



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 341 228**

51 Int. Cl.:

C07C 29/56 (2006.01) **C07C 33/14** (2006.01)

B01J 21/10 (2006.01) **B01J 23/04** (2006.01)

B01J 23/02 (2006.01) **B01J 23/06** (2006.01)

B01J 31/22 (2006.01) **B01J 27/232** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02763223 .1**

96 Fecha de presentación : **02.07.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1404635**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2004**

54

Título: **Sistema catalizador y proceso para la redistribución de epóxidos a alcoholes alílicos.**

30

Prioridad: **05.07.2001 US 899518**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.06.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.06.2010

73

Titular/es: **Millennium Specialty Chemicals
601 Crestwood Street, Building 68
Jacksonville, Florida 32208, US**

72

Inventor/es: **Kolomeyer, Gennadiy, G. y
Oyloe, Jacob, S.**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 341 228 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

Sistema catalizador y proceso para la redistribución de epóxidos a alcoholes alílicos.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere al campo de la síntesis orgánica. En particular, la invención se refiere a la redistribución de epóxidos, así como a la preparación de alcoholes alílicos y de compuestos carbonilo alfa,beta-insaturados, que encuentran un amplio espectro de aplicación en muchas áreas de la química orgánica de síntesis e industrial.

10

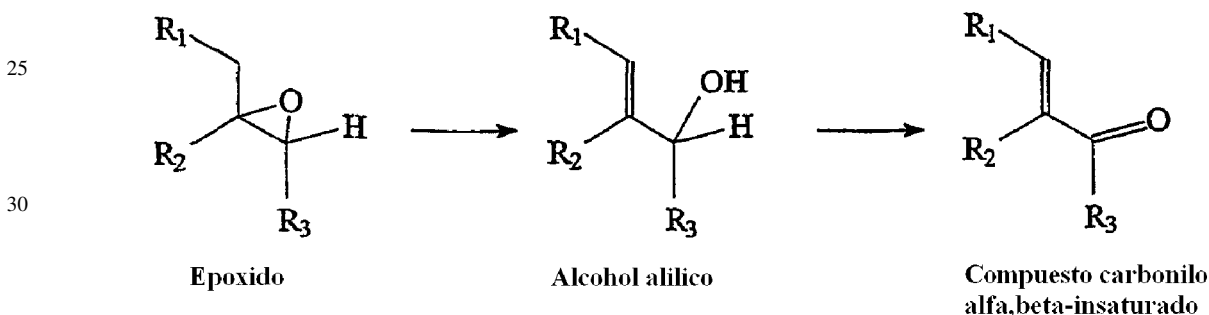
Fundamento de la invención

Los alcoholes alílicos se usan con profusión en la industria química, por ejemplo como ingredientes de aromas y perfumes. Además pueden servir como productos intermedios, p. ej. en la preparación de compuestos carbonilo alfa, beta-insaturados mediante la oxidación de Oppenauer.

15

En general, la redistribución de epóxidos para formar alcoholes alílicos y la posterior oxidación de los alcoholes obtenidos puede expresarse como sigue:

20



35

en donde R₁ a R₃ representan un átomo de hidrógeno, grupos alquilo, arilo, aralquilo, o forman juntos un grupo cicloalquilo.

40

Los métodos tradicionales usados para la redistribución de epóxidos para formar alcoholes alílicos incluyen:

45

A. Apertura estequiométrica del anillo epóxido con bases fuertes

Véase J. K. Crandall y M. Apparú, "Base-promoted Isomerizations of Epoxides" en: Organic reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapur, 1983, Vol. 29, pp. 345-443.

