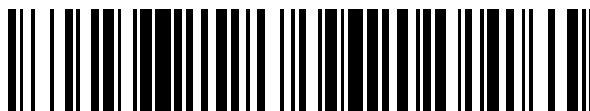


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 502**

51 Int. Cl.:

C07C 45/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2016 PCT/EP2016/061221**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2016 WO16184948**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2016 E 16723374 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3297983**

54 Título: **Procedimiento de preparación de una dicetona macrocíclica**

30 Prioridad:

20.05.2015 EP 15168462

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

27.07.2020

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Str. 38
67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es:

**RUEDENAUER, STEFAN;
BRU ROIG, MIRIAM;
ERNST, ANDREAS y
FENLON, THOMAS**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 775 502 T3

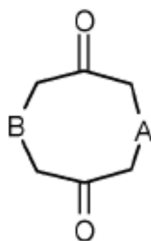
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

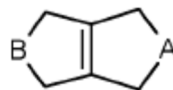
Procedimiento de preparación de una dicetona macrocíclica

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de dicetona macrocíclica de fórmula (I), que comprende la oxidación de un compuesto de bicicloolefina de fórmula (II) con un agente oxidante,

5



(I)



(II)

10

en las que en las fórmulas (I) y (II)

A es $(\text{CH}_2)_n$ siendo n un número entero de 2 a 12, en particular de 6 a 10, donde dos átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, en particular metilo, o dos átomos de hidrógeno, que están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden reemplazarse por un carbociclo de 5 o 6 miembros saturado, fusionado;

15

B es $(\text{CH}_2)_m$ siendo m 1 o 2, donde 1 o 2 átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, en particular metilo.

Las dicetonas macrocíclicas de fórmula (I), en particular ciclopentadecan-1,5-diona o 3-metilciclopentadecan-1,5-diona, que corresponden a la fórmula (I), donde A es CH_2 o CH-CH_3 y B es $(\text{CH}_2)_6$, son fragancias interesantes y pueden servir también como precursores de otros odorizantes de almizcle macrocíclico, como la muscona.

20

La preparación de dicetonas macrocíclicas mediante escisión oxidativa del doble enlace de compuestos de bicicloolefina es conocida en la técnica.

25

El documento CH 519454 describe la preparación de ciclopentadecan-1,5-diona mediante ozonólisis de biciclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] o fotooxidación de biciclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] con oxígeno singlete, seguido de reordenamiento ácido de los hidroperóxidos resultantes. El documento CH 519454 describe también la reacción de biciclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] con permanganato de potasio. La ozonólisis y la fotooxidación son difíciles de controlar a gran escala, mientras que el uso de permanganato de potasio es relativamente costoso y requiere un procedimiento de trabajo difícil y laborioso.

30

El documento CH 513791 describe un procedimiento de preparación de ciclopentadecan-1,5-diona y 3-metilciclopentadecan-1,5-diona, que comprende la oxidación de biciclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] o 14-metilbiciclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] con una cantidad subestequiométrica de H_2O_2 acuoso al 55% en ácido fórmico concentrado seguido de reacción de los intermedios con hidróxido de potasio para producir biciclo[10.3.0]pentadecan-1,12-diol o 14-metilbiciclo[10.3.0]pentadecan-1,12-diol, que a continuación se escinde mediante tratamiento con Pb_3O_4 en ácido acético glacial. El procedimiento es tedioso e incluye el uso de productos químicos tóxicos.

35

El documento CN 102786398A describe la síntesis de múltiples etapas de 3-metilciclopentadecan-1,5-diona a partir de ciclododecanona, en la que la última etapa de la síntesis comprende la oxidación de 14-metilbiciclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] con cantidades estequiométricas de peryodato de sodio en presencia del catalizador de transferencia de fase bromuro de tetrabutilamonio para producir 3-metilciclopentadecan-1,5-diona. El peryodato de sodio, que debe aplicarse en un exceso de más de cuatro veces, es costoso y no es fácil de manipular a escala industrial debido a los altos requisitos técnicos de seguridad. Además, debe eliminarse el desecho de peryodato de sodio. Debido a estos requisitos y aspectos económicos, este procedimiento no es aplicable a una producción a escala industrial.

40

La oxidación de olefinas sustituidas con compuestos de rutenio se conoce generalmente en la técnica.

Lee et al., J. Org. Chem., 1976, vol. 41 (22), págs. 3644 – 3644, por ejemplo, describe la oxidación de compuestos de metil cinamato con cantidades estequiométricas de tetróxido de rutenio.

45

Ayres et al., Tetrahedron, vol. 42, Nº 15, págs. 4259 - 4265, describen la oxidación selectiva de alquenos fenólicos con tetróxido de rutenio. Específicamente, se describe la oxidación de isoeugenol trifluoroacetilado, 4,4'-dihidroxi- α,β -dimetilstilbeno trifluoroacetilado y un producto de reordenamiento de norpregnenol trifluoroacetilado con cantidades estequiométricas de tetróxido de rutenio usando tetracloruro de carbono como disolvente.

