

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 779 460**

51 Int. Cl.:

C07C 45/39 (2006.01)

C07C 403/16 (2006.01)

C07C 49/203 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2016 PCT/EP2016/069489**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2017 WO17029313**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2016 E 16754479 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 3337781**

54 Título: **Proceso de preparación del alfa-damascona**

30 Prioridad:

18.08.2015 EP 15181406

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

17.08.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RUEDENAUER, STEFAN;
FENLON, THOMAS;
HINDALEKAR, SHRIRANG;
PANSARE, NISHA;
ROY, ABHIJEET AMIYAKUMAR y
SWAMINATHAN, VIJAY NARAYANAN**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 779 460 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso de preparación del alfa-damascona

5 La presente invención se refiere a un proceso para producir 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona (α-damascona), que comprende suministrar 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol, oxidar 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol con un agente oxidante a 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona y hacer reaccionar 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona con un ácido.

10 **Antecedentes de la invención**

1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona (α-damascona) es una sustancia aromática que se encuentra en varios aceites esenciales. Debido a sus características organolépticas, α-damascona es de gran interés comercial como fragancia o como sabor. En particular, la α-damascona se usa ampliamente como producto químico de fragancia en desodorantes y perfumes.

En la actualidad, la gran mayoría de la demanda de α- o β-damascona, respectivamente, se produce sintéticamente a partir de aldehídos insaturados o cetonas, por ejemplo, a partir del ácido cítrico, ciclocitral o ciclogénico, que están disponibles en grandes cantidades en fuentes naturales y/o petroquímicas.

20 Existe una demanda de procesos novedosos que permitan la producción eficiente de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona (α-damascona), por ejemplo, usando condiciones de reacción suaves para mejorar el rendimiento y reducir la formación de subproductos no deseados.

25 La síntesis de α-damascona fue descrita frecuentemente en la técnica.

El documento DE1807568, correspondiente a GB1240309 A, por ejemplo, describe, además de la síntesis de otros compuestos, un proceso para la síntesis de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona (α-damascona) a partir de 3,7-dimetilocta-2,6-dienal (citral) principalmente por dos vías diferentes. La ruta 1 comprende la reacción de α-ciclocitral (2,6,6-trimetilciclohex-2-ene-1-carbaldehído), obtenida mediante la ciclización del citral con 1-propenilbromuro de magnesio al alcohol (E)-1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ol, que después se oxida a α-damascona usando trióxido de cromo o dióxido de manganeso. La ruta 2 comprende la reacción del citral con 1-propenil-magnesiumbromuro a 6,10-dimetil-2,5,9-trien-4-ol, que se oxida con el dióxido de manganeso a la correspondiente cetona 6,10-dimetil-2,5,9-trien-4-ona (pseudo damasquinado). La pseudodamascona se cicla después a α-damascona usando el éter dietílico de trifluoruro de boro. Para la oxidación de los intermediarios del alcohol a las cetonas correspondientes se señalan como agentes oxidantes adecuados acetato de plata, derivados de elementos de metales de transición que contienen oxígeno, en particular trióxido de cromo, dióxido de manganeso o permanganato, y oxígeno molecular gaseoso.

40 **[0007]** Nakatani et al., Agr. Biol. Chem., 1974, Vol. 38(7), págs. 1351-1354, describen un proceso de síntesis de α-damascona a partir del citral, que comprende primero la reacción del citral con bromuro de alilmagnesio a alcohol 6,10-dimetil-2,5,10-trien-4-ol, que se oxida con trióxido de cromo en presencia de piridina o 3,5-dimetil pirazol a la correspondiente cetona 6,10-dimetil-2,5,10-trien-4-ona. Esta cetona se isomeriza después con terc-butanolato de potasio en 6,10-dimetil-2,5,9-trien-4-ona (pseudo-damascona). La pseudo-damascona así obtenida se cicla finalmente a α-damascona usando un ácido mineral, en particular ácido fosfórico, o un ácido Lewis, en particular tetracloruro de estaño.

La oxidación aeróbica catalizada por hierro de los alcoholes alílicos también se describe en la técnica.

50 Liu et al., Org. Lett., 2013, Vol. 15, pp. 5150-5153, describen la oxidación de varios alcoholes alílicos, como geraniol o (E)-4-metilhept-4-ene-3-ol, con oxígeno molecular en presencia de cantidades catalíticas de Fe(NO₃)₃, (2,2,6,6-Tetrametilpiperidina-1-il)oxilo (TEMPO) y NaCl.

La gran mayoría de los procesos de síntesis conocidos, que tienen como objetivo la síntesis de α-damascona a partir del citral, actúan mediante la formación de intermedios de alcohol alílico, que se oxidan a las cetonas correspondientes. La oxidación de estos intermediarios de alcohol alílico suele ser de bajo rendimiento debido a la formación de productos secundarios cuando se usan oxidantes fuertes, como trióxido de cromo o permanganato potásico, y/o sufren largos tiempos de reacción, en particular si se aplican oxidantes suaves, como dióxido de manganeso u oxígeno molecular. Además, esos procesos suelen requerir un paso adicional de isomerización para llegar a la deseada α-damascona, lo que reduce aún más el rendimiento general.

Debido a los rendimientos globales insatisfactorios, estos procesos no son adecuados para la producción efectiva de α-damascona a partir de citral, en particular para la producción a escala industrial.

65 **Resumen de la invención**

Por consiguiente, es objetivo de la presente invención proporcionar un proceso mejorado para la producción de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona (α-damascona), por ejemplo, a partir del precursor fácilmente disponible 3,7-dimetilocta-2,6-dienal (cital), con altos rendimientos globales. El proceso debe ser sencillo y eficiente y debe usar condiciones de reacción suaves para permitir una producción económica de α-damascona a escalas industriales. Además, deben evitarse los reactivos caros y/o peligrosos.

Sorprendentemente se descubrió que la 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona (α-damascona) puede prepararse con altos rendimientos mediante la oxidación de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol, con un agente oxidante en presencia de al menos un radical de nitroxilo orgánico, al menos un compuesto de nitrato y un sólido inorgánico, seguido de la ciclización e izomerización in situ de la 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona así obtenida usando un ácido.