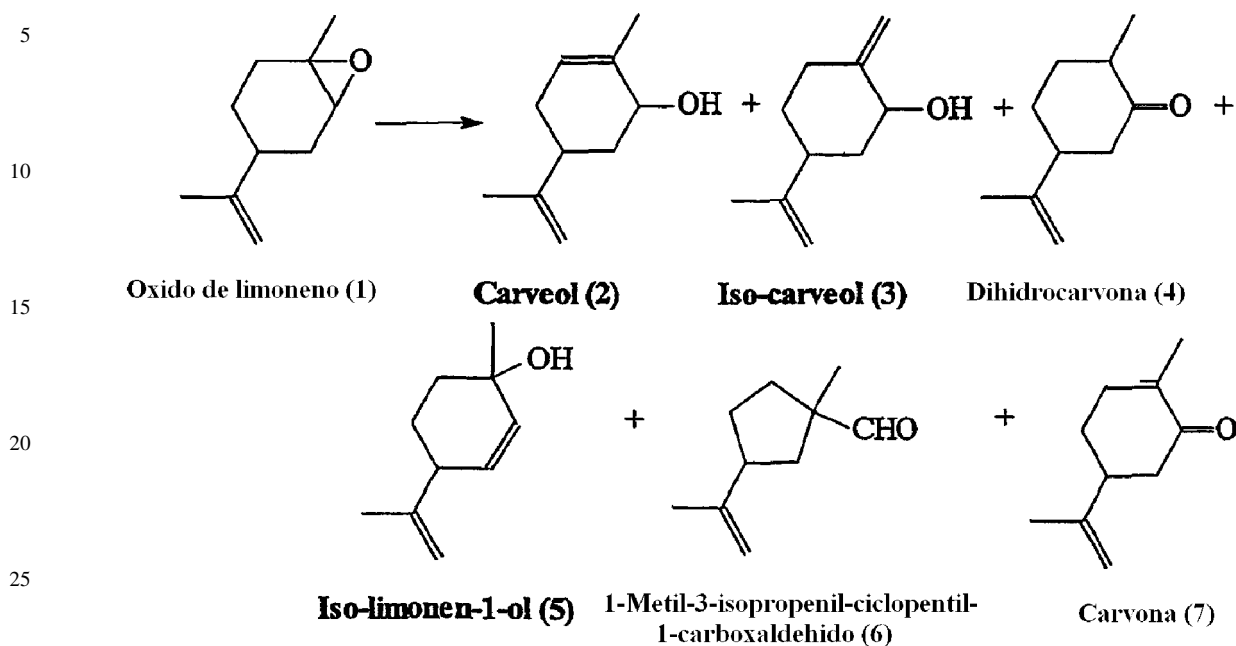
Este método adolece de varios inconvenientes. Por ejemplo, el uso de al menos la cantidad estequiométrica o, en la mayor parte de las reacciones, un gran exceso del costoso reactivo (amida de litio, diisopropilamida de litio, butil litio, amidas de aluminio, butóxido de potasio, etc.) es uno de los principales inconvenientes de este método. Además, cuando la apertura del anillo de epóxido puede tener lugar en direcciones distintas, este método carece de selectividad y flexibilidad para conducir el proceso hacia la formación de un producto concreto.

55

60

65

Esquema 1



Se acepta de un modo general que la abstracción de protones en la redistribución de epóxidos para formar alcoholes alílicos tiene lugar en el carbono menos sustituido (J. Gorzinsky Smith, *Synthetically useful reactions of epoxides*, Synthesis, 1984, (8), pp. 629-656).

De acuerdo con esta regla en la redistribución de óxido de 1,2-limoneno (1, véase el Esquema 1) favorecida por bases fuertes tiene lugar una formación preferencial de iso-carveol (3) (Y. Bessiere y R. Derguini-Boumechal, *J. Chem. Res. (S)*, 1977, (12), pp. 304-305). La selectividad más elevada para el carveol (2), que es un componente de aromas y un producto intermedio en la síntesis de carvona (7), fue del 22%.

B. Redistribución catalítica homogénea de epóxidos en presencia de alcóxidos metálicos

Los catalizadores más utilizados en este grupo son el isopropóxido de aluminio (E. H. Eschinasi, *Isr. J. Chem.*, 1968, 6, pp. 713-721), alcóxidos de titanio (documento JP 50/58031, traducción al inglés del texto completo), y butóxido de zirconio (patente de EE.UU. n° 4.496.776).

En presencia de estos catalizadores la selectividad de la redistribución del óxido de 1,2-limoneno para formar carveol está entre el 24% (isopropóxido de aluminio) y el 60% (isobutoóxido de titanio). Son inconvenientes comunes de estos catalizadores la complicada elaboración de las mezclas de reacción, y la baja actividad y selectividad, que limitan su aplicación.

En el documento JP03-255046 se describe un método de preparación de 4-hidroxi-2-ciclopentenonas ópticamente activas a partir de 3,4-epoxiciclopentanona, en el que se usa un catalizador de trialcóxido de aluminio en combinación con 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo.

C. Redistribución catalítica heterogénea

Se han sugerido numerosos catalizadores heterogéneos para la conversión de epóxidos en alcoholes alílicos. Estos incluyen:

- Óxidos metálicos, concretamente distintas calidades de alúmina, sílice, titania, zirconia y óxidos mixtos (véase la revisión de K. Tanabe, R. Ohnishi, K. Arata, "Rearrangement of epoxides over solid acid and base catalysts", capítulo 2.5 en: *Terpene Chemistry*, ed. J. Varghese. Tata McGraw-Hill Publishing Company, Ltd., 1982, pp. 67-88, y las referencias citadas en dicho texto). La selectividad más elevada conseguida en la redistribución del óxido de 1,2-limoneno para formar carveol, catalizada por óxidos metálicos, fue 59% sobre óxido de aluminio (K. Arata, K. Tanabe, *Chem. Letters*, 1976, pp. 321-322).