Sonawane y col., Tetrahedron Letters, vol. 33, Nº 12, págs. 1645 - 1646, describen una transformación térmica de vinilciclopropanos espirocíclicos a alquenos puenteados con biciclo[m.3.0]. No se menciona el uso de un oxianión de cloro

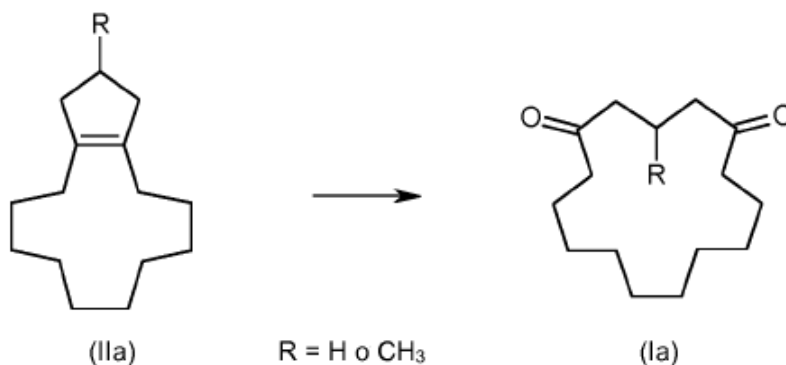
como anión co-oxidante.

El documento DE 3610718 describe un procedimiento de producción de ácido glutárico, que comprende la oxidación de ciclopenteno usando cantidades catalíticas de un compuesto de rutenio como agente oxidante y cantidades estequiométricas de un agente co-oxidante, tal como hipoclorito de sodio. El agente oxidante, así como el agente co-oxidante, se añade en forma de una solución alcalina acuosa. La reacción se realiza en un sistema de disolvente bifásico que consiste en agua y un disolvente orgánico clorado.

Hasta la fecha, todos los procedimientos informados para la oxidación de 14-metilbicyclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] o bicyclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] tienen grandes desventajas cuando se aplican a una producción a escala industrial.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir eficientemente el compuesto de fórmula (I), en particular ciclopentadecan-1,5-diona y 3-metilciclopentadecan-1,5-diona. El procedimiento debería ser fácil de manipular y debería permitir la producción de los compuestos de fórmula (I) con buenos rendimientos a escala industrial. Además, debería evitarse el uso de reactivos tóxicos o caros.

Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de fórmula (II), en particular los compuestos de fórmula (IIa), pueden convertirse eficientemente en los compuestos de dicetona de fórmula (I), en particular en compuestos de fórmula (Ia), si la oxidación de (II) o (IIa), respectivamente, se realiza usando un agente oxidante que comprende una cantidad catalítica de un compuesto de rutenio y un agente co-oxidante seleccionado de entre oxianiones de cloro.



Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento de producción de un compuesto de dicetona de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, que comprende la oxidación del compuesto de bicycloolefina de fórmula (II) con un agente oxidante, en el que el agente oxidante comprende una cantidad catalítica de un compuesto de rutenio y un agente co-oxidante seleccionado de entre oxianiones de cloro.

La presente invención se refiere en particular a un procedimiento de producción de 3-metilciclopentadecan-1,5-diona de fórmula (Ia, R = CH₃) de 14-metilbicyclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] de fórmula (IIa, R = CH₃), mediante el procedimiento que se describe en la presente memoria.

La presente invención se refiere también en particular a un procedimiento de producción de ciclopentadecan-1,5-diona de fórmula (Ia, R = H) a partir de bicyclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] de fórmula (IIa, R = H), mediante el procedimiento que se describe en la presente memoria.

El procedimiento según la invención tiene varias ventajas sobre la técnica anterior. La oxidación de los compuestos de fórmula (II), en particular de los compuestos de fórmula (IIa), mediante el uso de una cantidad catalítica de un compuesto de rutenio como agente oxidante junto con un agente co-oxidante seleccionado de entre oxianiones de cloro mediante el procedimiento que se describe en la presente memoria, resulta directamente en la formación de los compuestos de fórmulas (I) o (Ia), respectivamente, con buenos rendimientos y selectividad. En contraste con los procedimientos descritos en la técnica, por ejemplo, en los documentos CH 513791, CH 519454 y CN 102786398A, el presente procedimiento puede realizarse fácilmente a gran escala, ya que el compuesto de rutenio, así como el co-oxidante, se seleccionan de entre compuestos no peligrosos y, de esta manera, son mucho más fáciles de manipular que el ozono, el oxígeno singlete, Pb₃O₄ o peryodato de sodio. Además, puede evitarse el uso de oxidantes caros y el compuesto de rutenio puede reciclarse para su uso posterior. Mientras la reacción transcurre sin problemas y con alta selectividad, pueden evitarse trabajos tediosos y grandes flujos de residuos.

Para el propósito de la presente invención, la expresión "rutenatos" se refiere a cualquier sal de rutenio que contiene el oxianión RuO₄²⁻.