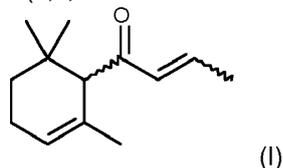
Por lo tanto, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona, que comprende

1. a) proporcionar 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol,
2. b) oxidar 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol proporcionado en el paso a) con un agente oxidante, que se selecciona de hipocloritos, peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular, en presencia de al menos un radical de nitroxilo orgánico, al menos un compuesto de nitrato y un sólido inorgánico, que se selecciona de haluros metálicos alcalinos y haluros metálicos alcalinotérreos, para obtener 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona,
3. c) hacer reaccionar la 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona obtenida en el paso b) con un ácido seleccionado de ácidos minerales para producir 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona.

El proceso es eficiente y permite la producción de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona (α-damascona) en altos rendimientos espacio-temporales en sólo tres pasos a partir de un precursor barato y fácilmente disponible. En el presente proceso se usan condiciones de reacción suaves, lo que reduce la cantidad de subproductos. Se evita el uso de reactivos caros y/o peligrosos. La aplicabilidad técnica del proceso es sencilla y barata. Usando el proceso según la presente invención, puede producirse sin dificultad α-damascona a escala industrial.

Descripción detallada

1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona (α-damascona) es un compuesto de la siguiente fórmula (I):



De la fórmula (I) se desprende que el átomo de carbono de la posición 1 del anillo de ciclohexano, que lleva el grupo crotonilo (grupo 2-butenilo), puede tener una configuración (R) o (S). Además, el enlace C-C-doble del grupo crotonilo puede tener una configuración (E) o (Z). Por lo tanto, la 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona (α-damascona) puede estar presente en forma de (E, 1R)-1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona, (E, 1S)-1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona, (Z, 1 R)-1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona o (Z, 1S)-1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona, respectivamente, denominados en adelante isómero (E,1R), isómero (E,1S), isómero (Z,1 R) o isómero (Z,1S), o en forma de mezclas de estos isómeros, denominadas en adelante mezclas de isómeros (E/Z, 1 R/1S).

El término "1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona" abarca, pues, el isómero puro (E,1 R), el isómero (E,1S), el isómero (Z,1 R) y el isómero (Z,1S), así como las mezclas, en las que estos isómeros están presentes en cantidades iguales o en las que uno o dos de estos isómeros están presentes en exceso.

Con frecuencia, el presente proceso proporciona 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona como isómero puro (E,1R) o isómero puro (E,1S) o como mezclas, en las que estos dos isómeros están presentes en cantidades iguales o en las que uno de estos isómeros está presente en exceso.

Con mayor frecuencia, el presente proceso proporciona mezclas de isómeros de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona como isómeros (E,1R/1S), en las que estos dos isómeros están presentes en cantidades iguales o en las que uno de estos isómeros está presente en exceso.

Del mismo modo, el doble enlace entre C5 y C6 del intermediario 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol puede tener una configuración (E)- o (Z)-. Por lo tanto, el 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol puede estar presente en forma de (5E)-6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol o (5Z)-6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol o en forma de mezclas de estos isómeros.

La expresión "6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol" abarca, pues, tanto el isómero (5E) puro como el isómero (5Z), así

como las mezclas, en las que estos dos isómeros están presentes en cantidades iguales o en las que uno de estos isómeros está presente en exceso.

5 Asimismo, el doble enlace entre C5 y C6 del intermediario 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona puede tener una configuración (E)- o (Z)-. Por lo tanto, la 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona puede estar presente en forma de (5E)-6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona o (5Z)-6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona o en forma de mezclas de estos isómeros.

10 La expresión "6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona" abarca, pues, tanto el isómero puro (5E) como el isómero puro (5Z), así como las mezclas, en las que estos dos isómeros están presentes en cantidades iguales o en las que uno de estos isómeros está presente en exceso.

Paso a):

15 Según la presente invención, el paso a) comprende la preparación de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol. El 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol puede, a modo de ejemplo, obtenerse de manera conveniente a partir de 3,7-dimetilocta-2,6-dienal (citral) hacienda reaccionar 3,7-dimetilocta-2,6-dienal con un compuesto de alil-magnesio, así como mediante otros procesos que son conocidos para el experto y que están bien descritos en la técnica anterior.

20 En una realización preferida del presente proceso, el 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol proporcionado en el paso a) se prepara hacienda reaccionar 3,7-dimetilocta-2,6-dienal (citral) con un compuesto de alil-magnesio.

25 El material de partida 3,7-dimetilocta-2,6-dienal puede adquirirse como (6E)-3,7-dimetilocta-2,6-dienal (geranial) puro y (6Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dienal (neral) puro o como mezcla de (6E)-3,7-dimetilocta-2,6-dienal (geranial) y (6Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dienal (neral) o puede prepararse usando procesos que son conocidos para el experto. El geraniol puro y el neral puro, así como sus mezclas, son igualmente adecuados como material de partida para la preparación de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol en el paso a) del presente proceso.

30 En general, todos los compuestos comunes de alilmagnesio conocidos por el experto pueden aplicarse en la transformación de 3,7-dimetilocta-2,6-dienal a 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol.

Compuestos de alilmagnesio adecuados son, por ejemplo, los haluros de alilmagnesio tales como cloruro o bromuro de alilmagnesio.

35 Preferentemente, los compuestos de alilmagnesio se seleccionan de cloruro o bromuro de alilmagnesio, en particular de cloruro de alilmagnesio.

40 Normalmente, el compuesto de alil-magnesio se usa en una cantidad de 0,95 a 1,5 equivalentes, preferentemente en una cantidad de 1,0 a 1,4 equivalentes, en particular en una cantidad de 1,0 a 1,3 equivalentes, sobre la base de la cantidad total de 3,7-dimetilocta-2,6-dienal en la mezcla de reacción.

La transformación puede llevarse a cabo en el intervalo de temperaturas de -20 a 50 °C, preferiblemente en el intervalo de -15 a 30 °C, en particular en el intervalo de -10 a 15 °C.

45 Preferentemente, la transformación se realiza a presión ambiente.

La transformación puede realizarse en presencia o en ausencia de un disolvente orgánico.

50 Preferentemente, la transformación se realiza en presencia de un disolvente orgánico inerte. La expresión "disolvente orgánico inerte" significa generalmente un disolvente orgánico que, en las condiciones de reacción imperantes, no entra en reacción con los materiales de partida o los reactivos que participan en la reacción, ni con los productos resultantes.

