R^2$  representa alquilo  $C_1-C_4$ ;

- 5 una de las combinaciones de los radicales  $X^5$  y  $X^7$ ,  $X^6$  y  $X^7$  o  $X^7$  y  $X^8$  en conjunto representan el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos y los radicales restantes  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  y  $X^8$  representan hidrógeno;

e isómeros y sus mezclas;

- 10 b) la mezcla de reacción obtenida en la etapa a) se somete, dado el caso, a decarboxilación, para dar un compuesto de la fórmula (I-b)



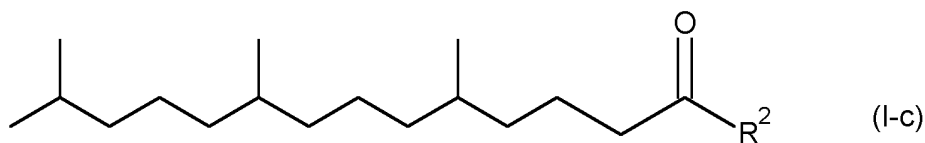
en la que

$R^2$  representa alquilo  $C_1-C_4$ ; y

- 15 una de las combinaciones de los radicales  $X^5$  y  $X^7$ ,  $X^6$  y  $X^7$  o  $X^7$  y  $X^8$  en conjunto representan el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos y los radicales restantes  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  y  $X^8$  representan hidrógeno;

e isómeros y sus mezclas

- 20 c) dado el caso, la mezcla de reacción obtenida en la etapa b) opcionalmente se somete a hidrogenación, para dar un compuesto de la fórmula (I-c)

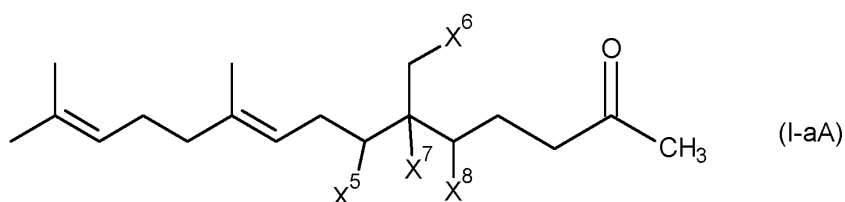


en la que

$R^2$  representa alquilo  $C_1-C_4$ ;

- 25 en donde el disolvente de la mezcla de disolvente/agua en la etapa a) se selecciona de etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, alcohol t-amílico, monoetilenglicol, dietilenglicol, tetrahidrofurano, dioxano, metil terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter, trietilenglicol dimetil éter, acetonitrilo, acetona, acetato de metilo, acetato de etilo, dimetilformamida, N-metilpirrolidona y sus mezclas.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar farnesilacetona de la fórmula (I-aA),



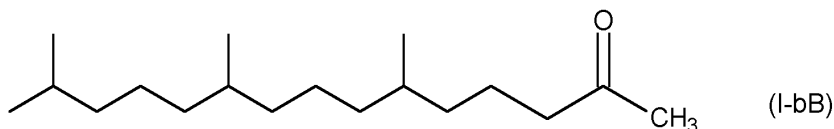
30

en la que

una de las combinaciones de los radicales  $X^5$  y  $X^7$ ,  $X^6$  y  $X^7$  o  $X^7$  y  $X^8$  en conjunto representan el segundo enlace de un doble enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos, y los radicales restantes  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  y  $X^8$  representan hidrógeno,

5 e isómeros y sus mezclas,  
en donde el procedimiento comprende las etapas a) y b).