Para el propósito de la presente invención, la expresión "perrutenatos" se refiere a cualquier sal de rutenio que contiene el oxianión RuO₄⁻.

Según el procedimiento de la presente invención, la cantidad total de compuesto de rutenio en la mezcla de reacción,

calculada en base al número de átomos de rutenio, está comprendida típicamente en el intervalo de 0,001 a 0,2 mol, preferentemente en el intervalo de 0,005 a 0,15 mol, en particular en el intervalo de 0,01 a 0,1 mol, por 1 mol de compuesto de fórmula (II).

5 Generalmente, cualquier compuesto de rutenio en forma de una sal de rutenio inorgánica o puede usarse una sal compleja orgánica como agente oxidante en el procedimiento de la presente invención. Los compuestos de rutenio adecuados son, por ejemplo,

- óxidos de rutenio, tales como óxido de rutenio (IV) u óxido de rutenio (VIII);
- rutenatos, es decir, cualquier sal de rutenio que contenga el oxianión RuO_4^{2-} , por ejemplo, las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de los mismos, tales como rutenato de magnesio, estroncio, calcio, bario o sodio;
- 10 – perrutenatos, es decir, cualquier sal de rutenio que contenga el oxianión RuO_4^- , por ejemplo, las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de los mismos, tales como perrutenatos de sodio o potasio;
- haluros de rutenio, tales como cloruro de rutenio (II), cloruro de rutenio (III), cloruro de rutenio (IV), bromuro de rutenio (III) o yoduro de rutenio (III);
- nitratos de rutenio, tales como nitrato de rutenio (III);
- 15 – hidróxido de rutenio (III);
- sulfato de rutenio (IV);
- carboxilatos de rutenio, tales como acetato de rutenio (III);
- complejos de rutenio, tales como hexaclororutenato de amonio (IV), hexaclororutenato de potasio (IV), pentacloroacuarutenato de amonio (III), pentacloroacuarutenato de potasio (III), cloruro de hexaamina rutenio (III), bromuro de hexaamina rutenio (III), yoduro de hexaamina rutenio (III), cloruro de nitrosilpentaamina rutenio (III), etilendiamintetraacetato de rutenio (IV) o dodecacarbonilo de rutenio (0).
- 20

Los compuestos de rutenio anteriores pueden ser anhidros o hidratados. El compuesto de rutenio puede usarse solo o en combinación de dos o más.

25 Preferentemente, el compuesto de rutenio usado en el procedimiento de la invención se selecciona de entre óxidos de rutenio, rutenatos, perrutenatos, haluros de rutenio, nitratos de rutenio y mezclas de los mismos.

Los óxidos de rutenio preferentes son, por ejemplo, tetróxido de rutenio o dióxido de rutenio. Los rutenatos preferentes son, por ejemplo, rutenato de magnesio, rutenato de calcio o rutenato de sodio.

Un perrutenato preferente es, por ejemplo, el perrutenato de sodio.

30 Los haluros de rutenio preferentes son, por ejemplo, cloruro de rutenio (III), cloruro de rutenio (IV) o bromuro de rutenio (III).

Un nitrato de rutenio preferente es, por ejemplo, nitrato de rutenio (III).

Más preferentemente, el compuesto de rutenio usado en el procedimiento de la presente invención se selecciona de entre tetróxido de rutenio, rutenato de sodio, perrutenato de sodio, dióxido de rutenio, tricloruro de rutenio o mezclas de los mismos.

35 En particular, el compuesto de rutenio usado en el procedimiento de la invención es tricloruro de rutenio.

Según el procedimiento de la invención, la cantidad total de agente co-oxidante usado en la oxidación está comprendida típicamente en el intervalo de 2 a 10 moles, en particular en el intervalo de 3 a 8 moles, por 1 mol de compuesto de fórmula (II), de manera que la cantidad molar del agente oxidante especificado anteriormente se calcula como equivalentes de oxígeno.

40 Para los propósitos de la presente invención, la expresión "equivalente de oxígeno" se refiere al número de átomos de oxígeno que puede liberar un oxidante determinado. Por ejemplo, los peroxiácidos inorgánicos u orgánicos, así como H_2O_2 pueden liberar un átomo de oxígeno. El hipoclorito (ClO^-) puede liberar también un átomo de oxígeno, mientras que el clorito (ClO_2^-) puede liberar típicamente dos átomos de oxígeno.

45 Según la invención, el agente co-oxidante se selecciona de entre oxianiones de cloro. En principio, cualquier oxianión de cloro que sea capaz de oxidar un compuesto de rutenio que tenga un bajo índice de oxidación para generar un compuesto de rutenio que sea capaz de oxidar olefinas puede usarse como agente co-oxidante en el procedimiento de la presente invención.

Los oxianiones de cloro adecuados son, a modo de ejemplo, hipocloritos, cloritos, cloratos o percloratos.