Los solventes orgánicos inertes adecuados incluyen, pero no se limitan a los siguientes grupos:

- 55
- grupo S1: hidrocarburos alifáticos y alicíclicos, en particular alcanos y cicloalcanos que tienen de 5 a 12 átomos de carbono y mezclas de esos alcanos y cicloalcanos, tales como pentano, hexano, heptano, octano, ligroína, éter de petróleo o ciclohexano;
 - grupo S2: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xilenos, etilbenceno o tetralina, y sus mezclas;
 - 60 • grupo S3: éteres alifáticos y alicíclicos, tales como el metil-terc-butiléter, éter dibutílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano;
- así como mezclas de los disolventes mencionados.

65 Más preferentemente, la transformación se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte seleccionado de solventes del grupo S2 y S3, en particular THF, éter dietílico o tolueno.

Una vez finalizada la transformación, normalmente se somete la mezcla de reacción a una operación extractiva. Generalmente, el 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol en bruto se obtiene con rendimientos elevados, es decir, con un rendimiento de al menos el 90 %, frecuentemente con un rendimiento de al menos el 95 % o más, por ejemplo con un rendimiento del 98 % o el 99 %. Por lo tanto, no suele ser necesaria una purificación adicional del 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol en bruto así obtenido.

En general, la relación de isómero E/Z del 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol obtenido se determina por la relación de isómero E/Z del material de partida, por ejemplo 3,7-dimetilocta-2,6-dienal. Por lo general no se observa, o solo en pequeña medida, una isomerización durante el proceso de la presente invención. Por ejemplo, si se usa como material de partida (6E)-3,7-dimetilocta-2,6-dienal (geranial) puro, el 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol se obtiene como isómero (5E) puro, o al menos como una mezcla de isómeros (5E)/(5Z), en donde el isómero (5E) está presente en un exceso importante.

Paso b):

El paso b) de la presente invención comprende la oxidación del 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol proporcionado en el paso a) con un agente oxidante, que se selecciona de hipocloritos, peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular, en presencia de al menos un radical nitroxilo orgánico, al menos un compuesto de nitrato y un sólido inorgánico, que se selecciona de haluros metálicos alcalinos y haluros metálicos alcalinotérreos, para obtener 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona.

Los radicales de nitroxilo orgánicos adecuados se seleccionan normalmente de los radicales de nitroxilo orgánicos estables.

Preferiblemente, los radicales orgánicos de nitroxilo usados en el paso b) de la presente invención se seleccionan de los compuestos de (2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-il)oxilo, compuestos de 2-azaadamantano N-oxilo, compuestos de (1,1,3,3-tetrametilisoindolin-2-il)oxilo, 9-azanoradamantano N-oxilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonano-N-oxilo, 2,2,5-trimetil-4-fenil-3-azahexano-3-nitroxido, difenilnitroxilo, di-tert.-butilnitroxilo y sus mezclas.

Compuestos de (2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-il)oxilo preferidos son, por ejemplo, el (2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-il)oxilo (TEMPO), 4-hidroxi-(2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-il)oxilo (4-hidroxi TEMPO), 4-acetamido-(2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-il)oxilo (4-acetamido TEMPO) o 4-amino-(2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-il)oxilo (4-amino TEMPO).

Compuestos preferidos de 2-azaadamantano-N-oxilo son, por ejemplo, 2-azaadamantano-N-oxilo (AZADO), 1-metil-2-azaadamantano-N-oxilo (1-metil AZADO), 5-fluoro-2-azaadamantano-N-oxilo o 1-fluoro-2-azaadamantano-N-oxilo.

Compuestos de (1,1,3,3-tetrametilisoindolin-2-il)oxilo preferidos son, por ejemplo, el (1,1,3,3-tetrametilisoindolin-2-il)oxilo (TMIO), 5-amino-(1,1,3,3-tetrametilisoindolin-2-il)oxilo o 5-nitro-(1,1,3,3-tetrametilisoindolin-2-il)oxilo.

Más preferentemente, los radicales de nitroxilo orgánicos usados en el paso b) de la presente invención se seleccionan de compuestos de (2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-il)oxilo y compuestos de 2-azaadamantano N-oxilo, así como mezclas de los mismos.

En particular, los radicales de nitroxilo orgánicos usados en el paso b) de la presente invención se seleccionan de los compuestos de (2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-il)oxilo, especialmente de (2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-il)oxilo (TEMPO) y de (2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-il)oxilo (4-hidroxi TEMPO).

Preferentemente, la cantidad total de al menos un radical de nitroxilo usado en el paso b) está en el intervalo del 1 al 50 % en moles, más preferentemente en el intervalo del 3 al 40 % en moles, en particular en el intervalo del 5 al 30 % en moles, basado en la cantidad de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol en la mezcla de reacción.

Por lo general, el compuesto de nitrato usado en el paso b) del presente proceso se selecciona de sales de nitrato, por ejemplo, nitratos metálicos alcalinos, nitratos metálicos alcalinotérreos, nitratos de metales de transición o nitrato de amonio, y ácido nítrico (HNO₃), así como sus mezclas.

A los efectos de la presente invención, los nitratos metálicos mencionados anteriormente y a continuación no sólo se refieren a los nitratos metálicos puros sino que también incluyen su(s) forma(s) hidratada(s).

Preferentemente, el compuesto de nitrato usado en el paso b) del presente proceso se selecciona de nitratos de metales de transición y ácido nítrico (HNO₃), así como de mezclas de los mismos. Los nitratos de metales de transición preferidos son, por ejemplo, nitrato de hierro (III) o nitrato de cobre (II).

Más preferentemente, el compuesto de nitrato usado en el paso b) del presente proceso se selecciona de nitrato de hierro (III) y ácido nítrico (HNO₃).

En una realización particularmente preferida de la presente invención, el compuesto de nitrato usado en el paso b) del presente proceso es nitrato de hierro(III).

- 5 En otra realización particularmente preferida de la presente invención, el compuesto de nitrato usado en el paso b) del presente proceso es ácido nítrico (HNO₃).

10 Preferentemente, la cantidad total de al menos un compuesto de nitrato usado en el paso b) está en el intervalo del 1 al 50 % en moles, más preferentemente en el intervalo del 3 al 40 % en moles, en particular en el intervalo del 5 al 30 % en moles, basado en la cantidad de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol en la mezcla de reacción.

15 Preferentemente, la proporción molar del al menos un radical de nitroxilo al por lo menos un compuesto de nitrato usado en el paso b) de la presente invención está en el intervalo de 1:10 a 10 :1, más preferentemente en el intervalo de 1:5 a 5:1, en particular en el intervalo de 1:2 a 2:1.