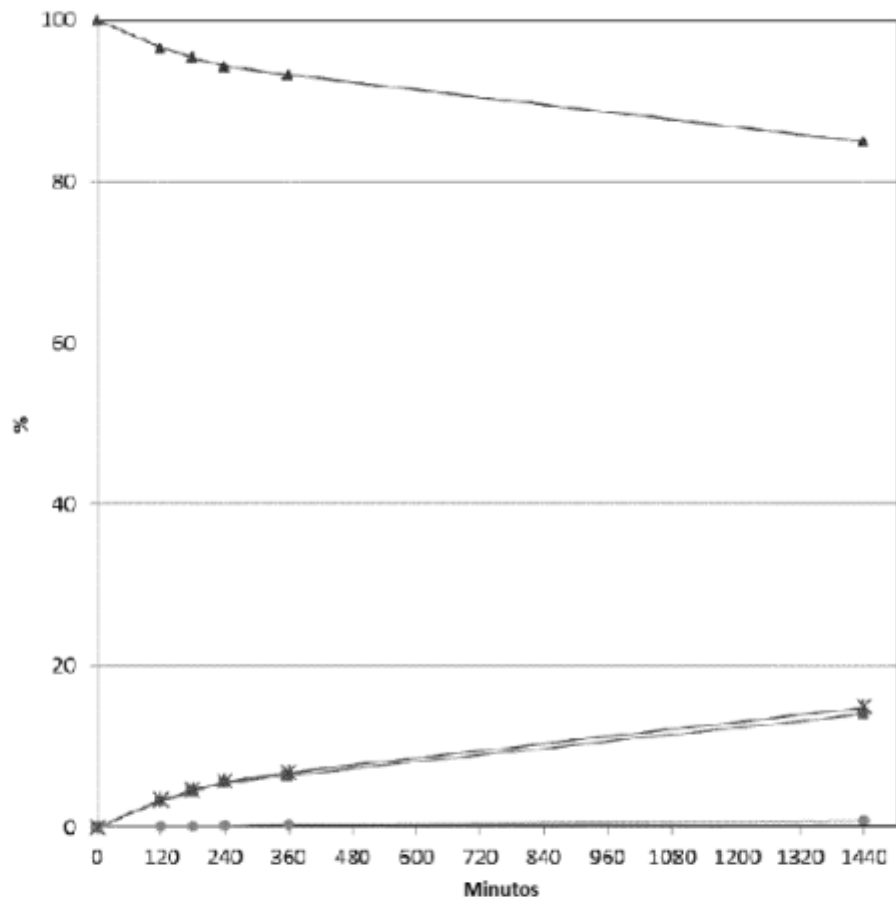
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar hexahidrofarnesilacetona (6,10,14-trimetil-2-pentadecanona) de la fórmula (I-bB),



en donde el procedimiento comprende las etapas a), b) y c).

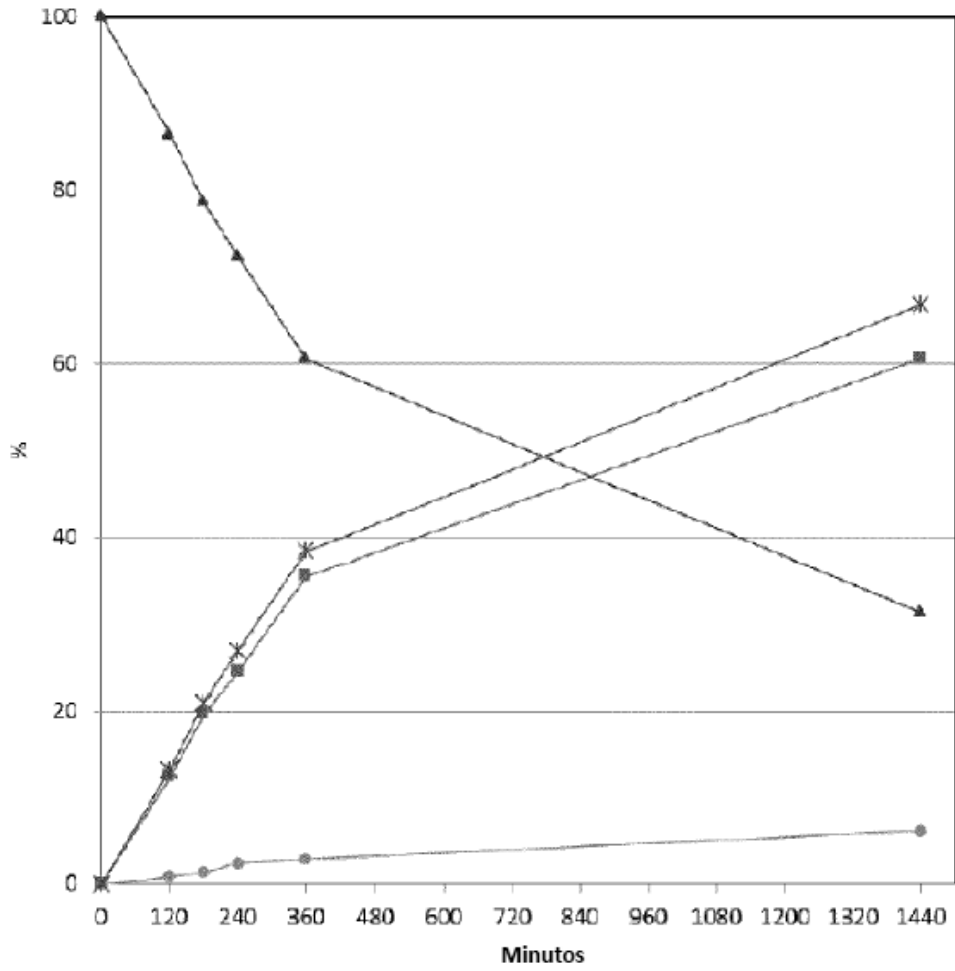
4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente de la mezcla de disolvente/agua en la etapa a) es etanol o dietilenglicol.
5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla de disolvente/agua en la etapa a) está presente en una relación de volumen de preferentemente 1:5 a 5:1.
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la mezcla de disolvente/agua en la etapa a) está presente en una relación de volumen de 1:2 a 2:1.
7. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, en el que la mezcla de disolvente/agua en la etapa a) está presente en una relación de volumen de 1:1.
8. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la dispersión en la etapa a) se lleva a cabo en una entrada de potencia en el intervalo de preferentemente 0,1 a 5000 W/L.
9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la dispersión en la etapa a) se lleva a cabo a una entrada de potencia en el intervalo de preferentemente 10 a 600 W/L.
10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la dispersión en la etapa a) se lleva a cabo a una entrada de potencia en el intervalo de preferentemente 20 a 100 W/L.
11. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la dispersión en la etapa a) se lleva a cabo con un agitador a una velocidad periférica en el intervalo de 1 a 80 m/s.
12. Procedimiento de la reivindicación 11, en el que la dispersión en la etapa a) se lleva a cabo con un agitador a una velocidad periférica en el intervalo de 1,8 a 30 m/s.
13. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la dispersión en la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 50 a 200 °C.
14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la dispersión en la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 60 a 150 °C.
15. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la farnesilacetona obtenida se usa para preparar vitamina E, isofitol, deshidroisofitol, hexahidrofarnesilacetona, tetrahidrofarnesilacetona.