Para los propósitos de la presente invención, las expresiones "hipocloritos", "cloritos", "cloratos" o "percloratos" se refieren a cualquier sal que contiene el oxianión ClO^- (hipoclorito), ClO_2^- (clorito), ClO_3^- (clorato) o ClO_4^- (perclorato), respectivamente, por ejemplo, sus sales de metales alcalinos o alcalinotérreos.

5 En particular, el agente co-oxidante se selecciona de entre hipocloritos, por ejemplo, hipoclorito de litio, hipoclorito de sodio, hipoclorito de potasio, hipoclorito de magnesio, hipoclorito de calcio o hipoclorito de bario; en particular es hipoclorito de sodio.

Generalmente, al menos una parte del compuesto de rutenio, preferentemente la cantidad total del compuesto de rutenio, se añade al compuesto de fórmulas (II) o (IIa) al comienzo de la reacción.

10 El agente co-oxidante puede añadirse al comienzo de la reacción de oxidación o durante el curso de la reacción de oxidación. La expresión "curso de la reacción" se refiere al intervalo de tiempo entre el inicio de la reacción de oxidación, es decir, cuando el compuesto de rutenio y el compuesto de fórmula (II) o (IIa) se juntan y los parámetros de reacción son tales que la oxidación la reacción puede tener lugar, y el final de la reacción, es decir, cuando el compuesto de fórmula (II) o (IIa) se consume y/o no se forma compuesto (I) o (Ia) adicional. Es preferente que el agente co-oxidante se añada durante el curso de la reacción. De esta manera, se consigue que una cantidad constante de agente co-oxidante esté presente en la mezcla de reacción. La adición del agente co-oxidante durante el curso de la reacción es beneficiosa con relación a una conversión limpia y rápida.

15 El agente co-oxidante puede añadirse a la mezcla del compuesto de fórmulas (II) o (IIa) en una o más porciones o de manera continua con velocidades de adición constantes o cambiantes. Preferentemente, el agente co-oxidante se añade en varias porciones, por ejemplo, de 3 a 20 porciones, o de manera continua, preferentemente con velocidades de adición constantes, a la mezcla del compuesto de fórmulas (II) o (IIa).

20 Se ha encontrado beneficioso que el agente co-oxidante se añada en varias porciones, por ejemplo, en cantidades definidas en intervalos de tiempo regulares, por ejemplo, cada 10 a 90 minutos, por ejemplo, cada 30 o 60 minutos, o de manera continua con velocidades de adición constantes a la mezcla del compuesto de fórmulas (II) o (IIa) durante todo el curso de la reacción de oxidación.

25 Típicamente, el tiempo de reacción está comprendido en el intervalo de 1 a 16 horas, frecuentemente en el intervalo de 1,5 a 12 horas.

30 En una realización preferente de la presente invención, el agente co-oxidante se añade a la mezcla de reacción en forma de una solución acuosa alcalina, que tiene un pH de al menos pH 10, preferentemente de al menos pH 12, por ejemplo, pH 13 o pH 14.

En esta realización preferente, la concentración del agente co-oxidante en la solución acuosa alcalina está comprendida en el intervalo del 1 al 50% en peso, preferentemente en el intervalo del 3 al 30% en peso, en particular en el intervalo del 5 al 20% en peso.

35 La solución acuosa alcalina se prepara convenientemente, por ejemplo, añadiendo una base mineral fuerte, por ejemplo, NaOH, KOH o LiOH, en forma de una solución sólida o acuosa a una solución acuosa del agente co-oxidante. Generalmente, la concentración final de la base mineral en la solución acuosa alcalina del agente co-oxidante está comprendida en el intervalo de 0,01 a 10 molar, preferentemente en el intervalo de 0,05 a 5 molar, en particular en el intervalo de 0,1 a 2 molar.

40 Generalmente, la relación molar del agente co-oxidante al compuesto de rutenio, que se aplican a la mezcla de reacción, está comprendida en el intervalo de 10:1 a 10.000:1, preferentemente en el intervalo de 1:1 a 5.000:1, en particular en el intervalo de 1:5 a 1.000:1.

45 En una realización particular de la presente invención, la oxidación del compuesto de fórmulas (II) o (IIa) para proporcionar el compuesto de fórmulas (I) o (Ia) se realiza de manera que el pH de la mezcla de reacción se mantenga en el intervalo de 7 a 14, preferentemente en el intervalo de 7 a 12, particularmente en el intervalo de 7,5 a 11, y especialmente en el intervalo de 8,0 a 10,9.

Los valores de pH proporcionados anteriormente se refieren al pH de la fase acuosa de la mezcla de reacción, que resulta de la adición de la solución acuosa alcalina del agente co-oxidante a la mezcla de reacción que comprende un disolvente orgánico no miscible en agua, medido a 25°C.

50 El mantenimiento del pH de la mezcla de reacción puede conseguirse variando el pH de la solución acuosa alcalina del agente co-oxidante, por ejemplo, variando la concentración de la base mineral añadida, adaptando la velocidad de adición de la solución acuosa alcalina del agente co-oxidante a la mezcla de reacción y/o añadiendo una solución tampón acuosa, que comprende al menos un agente tampón que tiene un valor pKa comprendido en el intervalo de 8 a 12, a la mezcla de reacción.