20 Generalmente, la oxidación en el paso b) se realiza en presencia de un sólido inorgánico. El sólido inorgánico se selecciona de los haluros metálicos alcalinos, como LiF, LiCl, LiBr, LiI, KF, KCl, KBr, KI, NaF, NaCl, NaBr, NaI, RbF, RbCl, RbBr, RbI, CsF, CsCl, Cs Br o CsI y haluros metálicos alcalinotérreos, como BeF₂, BeCl₂, MgF₂, MgCl₂, CaF₂, CaCl₂, SrF₂, SrCl₂, BaF₂ o BaCl₂. Preferentemente, el sólido inorgánico se selecciona de los cloruros metálicos alcalinos y los cloruros metálicos alcalinotérreos, En particular, el sólido inorgánico se selecciona de LiF, LiCl, KF, KCl, NaF y NaCl y sus mezclas. Especialmente, el sólido inorgánico es NaCl o LiCl o una mezcla de ellos.

25 Preferentemente, el sólido inorgánico usado en la oxidación en el paso b) del presente proceso se aplica en forma de partículas sólidas, por ejemplo, en forma de pequeños gránulos. El tamaño de las partículas sólidas es de menor importancia y puede variar, por ejemplo, entre 10 μm y 5 mm, especialmente entre 50 μm y 2 mm (valor D [4.3] determinado, por ejemplo, por la dispersión de la luz).

30 Preferentemente, la cantidad total del sólido inorgánico usado en el paso b) del presente proceso está en el intervalo del 0,5 al 20 % en peso, más preferentemente en el intervalo del 1 al 15 % en peso, en particular en el intervalo del 2 al 10 % en peso, basado en la cantidad de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol en la mezcla de reacción.

35 Preferentemente, la proporción molar del al menos un radical de nitroxilo al sólido inorgánico usado en el paso b) de la presente invención está en el intervalo de 1:10 a 10 :1, más preferentemente en el intervalo de 1:5 a 5:1, en particular en el intervalo de 1:2 a 2:1.

Según la invención, el agente oxidante usado en el paso b) de la presente invención se selecciona de hipocloritos, peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular, en particular de oxígeno molecular, en adelante también denominado oxígeno.

40 A los efectos de la presente invención, la expresión "hipocloritos" se refiere a toda sal que contenga el oxianión ClO⁻ (hipoclorito), por ejemplo, las sales metálicas alcalinas o alcalinotérreas de las mismas.

45 En una realización particular preferida de la presente invención, la reacción de oxidación en el paso b) de la presente invención se realiza bajo atmósfera de oxígeno.

50 El oxígeno molecular puede aplicarse al sistema de reacción al inicio de la reacción de oxidación o a lo largo de todo el curso de la reacción de oxidación. La presión del oxígeno en el sistema de reacción puede mantenerse así cercana a la presión atmosférica o puede ajustarse a una presión superior a la atmosférica, por ejemplo a una presión en el intervalo de 1,1 a 10 bares.

En una realización preferida de la presente invención, el oxígeno se introduce en la reacción de oxidación en el paso b) en forma de una corriente de oxígeno.

55 La corriente de oxígeno puede pasar al espacio gaseoso del sistema de reacción o a la mezcla de reacción líquida. La introducción de la corriente de oxígeno en el sistema de reacción tiene lugar preferentemente de forma que se cree una gran área de intercambio entre la mezcla de reacción líquida y el gas oxígeno.

60 Es preferible que la corriente de oxígeno se introduzca en la mezcla de reacción bajo la superficie del líquido de tal manera que burbujee a través de la mezcla de reacción. El flujo de oxígeno puede ser alimentado en el sistema por medio de cualquier aparato adecuado que se desee. Entre ellas están, a modo de ejemplo, las boquillas para lanzas de suministro de gas. Las boquillas pueden estar en la base del reactor o en las cercanías de la base. También puede haber una pluralidad de boquillas, por ejemplo, dispuestas en forma de anillo.

65 Es preferible que la mezcla de reacción se mezcle para que se produzca un intercambio de la mezcla de reacción en la región del reactor situada debajo de la alimentación de la corriente de oxígeno con la mezcla de reacción en la región del reactor situada encima de la alimentación de la corriente de oxígeno. A modo de ejemplo, los agitadores o

una bomba de circulación son adecuados para el proceso de mezcla. En una variante específica, se usa lo que se conoce como agitador de introducción de gas para la introducción de la corriente de oxígeno y para la mezcla de la mezcla de reacción.

5 Por lo general, el agente oxidante usado en el paso b) del presente proceso se aplica en exceso, en función de la cantidad de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol en la mezcla de la reacción.

Más concretamente, el agente oxidante usado en el paso b) se aplica en una cantidad de al menos 2 moles, preferiblemente de al menos 3 moles, en particular de al menos 5 moles, por 1 mol de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol presente en la mezcla de reacción, por lo que la cantidad molar del agente oxidante especificado anteriormente se calcula como equivalentes de oxígeno.

A los efectos de la presente invención, el término "equivalente de oxígeno" se refiere al número de átomos de oxígeno que pueden ser liberados por un oxidante determinado. Por ejemplo, los ácidos peróxidos inorgánicos u orgánicos, así como el H₂O₂ pueden liberar un átomo de oxígeno. El hipoclorito (ClO⁻) también puede liberar un átomo de oxígeno, mientras que el clorito (ClO₂⁻) puede liberar normalmente dos átomos de oxígeno.

La reacción de oxidación se lleva a cabo normalmente en presencia de un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos.

Se prefiere que la reacción de oxidación se lleve a cabo en presencia de un disolvente orgánico, que es inerte en las condiciones de la reacción. Los disolventes orgánicos inertes preferidos incluyen, entre otros, los siguientes grupos:

- grupo S1: hidrocarburos alifáticos y alicíclicos, en particular alcanos y cicloalcanos que tienen de 5 a 12 átomos de carbono y mezclas de esos alcanos y cicloalcanos, como pentano, hexano, heptano, octano, ligroína, éter de petróleo o ciclohexano;
 - grupo S2: hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno, los xilenos, etilbenceno o la tetralina, y sus mezclas;
 - grupo S3: éteres alifáticos y alicíclicos, como metil-terc-butiléter, éter dibutilico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano;
 - grupo S4: hidrocarburos alifáticos halogenados, como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o dicloroetano, y sus mezclas;
 - grupo S5: hidrocarburos aromáticos halogenados, como clorobenceno, diclorobenceno, 2-clortolueno, 3-clortolueno o 4-clortolueno, y sus mezclas;
- así como mezclas de los disolventes mencionados.