Fig. A1:



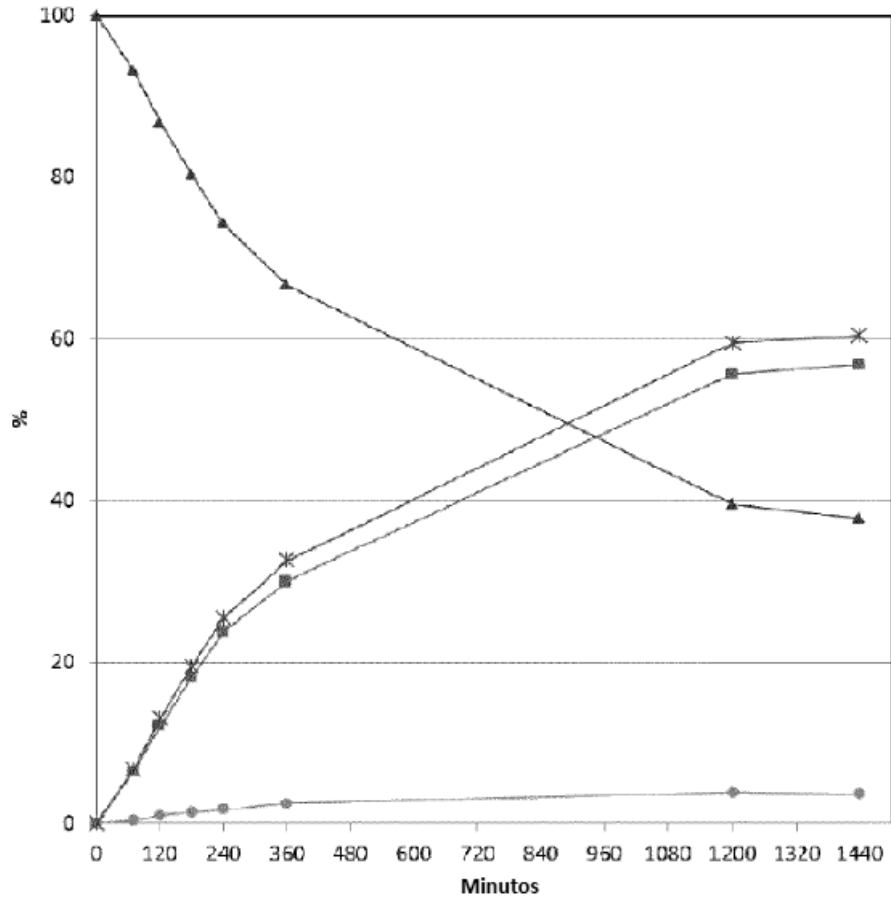
- ▲ Farneseno
- Producto diana
- Farnesilacetona
- ✕ Suma del producto