- 5 Es preferente que el mantenimiento del pH de la mezcla de reacción se consiga variando el pH de la solución acuosa alcalina del agente co-oxidante, por ejemplo, variando la concentración de la base mineral añadida, adaptando la velocidad de adición de la solución acuosa alcalina del agente co-oxidante a la mezcla de reacción o añadiendo una solución tampón acuosa, que comprende al menos un agente tampón que tiene un valor pKa comprendido en el intervalo de 8 a 12, a la mezcla de reacción.
- 10 En principio, cualquier compuesto que tenga un valor pKa comprendido en el intervalo de 8 a 12 es adecuado como agente tampón. Los agentes tampón adecuados que tienen un valor de pKa comprendido en el intervalo de 8 a 12 se seleccionan, por ejemplo, de entre hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, cloruro de amonio, ácido bórico, hidrógeno borato de sodio, hidrógeno borato de potasio y sus mezclas. Preferentemente, el agente tampón se selecciona de entre hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, amonio cloruro de amonio y mezclas de los mismos. En particular, el agente tampón se selecciona de entre una mezcla de hidrogenocarbonato de sodio con carbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio con carbonato de potasio.
- 15 Generalmente, la concentración del al menos un agente tampón en la solución tampón acuosa está comprendida en el intervalo de 0,01 a 5 molar, preferentemente en el intervalo de 0,1 a 2 molar.
- 20 Típicamente, la cantidad de solución tampón acuosa que se añade a la mezcla de reacción depende en gran medida de la concentración total del agente tampón en la solución tampón acuosa. Preferentemente, la cantidad de la solución tampón acuosa que se añade a la mezcla de reacción se elige de manera que el pH de la mezcla de reacción no varíe más de 4 unidades de pH, preferentemente no más de 3 unidades de pH, en particular no más de 2 unidades de pH, durante todo el curso de la reacción.
- 25 Generalmente, el pH de la solución tampón está comprendido en el intervalo de 7 a 11, preferentemente en el intervalo de 8 a 10.
- La solución tampón acuosa puede añadirse a la mezcla del compuesto de fórmulas (II) o (IIa) en una o más porciones o de manera continua con velocidades de adición constantes o cambiantes. Preferentemente, el agente co-oxidante se añade en una porción a la mezcla del compuesto de fórmulas (II) o (IIa) al comienzo de la reacción de oxidación.
- La reacción puede realizarse principalmente según los procedimientos estándar de química orgánica.
- 30 La temperatura que se requiere para conseguir la oxidación del compuesto de fórmulas (II) o (IIa) al compuesto de fórmulas (I) o (Ia) puede variar. Frecuentemente, la oxidación del compuesto de fórmulas (II) o (IIa) al compuesto de fórmulas (I) o (Ia), respectivamente, se realiza a una temperatura comprendida en el intervalo de -20 a 100°C, en particular de 0 a 80°C y especialmente de 10 a 40°C.
- La presión de reacción es de menor importancia. En particular, la reacción se realiza en un recipiente no presurizado que tiene un equilibrio presurizado con el aire ambiente.
- 35 La reacción de oxidación puede tener lugar en ausencia o en presencia de un gas inerte. La expresión gas inerte generalmente significa un gas que, en las condiciones de reacción predominantes, no entra en ninguna reacción con los materiales de partida, los reactivos o los disolventes que participan en la reacción, ni con los productos resultantes.
- Los ejemplos de gases inertes son N₂, CO₂ y gases nobles tales como He, Ne, Ar, Kr y Xe. Si la reacción de oxidación se realiza en presencia de un gas inerte, el gas inerte se selecciona preferentemente de entre N₂ o Ar.
- 40 La oxidación de los compuestos de fórmulas (II) o (IIa) para proporcionar los compuestos de fórmulas (I) o (Ia) puede llevarse a cabo en crudo, es decir, en ausencia de cualquier disolvente añadido o en presencia de uno o más disolventes orgánicos.
- Es preferente que la oxidación de los compuestos de fórmulas (II) o (IIa) para proporcionar los compuestos de fórmulas (I) o (Ia) se realice en presencia de un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos.
- 45 Si la reacción de oxidación se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico, es preferente que el disolvente orgánico sea inerte en las condiciones de reacción. Los disolventes orgánicos inertes preferentes son, a modo de ejemplo, hidrocarburos alifáticos o alicíclicos, en particular alcanos y cicloalcanos que tienen de 5 a 12 átomos de carbono, hidrocarburos alifáticos halogenados e hidrocarburos aromáticos y aromáticos sustituidos, éteres alifáticos o alicíclicos y ésteres de alquilo. Los ejemplos de disolventes inertes son los hidrocarburos alifáticos, tales como pentano, hexano, heptano, ligroína, éter de petróleo, ciclohexano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o dicloroetano, aromáticos, tales como benceno, tolueno, xilenos, clorobenceno, diclorobencenos, éteres alifáticos o alicíclicos tales como metil-tert-butiléter, dibutiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, ésteres de alquilo, tales como acetato de etilo o acetato de propilo, y mezclas de los mismos.
- 50 En una realización particularmente preferente de la presente invención, la oxidación de los compuestos de fórmulas (II) o (IIa) a los compuestos de fórmulas (I) o (Ia) se realiza en presencia de un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos seleccionado de entre disolventes orgánicos no halogenados no miscibles en agua.