Más preferentemente, la oxidación se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte seleccionado a partir de solventes de los grupos S2 y S4, en particular tolueno o diclorometano.

Normalmente, la reacción de oxidación se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 °C a 100 °C, preferentemente en el intervalo de 5 a 70 °C, en particular en el intervalo de 10 a 50 °C.

La reacción de oxidación se realiza normalmente a presión ambiente o a presión reducida o elevada. Es preferible que la reacción de oxidación se lleve a cabo a presión ambiente o elevada.

La reacción de oxidación puede tener lugar en ausencia o en presencia de un gas inerte. La expresión gas inerte significa generalmente un gas que, en las condiciones de reacción imperantes, no reacciona con los materiales de partida, reactivos o disolventes que participan en la reacción, ni con los productos resultantes. Ejemplos de gases inertes son el N₂, el CO₂ y gases nobles 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 N₂ o Ar. Preferentemente, la reacción de oxidación se realiza en ausencia de un gas inerte, en particular si se usa oxígeno como agente oxidante.

Se ha comprobado que es beneficioso que en la reacción de oxidación del paso b) del presente proceso se aplique al menos un radical de nitroxilo orgánico, un compuesto de nitrato y un sólido inorgánico en cantidades molares aproximadamente iguales.

En una realización preferida de la presente invención se aplican al menos un radical de nitroxilo orgánico (A), al menos un compuesto de nitrato (B) y el sólido inorgánico (C) en una proporción molar (A:B:C) de 1:(0.7-1.3):(0.7-1.3), más preferentemente de 1:(0.8-1.2):(0.8-1.2), en particular de 1:(0.9-1.1):(0.9-1.1), en la reacción de oxidación en el paso b) del presente proceso.

Además, se prefiere que el radical de nitroxilo, el compuesto de nitrato y el sólido inorgánico se añadan al 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol proporcionado en el paso a).

El radical de nitroxilo, el compuesto de nitrato y el sólido inorgánico se denominan también en adelante "la mezcla catalizadora".

La mezcla catalizadora puede añadirse al inicio de la reacción de oxidación o en el transcurso de la misma. La expresión "curso de la reacción" se refiere al intervalo de tiempo entre el comienzo de la reacción de oxidación, es decir, cuando el agente oxidante y el 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol proporcionado en el paso a) se reúnen y los parámetros de la reacción son tales que la reacción de oxidación puede tener lugar, y el final de la reacción, es decir, cuando se consume el 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol y/o no se forma más 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona. Se prefiere que la mezcla de catalizador se añada en el transcurso de la reacción. De esta manera, se logra que una cantidad constante de mezcla de catalizador activo esté presente en la mezcla de reacción. La adición de la mezcla de catalizadores en el curso de la reacción es beneficiosa para una conversión limpia y rápida.

La mezcla de catalizador puede ser añadida al 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol proporcionado en el paso a) en una o más porciones o continuamente con tasas de adición constantes o cambiantes. Preferentemente, la mezcla de catalizador se añade en varias porciones, por ejemplo, en 2 a 20 porciones, o de manera constante, preferiblemente con índices de adición constantes, al 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol proporcionado en el paso a).

Se consideró beneficioso que la mezcla de catalizadores se añadiera en dos o más porciones, por ejemplo, en cantidades definidas a intervalos de tiempo regulares, por ejemplo, cada 1 a 5 horas, por ejemplo, cada 2 o 3 horas, o de manera constante con tasas de adición constantes al 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol proporcionado en el paso a), hasta que se consuma todo el 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol.

Normalmente, el tiempo de reacción está en el intervalo de 2 a 12 horas, a menudo en el intervalo de 3 a 8 horas.

Una vez finalizada la reacción de oxidación, la mezcla de la reacción es normalmente filtrada para eliminar materiales inorgánicos y sometida a una operación extractiva. La 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona en bruto así obtenida se purifica entonces, por ejemplo, mediante métodos de purificación cromatográfica, como la cromatografía en columna, o por destilación.

Los dispositivos de destilación adecuados para la purificación de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona son, por ejemplo, las columnas de destilación, como las columnas de bandejas equipadas opcionalmente con bandejas de tapón de burbujas, placas de tamiz, bandejas de criba, paquetes o materiales de relleno, o las columnas de banda giratoria, como los evaporadores de película fina, los evaporadores de película descendente, los evaporadores de circulación forzada, los evaporadores Sambay, etc., y sus combinaciones.

La reacción de oxidación en el paso b) del proceso de la invención puede diseñarse para que tenga lugar de forma continua o por lotes. La oxidación por lotes puede llevarse a cabo en un aparato de reacción usado convencionalmente para este fin, por ejemplo, un reactor de agitación, que está equipado opcionalmente con dispositivos de medición. El paso b) del proceso de la presente invención también puede llevarse a cabo de forma continua, por ejemplo, en un reactor de tubo o en una cascada de al menos dos reactores agitados, que pueden ser retromezclados o no.

Paso c)

El paso c) de la presente invención comprende la reacción de la 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona obtenida en el paso b) con un ácido seleccionado de los ácidos minerales para producir 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona.

Esta reacción implica la ciclización de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona a 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-3-en-1-ona, así como la reorganización del doble enlace terminal del grupo 3-butenilo de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-3-en-1-ona a 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona. Ambas reacciones, es decir, la reacción de ciclización y la reacción de reordenación, se producen al mismo tiempo.

Ácidos adecuados que pueden usarse en el paso c) del presente proceso son los ácidos de Lewis y Brønsted-. Ácidos de Lewis adecuados son, por ejemplo, BF₃, como dietilenterato de BF₃, TiCl₄, AlCl₃, FeCl₃, SbCl₃, SbCl₅, TiCl₄, ZnCl₂ o ZnBr₂. Ácidos Brønsted's adecuados se seleccionan, por ejemplo, de entre los ácidos minerales, como H₂SO₄, ácido polifosfórico, H₃PO₄ o HClO₄, los ácidos sulfónicos, como ácido p-toluenosulfónico, ácido metansulfónico o ácido trifluorometansulfónico, ácido fórmico y ácido trifluoroacético.