Fig. A2:



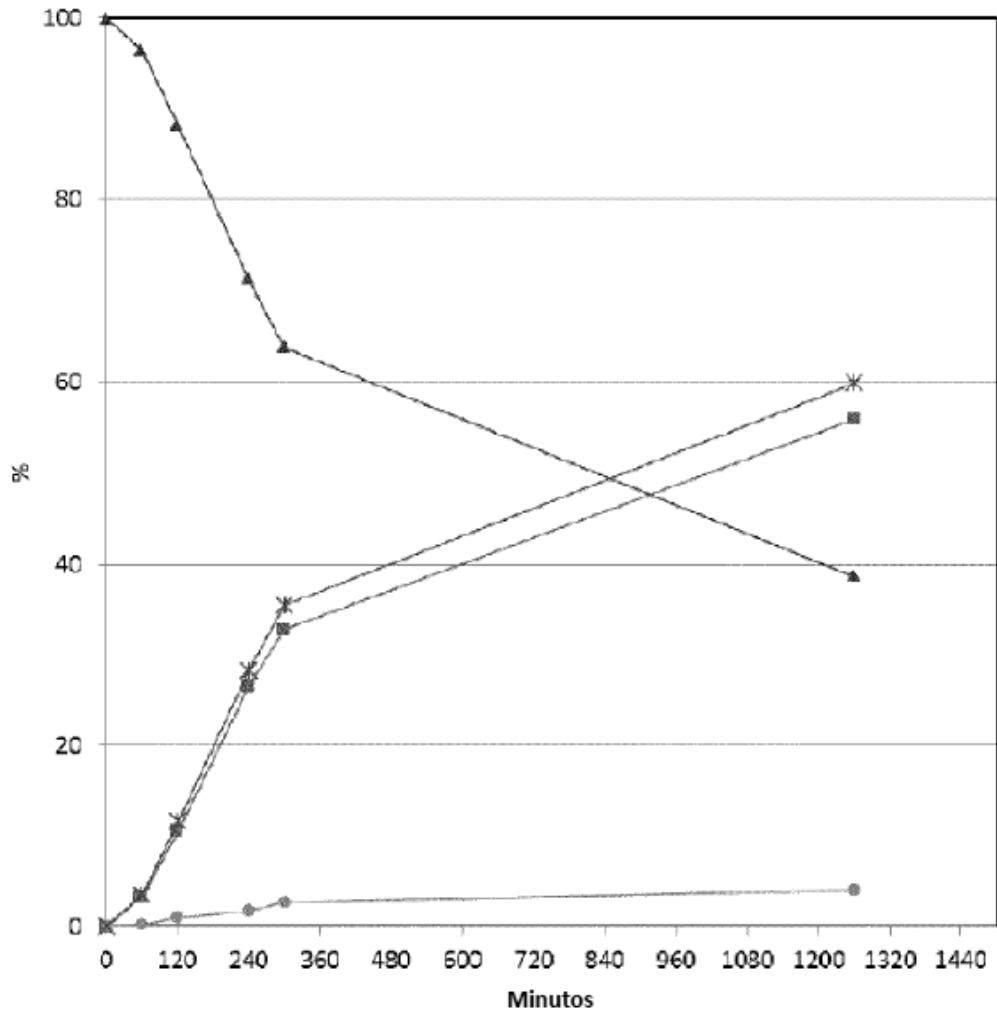
- ▲ Farneseno
- Producto diana
- Farnesilacetona
- \* Suma del producto

Fig. A3:



- ▲ Farneseno
- Producto diana
- Farnesilacetona
- ✕ Suma del producto

Fig. A4:



- ▲ Farneseno
- Producto diana
- Farnesilacetona
- ✱ Suma del producto



Fig. B1:

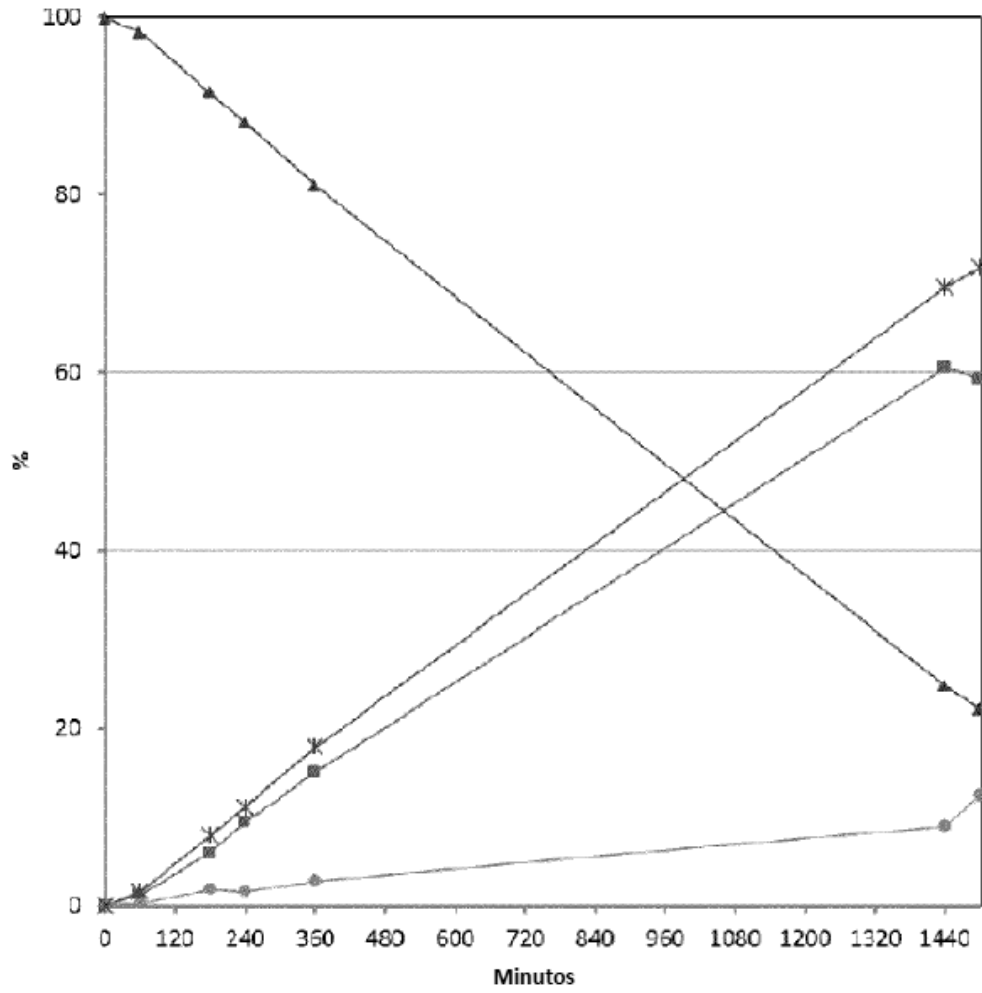
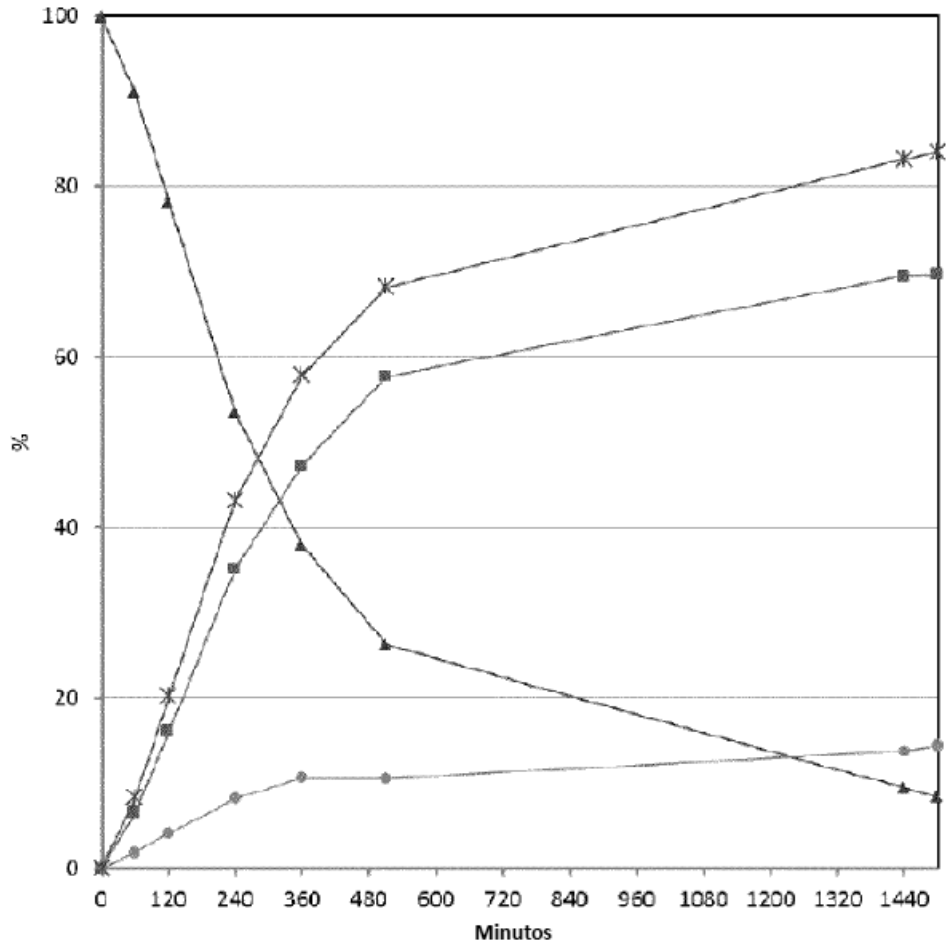