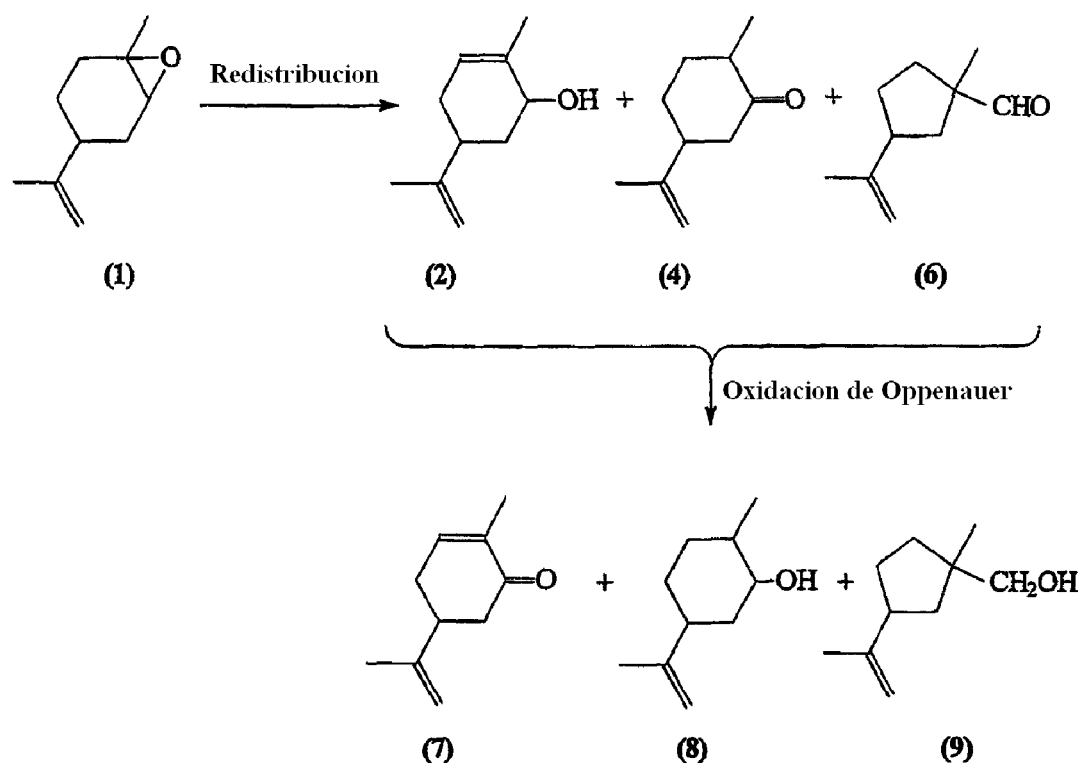
b) Fosfatos metálicos. El método comercial para la producción de alcohol alílico está basado en la redistribución de óxido de propileno en presencia de fosfato de litio (patente de EE.UU. n° 2.426.624 y patente de EE.UU. n° 2.986.585). El proceso se lleva a cabo a una temperatura entre 275 y 300°C. La selectividad de la formación de alcohol alílico es de aproximadamente el 80%. También se han usado fosfato de litio soportado sobre sílice (patente de EE.UU. n° 5.455.215) y fosfato sódico soportado sobre zirconia (documento JP 11/49709) para efectuar la redistribución de epóxidos. La redistribución del óxido de 1,2-limoneno en presencia de fosfato de litio fue estudiada por S. G. Traynor *et al.* (Proceedings of The VIII International Congress of Essential Oils. Fedarom, Grasse, 1980, pp. 591-594). La reacción fue muy lenta. La selectividad de transformación del óxido de trans-1,2-limoneno en cis-carveol fue 18,1% para una conversión del 66,2% (57 horas, 200°C). La selectividad de la transformación del óxido de cis-1,2-limoneno en trans-carveol fue 13,6% para una conversión del 69,9% (57 horas, 200°C). En esta reacción se produjo una cantidad significativa de compuestos carbonilo-aldehído (6) y cetona (4) - (10,9% y 4,3% respectivamente). El producto principal fue el iso-carveol (3) - 68,7% en el caso de la redistribución del óxido de cis-1,2-limoneno y 59,9% en el caso de la redistribución del óxido de trans-1,2-limoneno.