Según la invención, el ácido usado en el paso c) del presente proceso se selecciona de los ácidos minerales, preferentemente de H₂SO₄ o de H₃PO₄, en particular de H₃PO₄.

Preferentemente, la cantidad total del ácido usado en el paso c) del presente proceso está en el intervalo de 0,9 a 5 moles, más preferentemente en el intervalo de 1,0 a 4 moles, en particular en el intervalo de 1,1 a 3 moles, por 1 mol de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona.

El paso c) del presente proceso se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente orgánico inerte seleccionado a partir de nitroalcanos, como nitrometano, nitroetano, 1-nitropropano, 2-nitropropano o 1-nitrobutano, y de disolventes de los grupos S1 a S5, como se han definido anteriormente, así como de mezclas de los mismos.

Se prefiere además que el disolvente orgánico inerte usado en la reacción del paso c) del presente proceso tenga un punto de ebullición de 1013 mbares de al menos 70 °C, más preferentemente de al menos 80 °C.

5 Más preferentemente, el paso c) del presente proceso se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte seleccionado a partir de nitroalcanos y disolventes de los grupos S2 y S5, tal como se han definido anteriormente, con un punto de ebullición a 1013 mbares de al menos 80 °C. En particular, la etapa c) del presente proceso se lleva a cabo en presencia de nitrometano, benceno o tolueno.

10 Normalmente, la reacción en el paso c) del presente proceso se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 150 °C, preferentemente en el intervalo de 40 a 130 °C, en particular en el intervalo de 60 a 110 °C.

La reacción en el paso c) del presente proceso puede realizarse a presión ambiente o a presión reducida o elevada, preferentemente a presión ambiente o elevada, en particular a presión ambiente.

15 La reacción en el paso c) del presente proceso puede tener lugar en ausencia o en presencia de un gas inerte, como se ha definido anteriormente. Si la reacción se realiza en presencia de un gas inerte, el gas inerte se selecciona preferentemente de N₂ o Ar. Preferentemente, la reacción en el paso c) de la presente invención se realiza en ausencia de un gas inerte.

20 Una vez terminada la reacción de ciclización/isomerización, la mezcla de reacción se apaga mediante la adición de agua y/o una solución alcalina acuosa y se somete a una operación extractiva. El 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona crudo así obtenido se somete entonces a medidas de purificación convencionales, incluida destilación o cromatografía o medidas combinadas. Preferiblemente, la 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona cruda obtenida en el paso c) del presente proceso se purifica usando métodos de purificación cromatográfica, como la cromatografía en columna.

25 El 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona puede obtenerse generalmente en una pureza de al menos el 80 %, por ejemplo en una pureza del 90 %, como mezclas de isómeros (E/Z,1R/1S) o mezclas de isómeros (E,1R/1S), respectivamente, como se ha definido anteriormente.

30 En principio, la composición isomérica (1R/1S) de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona puede verse influida por la composición isomérica del material de partida 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona, es decir, la relación (E/Z) del doble enlace entre C5 y C6, el tipo de ácido usado, la temperatura de reacción y/o el disolvente usado para la reacción de ciclización. Sin embargo, la relación (E/Z) del material de partida 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona no es crítica para la reacción de ciclización/isomerización del presente proceso.

35 Sorprendentemente, se descubrió que la reacción de ciclización en el paso c) incluye normalmente el reordenamiento del doble enlace terminal del grupo 3-butenóil de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-3-en-1-ona al grupo 2-butenóil (grupo crotonilo) de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona (α -damascona). Pudo observarse en menor grado el producto de ciclización no reacomodado 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-3-en-1-ona.

40 Más concretamente, la mezcla de productos obtenida en el paso c) de la presente invención comprende menos del 15 % en peso, preferentemente menos del 10 % en peso, en particular menos del 5 % en peso, por ejemplo el 4 o el 2 % en peso, de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-3-en-1-ona, sobre la base de la cantidad total de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona y 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-3-en-1-ona en la mezcla del producto.

45 El doble enlace del grupo 2-butenilo de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona, obtenido tras la reacción de ciclización/reordenamiento en el paso c) del presente proceso, puede tener una configuración (E)- o (Z)-. En las condiciones de reacción imperantes en la etapa c) del presente proceso, el 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona se obtiene a menudo como mezcla de isómeros (E/Z), en donde el isómero (E) está presente en exceso, por ejemplo, al menos en un 60 % o 75 %, sobre la base de la cantidad total del isómero (E) y (Z) de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona presente en la mezcla del producto.

50 La reacción de ciclización e isomerización in situ en el paso c) del presente proceso puede diseñarse para que tenga lugar de forma continua o por lotes. La ciclización por lotes y la isomerización in situ pueden llevarse a cabo en un aparato de reacción usado convencionalmente para este fin, por ejemplo, un reactor agitado, que opcionalmente está equipado con dispositivos de medición. La etapa c) del presente proceso también puede llevarse a cabo de manera continua, por ejemplo, en un reactor tubular o en una cascada de al menos dos reactores agitados, que pueden estar retromezclados o no.

Paso de isomerización:

55 Si se desea, la proporción de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona en la mezcla del producto puede aumentarse aún más sometiendo la 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona obtenida en el paso c) de la

presente invención, que comprende cantidades menores de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-3-en-1-ona, a un paso de isomerización adicional.

5 La isomerización del residuo 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-3-en-1-ona a 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona (α -damascona) puede lograrse añadiendo una base o un ácido, preferiblemente un ácido, a la mezcla de productos obtenida en el paso c) del presente proceso.

10 Las bases adecuadas que pueden aplicarse en esta reacción de isomerización opcional se seleccionan de hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos o de alcoholatos de metales alcalinos y alcalinotérreos. Alcoholatos de metales alcalinos y alcalinotérreos adecuados son, por ejemplo, etanolato de potasio, etanolato de sodio, isopropanolato de potasio, isopropanolato de sodio, tert.-butanolato de potasio o tert.-butanolato de sodio. Las bases especialmente adecuadas son tert.-butanolato de potasio o tert.-butanolato de sodio.

15 Los ácidos preferidos que pueden aplicarse en la reacción de isomerización opcional se seleccionan de entre los ácidos Brønsted, como se definió anteriormente. Los ácidos minerales se aplican preferentemente en forma de soluciones acuosas.

20 La reacción de isomerización se realiza preferentemente en presencia de un disolvente orgánico seleccionado de los alcoholes, tales como etanol, isopropanol o tert.-butanol, los nitroalcanos o los disolventes de los grupos S2 y S5, como se han definido anteriormente.