Los ejemplos de disolventes orgánicos inertes particularmente preferentes son hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, heptano, éter de petróleo o ciclohexano; aromáticos, tales como benceno, tolueno o xilenos; éteres, tales como metil-tert-butiléter, dibutiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano; ésteres de alquilo, tales como acetato de etilo o acetato de propilo; y mezclas de los mismos. Especialmente preferentes son metil-tert-butiléter y acetato de etilo.

5 El procedimiento de la invención puede realizarse de manera continua o por lotes. La oxidación por lotes puede realizarse en un aparato de reacción usado convencionalmente para este propósito, por ejemplo, un reactor agitado, que está opcionalmente equipado con dispositivos de medición. El procedimiento según la presente invención puede llevarse a cabo también de manera continua, por ejemplo, en un reactor tubular o en una cascada de al menos dos reactores agitados, que pueden mezclarse o no.

10 La mezcla de reacción puede someterse a un tratamiento convencional que incluye, por ejemplo, tratamiento acuoso extractivo, eliminación de volátiles y similares.

En una realización preferente de la presente invención, el compuesto de rutenio se recupera de la mezcla de reacción después de completar la oxidación del compuesto de fórmula (II) o (IIa), respectivamente, para uso o reutilización posterior.

15 El reciclaje del compuesto de rutenio puede conseguirse, por ejemplo, mediante filtración simple de la fase orgánica, seguida de una o varias etapas de lavado con agua y/o disolvente orgánico. Después de las etapas de lavado, el compuesto de rutenio puede secarse durante una a varias horas, por ejemplo, 2 o 3 horas, a temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura de 40, 50 o 60°C. El compuesto de rutenio obtenido de esta manera puede usarse directamente para reacciones de oxidación adicionales.

20 De manera alternativa, el compuesto de rutenio puede reutilizarse también directamente después de la filtración sin ninguna etapa de lavado y/o de secado.

Si se usa un disolvente orgánico no miscible en agua para la reacción de oxidación y se añade una solución acuosa alcalina del agente co-oxidante y/o una solución tampón acuosa a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción consiste típicamente en dos fases. En este caso, el procedimiento de elaboración puede realizarse de manera conveniente, por ejemplo, de la siguiente manera: Después de completada la reacción, las dos fases se separan y la fase acuosa residual se lava varias veces con el disolvente orgánico, tras lo cual el compuesto de rutenio se elimina mediante filtración y evaporación del disolvente orgánico, los compuestos de fórmulas (I) o (Ia), respectivamente, se obtienen como un producto crudo.

30 El producto crudo obtenido puede someterse a medidas de purificación convencionales, que incluyen destilación o cromatografía o medidas combinadas. Los dispositivos de destilación adecuados para la purificación de los compuestos de fórmulas (I) o (Ia), respectivamente, incluyen, por ejemplo, columnas de destilación, tales como columnas de bandejas opcionalmente equipadas con bandejas con tapa para burbujas, placas de tamiz, bandejas de tamiz, paquetes o materiales de carga, o columnas de banda giratoria, tales como evaporadores de película delgada, evaporadores de película descendente, evaporadores de circulación forzada, evaporadores Sambay, etc. y combinaciones de los mismos.

35 Los compuestos de partida de las fórmulas (II) o (IIa) son conocidos, por ejemplo, a partir del documento DE 2916418; están disponibles comercialmente o pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos descritos en el documento DE 2916418.

Ejemplos

I) Análisis cromatográfico de gases:

Sistema GC y procedimiento de separación:

Sistema GC: Agilent 5890 Serie II;

40 Columna GC: 5CB-WAX-52CB (50 m (Longitud), 0,32 mm (ID), 1,2 µm (Película));

Programa de temperatura: 40°C durante 6 minutos, 40°C hasta 250°C en 8°C/min.

II) Ejemplos de producción:

Ejemplo 1: oxidación de IIa en 1,2-dicloroetano

45 Se colocaron 5,0 g (22,7 mmol) del monoeno de fórmula (IIa) y 0,3 g (1,15 mmol) de RuCl₃ en 25 ml de 1,2-diclorometano en un matraz de reacción de 250 ml, equipado con un embudo de goteo de 100 ml, un condensador intensivo y un agitador mecánico. Bajo agitación vigorosa a 35°C, 75 ml de una solución de NaOCl al 12,5% en peso (126 mmol) en H₂O cargada con 1,5 g de NaOH. El pH de la mezcla de reacción era 14,0 al comienzo de la adición y se redujo a pH 7,9 con el tiempo.