Como puede observarse, los métodos tradicionales para la redistribución del epóxido para formar alcoholes alílicos no consiguen producir selectivamente carveol a partir de óxido de 1,2-limoneno.

Se ha publicado que en algunos casos la preparación de alcoholes alílicos a partir de epóxidos viene acompañada por la formación de una cantidad significativa del correspondiente compuesto carbonilo insaturado.

Por ejemplo, en la redistribución de óxido de 1,2-limoneno sobre óxidos metálicos y óxidos binarios, la selectividad de la formación de carvona (7) fue tan alta como el 35% para un 75% de conversión de epóxido. Sin embargo, la selectividad total para carveol y carvona fue solamente el 59% (J. Jayasree, *Ind. J. Chem.*, 1997, Vol. 36A, (9), pp. 765-768). La formación de compuestos carbonilo insaturados durante la redistribución de epóxidos es el resultado de la oxidación de Oppenauer del alcohol alílico. Esta reacción es posible porque (i) algunos catalizadores de redistribución de epóxido son también capaces de catalizar la oxidación de Oppenauer; y (ii) los productos secundarios de la redistribución - dihidrocarvona (4) y aldehído (6) en el ejemplo que se ha discutido - pueden actuar como aceptores de hidrógeno. Está claro que cuanto más compuesto alfa, beta-insaturado se produce, tanto más bajo es el rendimiento de alcohol alílico y compuesto carbonilo alfa, beta-insaturado, ya que más epóxido experimenta la transformación no deseada en el correspondiente compuesto carbonilo (4 o 6) y más intensa en alcoholes saturados (8) o (9). La secuencia de la redistribución del epóxido y la oxidación de Oppenauer del alcohol alílico utilizando productos secundarios carbonilo como aceptores de hidrógeno se presenta en el Esquema 2.

Esquema 2



En muchos casos la preparación de compuestos carbonilo alfa, beta-insaturados a partir de epóxidos mediante la secuencia de reacciones de redistribución y oxidación es un objetivo definitivo. Todavía, ninguna de las técnicas tradicionales es capaz de combinar estas dos etapas para producir rendimientos elevados de compuesto carbonilo alfa, beta-insaturado, sobre todo en un proceso en reactor único.

5

Sumario de la invención

La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que la inclusión de determinados activadores/modificadores en un sistema catalizador puede mejorar significativamente la actividad y/o la selectividad del sistema catalizador, en particular en relación con la redistribución de epóxidos. Por ejemplo, se ha encontrado ahora que pueden producirse selectivamente una diversidad de alcoholes alílicos por la redistribución de los epóxidos correspondientes en presencia del sistema catalizador que comprende el catalizador primario y un activador/modificador.

10

Entre otros aspectos, la presente invención incluye un sistema catalizador que puede ser usado para conseguir:

15

- a) la preparación de alcoholes alílicos por redistribución del epóxido correspondiente, cuando el alcohol alílico es un producto deseado;
- b) la subsiguiente reacción, p. ej. oxidación selectiva, de los alcoholes alílicos obtenidos en la etapa (a) para proporcionar un producto deseado, p. ej. compuestos carbonilo alfa, beta-insaturados; y/o
- c) la capacidad de realizar las etapas a) y b) en un proceso en un reactor único.

20

El catalizador principal o catalizador primario se elige entre compuestos metálicos homogéneos o heterogéneos, orgánicos, inorgánicos o complejos, entre los que se incluyen óxidos, hidróxidos, carbonatos, carboxilatos o acetilacetatos, como se definen en la reivindicación 1ª.

25

El activador/modificador puede elegirse entre una serie de compuestos fenólicos, como se definen en la reivindicación 1ª.

30

En una realización, la presente invención puede ser empleada en la preparación de productos para aromas y perfumes de alta calidad, tales como los isómeros de carveol y carvona.

Descripción detallada de la invención

35

El sistema catalizador de acuerdo con la presente invención incluye los siguientes componentes: (i) uno o más catalizadores primarios y (ii) uno o más activadores/modificadores fenólicos.

El componente de catalizador primario es óxido de magnesio, óxido de calcio, óxido de bario, óxido de zinc, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de bario, carbonato cálcico, carbonato de zinc, carbonato de cobalto, carbonato de cobre, carbonato de níquel, carbonato de zirconio, acetato de zinc, octoato (2-etilhexanoato) de zinc, estearato de zinc, acetilacetato de zinc, estearato de calcio, naftenato de cobalto, octoato de hierro, naftenato de cobre, octoato de cobre, octoato de níquel, naftenato de níquel, octoato de cromo, octoato de vanadio, 2-etilhexanoato de aluminio u octoato cálcico.