La reacción de isomerización opcional se realiza preferentemente a una temperatura en el intervalo de 30 a 150 °C, en particular en el intervalo de 50 a 120 °C.

25 Una vez completada la reacción opcional de isomerización, la mezcla de reacción se apaga mediante la adición de agua y/o una solución acuosa ácida o básica, respectivamente, y se somete a una operación extractiva. El 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-ilo) crudo así obtenido se somete entonces a medidas de purificación convencionales, incluida la destilación o la cromatografía o medidas combinadas, como se ha descrito anteriormente.

30 Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol a partir de citral (paso a)

35 A una solución agitada de citral (100 g, 0,65 mol) en THF seco (750 ml) se le añadió gota a gota cloruro de alilmagnesio (362,6 ml, 2M en THF, 0,72 moles) e mientras se mantenía la temperatura a entre 0 °C y 5 °C. Después de la adición completa de cloruro de alilmagnesio, la mezcla de reacción se agitó durante una hora a 0 °C y el progreso de la reacción se vigiló por medio de TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla se apagó añadiendo una solución saturada de cloruro de amonio (500 ml) a 0-10 °C. La capa acuosa fue extraída mediante acetato de etilo (3X50 ml) y la capa orgánica combinada se concentró para obtener 127 g de compuesto 2 (99,5 %).
40 ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.53 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.94-2.07 (m, 4H), 2.18-2.23 (m, 2H), 4.34-4.36 (m, 1H), 5.01-5.14 (m, 4H), 7.72-5.75 (m, 1H).

45 Ejemplo 2: Síntesis de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona usando TEMPO/Nitrato de hierro (III) no hidratado/NaCl (paso b)

Se añadió nitrato de hierro (III) no hidratado (2,0 g, 5,1 mmol, 0,1 eq), TEMPO (0,79 g, 5,1 mmol, 0,1 eq) y NaCl sólido (0,29 g, 51 mmol, 0,1 eq) a 50 ml de tolueno a 25 °C. A esta mezcla se le añadió la 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona obtenida en el ejemplo 1 (10,0 g, 51 mmol, 1 eq) a 25 °C y se agitó durante 3 horas bajo una atmósfera de oxígeno (el gas O₂ pasó continuamente a través de la mezcla de reacción). La reacción se vigiló por medio de TLC y HPLC, que mostraron un 50 % de conversión. Después de 3 horas de agitación, se añadía una cantidad adicional si se añadía de nuevo nitrato de hierro (III) no hidratado (2,0 g, 5,1 mmol, 0,1 eq), TEMPO (0,79 g, 5,1 mmol, 0,1 eq), NaCl (0,29 g, 5,1 mmol, 0,1 eq) a la mezcla de reacción a 25 °C y se agitaba entonces la mezcla de reacción durante 2 horas más. Después de consumir casi el 95 % del material inicial (basado en TLC y HPLC), la mezcla de reacción se diluyó añadiendo tolueno (20ml). La mezcla de reacción se filtró para eliminar los materiales inorgánicos y el filtrado se lavó con solución saturada de tiosulfato de sodio (150 ml), 1N HCl (150 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (150 ml), salmuera (150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener 13,0 g de compuesto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna. El rendimiento del compuesto purificado fue del 72 %, basado en el material de partida. Para otros lotes, el compuesto crudo se purificaba por destilación.
50 ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) (Mezcla de isómeros E y Z) δ 1.63 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.9 (s, 1H), 2.07-2.09 (m, 4H), 2,50-2,55 (m, 0,5H), 3,09-3,14 (m, 1,5H), 5,0-5,23 (m, 3H), 5,84-5,93 (m, 1H), 6,01 (bs, 1H).

60 Ejemplo 3: Síntesis de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona usando 4-OH TEMPO/Nitrato de hierro (III) no hidratado/NaCl (paso b)

65 Se añadió nitrato de hierro (III) no hidratado (13,3 g, 32,9 mmol, 0,1 eq), 4-hidroxi TEMPO (5,7 g, 32,9 mmol, 0,1 eq) y NaCl sólido (1,9 g, 32,9 mmol, 0,1 eq) a 350,0 ml de tolueno a 25 °C. A esta mezcla se le añadió el 6,10-

5 dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol obtenido en el ejemplo 1 (64,0 g, 329,8 mmol, 1 eq) y se agitó durante 3 horas a 45 °C en una atmósfera de oxígeno (el gas O₂ se hizo pasar continuamente a través de la mezcla de reacción). La reacción fue vigilada por medio de TLC y HPLC, que mostraron un 50 % de conversión. Después de 3 horas de agitación, se añadió de nuevo a la mezcla de reacción una cantidad adicional si se añadía nitrato de hierro (III) no hidratado (13,3 g, 32,9 mmol, 0,1 eq), 4-hidroxi TEMPO (5,7 g, 32,9 mmol, 0,1 eq) y NaCl (1,9 g, 32,9 mmol, 0,1 eq) a la mezcla de reacción a 45 °C y se agitaba entonces la mezcla de reacción durante 2 horas más. Después de consumir casi el 95 % del material inicial (basado en TLC y HPLC), la mezcla de la reacción se diluyó añadiendo tolueno (100,0ml). La mezcla de reacción se filtró para eliminar los materiales inorgánicos y el filtrado se lavó con solución saturada de tiosulfato de sodio (250,0 ml), 1N HCl (250,0 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (300,0 ml), salmuera (250,0 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener 61,0 g de compuesto crudo que se purificó por destilación al vacío a 80 °C/1,8 mbar para obtener 30,0 g (Rendimiento: 50 %) de producto. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) (Mezcla de isómeros E y Z) δ 1.63 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.9 (s, 1H), 2.07-2.09 (m, 4H), 2,50-2,55 (m, 0,5H), 3,09-3,14 (m, 1,5H), 5,0-5,23 (m, 3H), 5,84-5,93 (m, 1H), 6,01 (bs, 1H).

15 **Ejemplo 4: Síntesis de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona usando TEMPO/Nitrato de hierro (III) no hidratado/LiCl (paso b)**

Se repitió el proceso del ejemplo 2 usando la misma cantidad molar de LiCl en lugar de NaCl. La conversión del material de partida fue del 90 %. Tras la purificación mediante cromatografía en columna se obtuvo 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona con un rendimiento del 70 %.