Fig. B2:



- ▲ Farneseno
- Producto diana
- Farnesilacetona
- ✱ Suma del producto

Fig. B3:

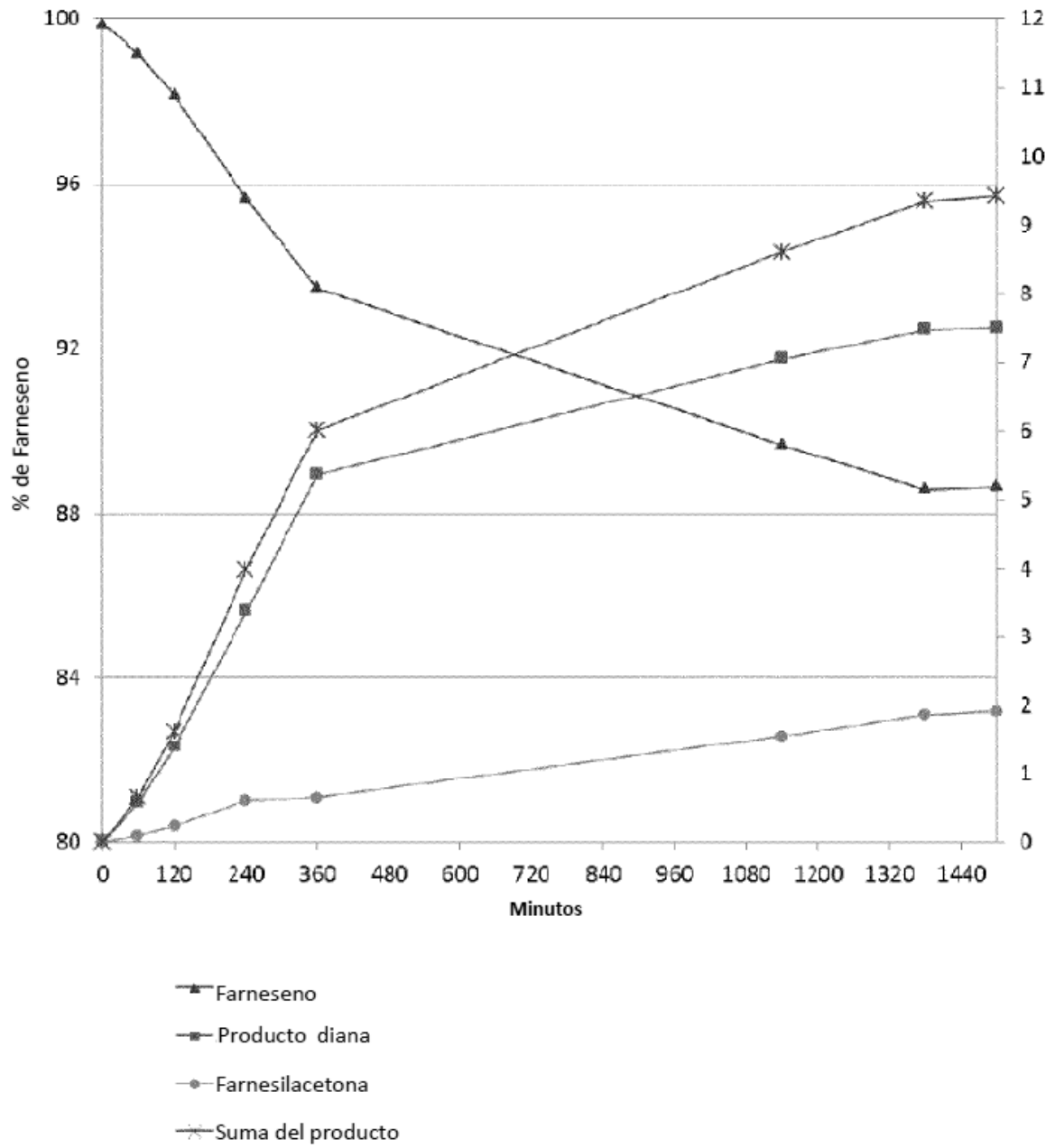


Fig. B4:

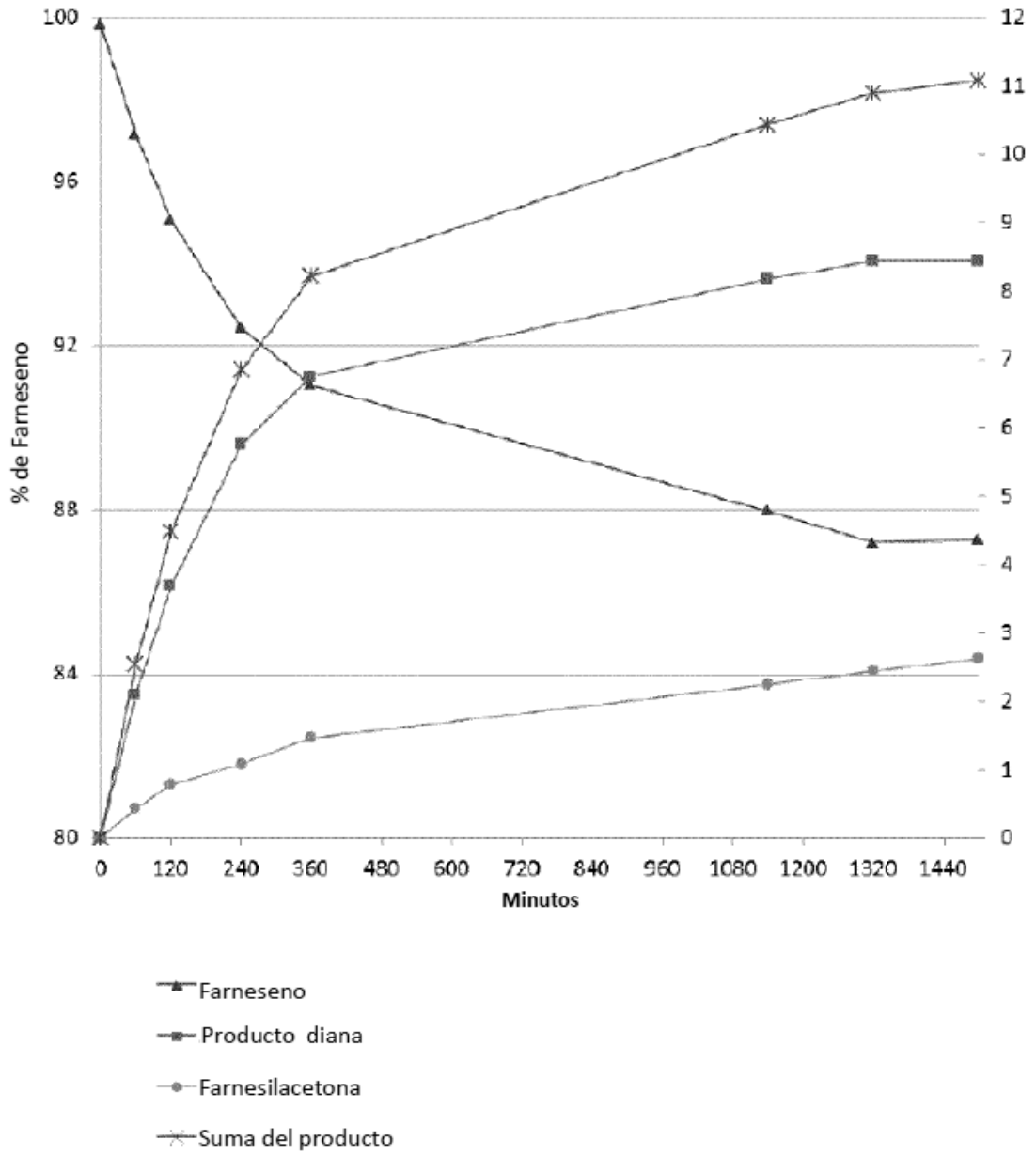
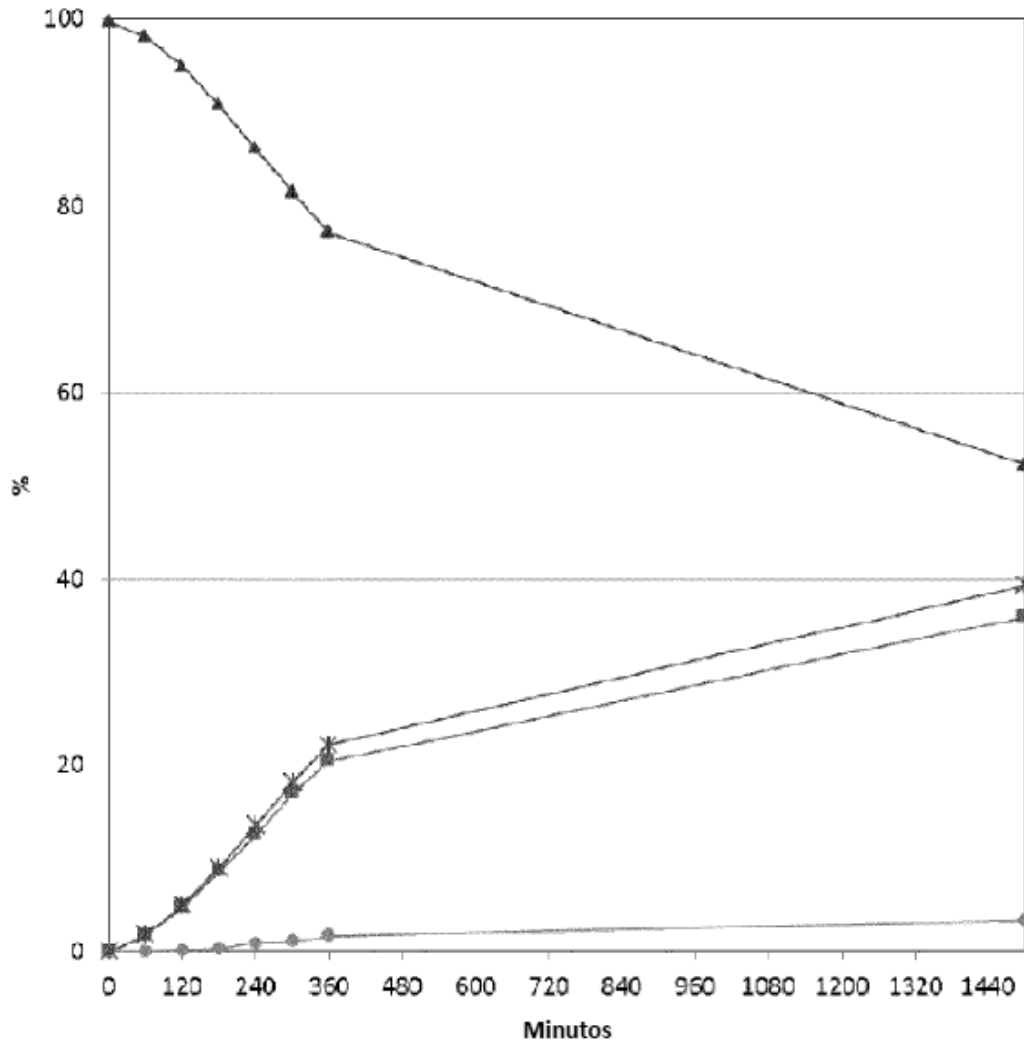


Fig. C1:



- ▲— Farneseno
- Producto diana
- Farnesilacetona
- ×— Suma del producto