50 El curso de la reacción de oxidación fue seguido por un análisis cromatográfico de gases: Después de 2 horas, la conversión del monoeno (IIa) fue del 100% y la formación de la dicetona de fórmula (Ia) del 80% (porcentaje de área de GC). Después de 3 horas, la formación de la dicetona de fórmula (Ia) alcanzó el 94% (porcentaje de área de GC).

Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la fase orgánica se separó de la fase acuosa. La fase acuosa se lavó con 1,2-diclorometano. El compuesto de rutenio (catalizador) se separó de la fase orgánica mediante filtración y se lavó con 1,2-diclorometano y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. Un análisis del residuo de reacción reveló una conversión del 100% del monoeno (IIa) y la formación de la dicetona deseada de fórmula (Ia) del 95% (porcentaje en peso de GC).

Ejemplo 2: oxidación de IIa en acetato de etilo y en presencia de una solución tampón

Se colocaron 5,0 g (22,7 mmol) del monoeno de fórmula (IIa), 0,3 g (1,15 mmol) RuCl_3 en 25 ml de acetato de etilo y 25 ml de solución tampón $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$ (pH 9,7) en un matraz de reacción de 250 ml, equipado con un embudo de goteo de 100 ml, un condensador intensivo y un agitador mecánico. Bajo agitación vigorosa a 35°C, se añadieron 75 ml de una solución de NaOCl al 12,5% en peso (126 mmol) en H_2O cargada con 1,5 g de NaOH. El pH de la mezcla de reacción fue de 10,8 al comienzo de la adición y bajó a pH 9,0 con el tiempo.

El curso de la reacción de oxidación fue seguido por un análisis cromatográfico de gases: Después de 2 horas, la conversión del monoeno (IIa) fue del 99,6% y la formación de la dicetona de fórmula (Ia) del 77,6% (porcentaje de área de GC).

Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la fase orgánica se separó de la fase acuosa. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo. El compuesto de rutenio (catalizador) se separó de la fase orgánica mediante filtración y se lavó con acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. Un análisis del residuo de reacción reveló una conversión del 100% del monoeno (IIa) y la formación de la dicetona deseada de fórmula (Ia) del 83,5% (porcentaje en peso de GC).

Ejemplo 3: Oxidación de IIa en acetato de etilo sin la adición de una solución tampón

Se colocaron 5,0 g (22,7 mmol) del monoeno de fórmula (IIa) y 0,3 g (1,15 mmol) de RuCl_3 en 25 ml de acetato de etilo en un matraz de reacción de 250 ml, equipado con un embudo de goteo de 100 ml, un condensador intensivo y un agitador mecánico. Bajo agitación vigorosa a 35°C, se añadieron 75 ml de una solución de NaOCl al 12,5% en peso (126 mmol) en H_2O cargada con 1,5 g de NaOH. El pH de la mezcla de reacción fue de 14,0 al comienzo de la adición y se redujo a pH 7,6 con el tiempo.

El curso de la reacción de oxidación fue seguido por un análisis cromatográfico de gases: Después de 2 horas, la conversión del monoeno (IIa) fue del 100% y la formación de la dicetona de fórmula (Ia) del 66,7% (porcentaje de área de GC).

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la fase orgánica se separó de la fase acuosa. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo. El compuesto de rutenio (catalizador) se separó de la fase orgánica mediante filtración y se lavó con acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. Un análisis del residuo de reacción reveló una conversión del 100% del monoeno (IIa) y la formación de la dicetona deseada de fórmula (Ia) del 75,8% (porcentaje en peso de GC).

Ejemplo 4: Oxidación de IIa en metil tert-butil éter (MTBE) y en presencia de una solución tampón

Se colocaron 5,0 g (22,7 mmol) del monoeno de fórmula (IIa), 0,3 g (1,15 mmol) RuCl_3 en 25 ml de MTBE y 25 ml de solución tampón $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$ (pH 9,7) en un matraz de reacción de 250 ml, equipado con un embudo de goteo de 100 ml, un condensador intensivo y un agitador mecánico. Bajo agitación vigorosa a 35°C, se añadieron 75 ml de una solución de NaOCl al 12,5% en peso (126 mmol) en H_2O cargada con 1,5 g de NaOH. El pH de la mezcla de reacción fue de 12,7 durante el curso de la reacción. El curso de la reacción de oxidación fue seguido por un análisis cromatográfico de gases. El tiempo de reacción total fue de 5 horas.

Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la fase orgánica se separó de la fase acuosa. La fase acuosa se lavó con MTBE. El compuesto de rutenio (catalizador) se separó de la fase orgánica mediante filtración y se lavó con MTBE y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. Un análisis del residuo de reacción reveló una conversión del 100% del monoeno (IIa) y la formación de la dicetona deseada de fórmula (Ia) del 66,3% (porcentaje en peso de GC).