20 **Ejemplo 5: Síntesis de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona usando TEMPO/Nitrato de hierro (III) no hidratado/KCl (paso b)**

25 Se repitió el proceso del ejemplo 2 usando la misma cantidad molar de KCl en lugar de NaCl. La conversión del material de partida fue del 50 %. Tras la purificación mediante cromatografía en columna se obtuvo 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona con un rendimiento del 35 %.

30 **Ejemplo 6: Síntesis de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona usando HNO₃ / 4-OH TEMPO (paso b)**

35 Se añadió ácido nítrico (70 %) (0,22 g, 2,57 mmol, 0,1 eq), 4-Hydroxy TEMPO (0,44 g, 2,57 mmol, 0,1 eq) y NaCl sólido (0,15 g, 2,57 mmol, 0,1 eq) a 25,0 ml de diclorometano a 20 °C. A esta mezcla se le añadió el 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol obtenido en el ejemplo 1 (5,0 g, 25,7 mmol, 1 eq) y se agitó durante 3 horas a 20 °C en una atmósfera de oxígeno (el gas O₂ se hizo pasar continuamente a través de la mezcla de reacción). La reacción fue vigilada por medio de TLC y HPLC, que mostraron un 50 % de conversión. Después de 3 horas de agitación, se añadió una cantidad adicional si se añadía de nuevo ácido nítrico (70 %) (0,22 g, 2,57 mmol, 0,1 eq), 4-Hidroxi TEMPO (0,44 g, 2,57 mmol, 0,1 eq) y NaCl (0,15 g, 2,57 mmol, 0,1 eq) a la mezcla de reacción a 20 °C y se agitaba entonces la mezcla de reacción durante 2 horas más. Después de consumir casi el 95 % del material inicial (basado en TLC y HPLC), la mezcla de la reacción se diluyó añadiendo tolueno (20,0ml). La mezcla de reacción se filtró para eliminar los materiales inorgánicos y el filtrado se lavó con solución saturada de tiosulfato de sodio (100,0 ml), HCl 1N (100,0 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (150,0 ml), salmuera (100,0 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener 5,0 g de compuesto crudo que se purificó por destilación al vacío a 80 °C/1,8 mbar para obtener 3,0 g (Rendimiento: 60 %) de product: ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) (Mezcla de isómeros E y Z) δ 1.63 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.9 (s, 1H), 2.07-2.09 (m, 4H), 2,50-2,55 (m, 0,5H), 3,09-3,14 (m, 1,5H), 5,0-5,23 (m, 3H), 5,84-5,93 (m, 1H), 6,01 (bs, 1H).

45 **Ejemplo 7: Síntesis de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona (α-damascona) (paso c)**

50 A una solución de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona (2 g, 10,4 mmol) en tolueno (20ml) se le añadió ácido fosfórico (1,52, 15mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después la mezcla de la reacción fue enfriada a temperatura ambiente y después se apagó añadiendo agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20ml) y la capa orgánica combinada se recogió y secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 0,9 g de α-damascona deseada en un rendimiento del 45 %. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,83 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 1,15-1,36 (m, 1H), 1,60 (brs, 3H), 1,64-1,78 (m, 1H), 1,92 (brd, 3H), 2,0-2,25 (m, 2H), 2,90 (s, 1H), 5,55-5,56 (bs, 1H), 6,25 (br d, 1H), 6,80-6,86 (m, 1H).

60

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de preparación de 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona, que comprende
- 5 a) proporcionar 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol,
 b) oxidar el 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol proporcionado en el paso a) con un agente oxidante, que se selecciona de hipocloritos, peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular, en presencia de al menos un radical de nitroxilo orgánico, al menos un compuesto de nitrato y un sólido inorgánico, que se selecciona de haluros metálicos alcalinos y haluros metálicos alcalinotérreos, para obtener 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona,
 10 c) hacer reaccionar el 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona obtenido en el paso b) con un ácido seleccionado de ácidos minerales para producir 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-2-en-1-ona.
2. El proceso de la reivindicación 1, en el que la cantidad total del al menos un radical de nitroxilo usado en el paso b) se encuentra en el intervalo del 1 al 50 % en moles, basado en la cantidad de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol en la mezcla de la reacción.
- 15 3. El proceso según las reivindicaciones 1 o 2, en el que el radical nitroxilo usado en el paso b) se selecciona entre los compuestos de (2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-il)oxilo, compuestos de 2-azaadamantano-N-oxilo, compuestos de (1,1,3,3-tetrametilisindolin-2-il)oxilo, 9-azanoradamantano N-oxilo, 9-azabicyclo[3].3.1]nonano N-oxilo, 2,2,5-trimetil-4-fenil-3-azahexano-3-nitroxido, difenilnitroxilo, di-tert.-butilnitroxilo y sus mezclas.
- 20 4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de nitrato usado en el paso b) se selecciona de nitratos de metales de transición, ácido nítrico (HNO₃) y sus mezclas.
- 25 5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de nitrato usado en el paso b) se selecciona de Fe(NO₃)₃ y ácido nítrico (HNO₃).
6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad total del al menos un compuesto de nitrato usado en el paso b) se encuentra en el intervalo del 1 al 50 % en moles, basado en la cantidad de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol en la mezcla de reacción.
- 30 7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la relación molar del al menos un radical de nitroxilo con el al menos un compuesto de nitrato usado en el paso b) está en el intervalo de 1:10 a 10:1.
- 35 8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sólido inorgánico usado en el paso b) se selecciona de LiF, LiCl, KF, KCl, NaF, NaCl y sus mezclas.
9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad total del sólido inorgánico usado en el paso b) se encuentra en el intervalo del 0,5 al 20 % en peso, basado en la cantidad de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol en la mezcla de reacción.
- 40 10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente oxidante usado en el paso b) es oxígeno molecular.
- 45 11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente oxidante usado en el paso b) está presente en exceso, basado en la cantidad de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol en la mezcla de la reacción.
12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido usado en el paso c) se selecciona de ácido sulfúrico y el ácido fosfórico.
- 50 13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad total del ácido usado en el paso c) se encuentra en el intervalo de 0,9 a 5 moles por 1 mol de 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ona.
14. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se añade al menos un radical de nitroxilo, un compuesto de nitrato y el sólido inorgánico al 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol proporcionado en el paso a).
- 55 15. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el 6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-4-ol se proporciona haciendo reaccionar 3,7-dimetilocta-2,6-dienal con un compuesto de alil magnesio.
- 60