Ejemplo 5: Oxidación de IIa en metil tert-butil éter (MTBE) sin la adición de una solución tampón

Se colocaron 5,0 g (22,7 mmol) del monoeno de fórmula (IIa) y 0,3 g (1,15 mmol) de RuCl_3 en 25 ml de MTBE en un matraz de reacción de 250 ml, equipado con un embudo de goteo de 100 ml, un condensador intensivo y un agitador mecánico. Bajo agitación vigorosa a 35°C, se añadieron 75 ml de una solución de NaOCl al 12,5% en peso (126 mmol) en H_2O cargada con 1,5 g de NaOH. El pH de la mezcla de reacción fue de 9,4 durante el curso de la reacción. El curso de la reacción de oxidación fue seguido por un análisis cromatográfico de gases. El tiempo de reacción total fue de 5 horas.

Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la fase orgánica se separó de la fase acuosa. La fase acuosa se lavó con MTBE. El compuesto de rutenio (catalizador) se separó de la fase orgánica mediante filtración y se lavó con MTBE y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. Un análisis del residuo de reacción reveló una conversión del 100% del monoeno (IIa) y la formación de la dicetona deseada de fórmula (Ia) del 93,6% (porcentaje en peso de GC).

Ejemplo 6: Oxidación por lotes de gran tamaño de IIa en metil tert-butil éter (MTBE)

Se colocaron 89,5 g (0,40 mol) del monoeno de fórmula (IIa) y 5,8 g (23 mmol) de RuCl_3 en 500 ml de MTBE en un reactor H=D de 2,5 l equipado con un embudo de goteo de 1 l, un condensador intensivo y un agitador de palas cruzadas de tres niveles (400 rpm). Bajo agitación vigorosa a 35°C, se añadió 1,0 l de una solución de NaOCl al 13,4% en peso en H_2O (1,80 mol), cargado con 26,5 g de NaOH (0,66 mol). Después de esto, la reacción se llevó a cabo a 35°C durante 10 horas adicionales.

El curso de la reacción de oxidación fue seguido por un análisis cromatográfico de gases: Después de 5 horas, la conversión del monoeno (IIa) fue del 83% y la formación de la dicetona de fórmula (Ia) del 72% (porcentaje de área de GC). Después de 10 horas, la conversión del monoeno (IIa) fue del 100% y la formación de la dicetona de fórmula (Ia) del 91% (porcentaje de área de GC).

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la fase orgánica se separó de la fase acuosa. La fase acuosa se lavó con MTBE. La fase orgánica se lavó primero con 250 ml de una solución al 20% en peso de NaOH en agua, seguido de 250 ml de agua. El compuesto de rutenio (catalizador) se separó de la fase orgánica mediante filtración y se lavó con MTBE y agua. Después de esta etapa de lavado, el compuesto de rutenio (catalizador) se secó a 50°C durante 2 horas y se aplicó directamente a la siguiente reacción de oxidación (véase el Ejemplo 7).

Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvieron 120,8 g de residuo. Un análisis del residuo reveló la conversión completa del monoeno (IIa) y el 76,7% de la dicetona deseada (92,6 g, 0,367 mol, 91,7% de rendimiento).

Ejemplo 7: Oxidación de lotes de gran tamaño de IIa en metil tert-butil éter (MTBE) usando el compuesto de rutenio recuperado (catalizador) del Ejemplo 6

Se colocaron 89,5 g (0,40 mol) del monoeno de fórmula (IIa) y 5,9 g de compuesto de rutenio recuperado (catalizador) del Ejemplo 6 en 500 ml de MTBE en un reactor H=D de 2,5 l equipado con un embudo de goteo de 1 l, un condensador intensivo y un agitador de palas cruzadas de tres niveles (400 rpm). Bajo agitación vigorosa a 35°C, se añadió 1,0 l de una solución de NaOCl al 13,4% en peso en H_2O (1,80 mol), cargado con 26,5 g de NaOH (0,66 mol). Después de esto, la reacción se llevó a cabo a 35°C durante 10 horas adicionales.

El curso de la reacción de oxidación fue seguido por un análisis cromatográfico de gases: Después de 5 horas, la conversión del monoeno (IIa) fue del 85% y la formación de la dicetona de fórmula (Ia) del 74% (porcentaje de área de GC). Después de 10 horas, la conversión del monoeno (IIa) fue del 100% y la formación de la dicetona de fórmula (Ia) del 89% (porcentaje de área de GC).

Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la fase orgánica se separó de la fase acuosa. La fase acuosa se lavó con MTBE. La fase orgánica se lavó primero con 250 ml de una solución al 20% en peso de NaOH en agua, seguido de 250 ml de agua. El compuesto de rutenio (catalizador) se separó de la fase orgánica mediante filtración y se lavó con MTBE y agua. Después de esta etapa de lavado, el compuesto de rutenio (catalizador) se secó a 50°C durante 2 horas.

Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvieron 102,3 g de residuo. Un análisis del residuo reveló la conversión completa del monoeno (IIa) y el 89% de la dicetona deseada (91,0 g, 0,361 mol, 90,3% de rendimiento).