45

Los compuestos fenólicos del activador/modificador se eligen para que afecten al catalizador primario en una de las dos formas siguientes.

En primer lugar, los compuestos fenólicos pueden actuar como activadores para los compuestos del catalizador primario que de otra forma son inactivos en las reacciones deseadas, p. ej. la redistribución del epóxido. Este efecto beneficioso permite emplear una diversidad de catalizadores que anteriormente no se empleaban en la redistribución de epóxidos.

50

En segundo lugar, los compuestos fenólicos pueden actuar como modificadores de la selectividad para compuestos catalizadores que son ellos mismos activos. Este efecto beneficioso permite que la selectividad sea controlada más eficazmente y que la reacción se lleve a cabo en la dirección deseada.

55

De acuerdo con la presente invención son posibles numerosas combinaciones de catalizadores primarios y activador/modificador fenólico. Esto abre la posibilidad de adaptar a voluntad y afinar la actividad y la selectividad del catalizador para producir elevados rendimiento de los alcoholes alílicos señalados.

60

Los compuestos fenólicos se eligen entre fenol, alquifenoles mono o poli-sustituídos, nitrofenoles, clorofenoles, butilhidroxitolueno, aminofenoles, hidroxifenoles, alcoxifenoles, hidroxiacetofenonas, ácido salicílico y derivados del mismo, ácido para-hidroxibenzoico y derivados del mismo.

65

Los ejemplos preferidos de sistema catalizador incluyen, pero sin limitarse a ellos, las siguientes combinaciones de catalizador primario y activador/modificador: hidróxido de magnesio y carvacrol, hidróxido de calcio y carvacrol,

ES 2 341 228 T3

hidróxido de calcio y timol, hidróxido de calcio y 2-hidroxiacetofenona, óxido de calcio y salicilato de isoamilo, óxido de calcio y salicilato de bencilo, óxido de calcio y salicilato de isopropilo, carbonato de zinc y carvacrol, carbonato de zinc y 2-aminofenol, carbonato de zinc y 2-nitrofenol, octoato de zinc y 2-nitrofenol, octoato de zinc y 2-aminofenol, acetilacetato de zinc y 2-nitrofenol.

5 Los componentes del sistema catalizador pueden ser añadidos al epóxido por separado, en cualquier secuencia, o el sistema catalizador puede ser pre-mezclado antes de su introducción en la mezcla de reacción.

10 La cantidad de activador/modificador de fenol empleada en la mezcla de reacción se elige de forma que proporcione la función de activación/selectividad deseada. En particular, la cantidad de activador/modificador de fenol preferida es la cantidad que sea efectiva para mejorar la actividad y/o la selectividad del catalizador primario en la redistribución del material de partida deseado, p. ej. epóxido, para formar un producto, p. ej. un alcohol alílico, en comparación con el uso del catalizador primario sin el activador/modificador.

15 Para ciertas redistribuciones de epóxido preferidas, una concentración preferida de catalizador y activador/modificador es de 0,05 a 10% y 0,025 a 10% en peso basado en el epóxido. Sin embargo, dependiendo de la actividad del epóxido y del sistema catalizador, pueden usarse cantidades más bajas e incluso más altas.

20 Típicamente la reacción no requiere disolvente. Sin embargo, si se desea puede usarse un disolvente apropiado que sea inerte a los materiales de partida, p. ej. epóxidos, y a los productos intermedios o finales, p. ej. alcoholes alílicos, bajo las condiciones de la reacción. Los ejemplos de disolvente se ilustran, pero sin limitarse a ellos, mediante hidrocarburos, éteres, amidas, sulfóxidos, y similares.

25 Además, también pueden estar presentes en la mezcla de reacción otros aditivos que no afecten negativamente a la redistribución deseada, dependiendo de la naturaleza de dicha reacción deseada.

30 De acuerdo con la presente invención, una amplia gama de epóxidos pueden ser convertidos en alcoholes alílicos. Ejemplos de epóxidos terminales, cíclicos, di-sustituídos, tri-sustituídos son óxido de 1,2-limoneno, óxido de 8,9-limoneno, óxido de alfa-pineno, óxido de beta-pineno, óxido de 2,3-careno, óxido de 3,4-careno, óxido de 1,2-terpinoleno, óxido de 4,8-terpinoleno, óxido de silvestreno, óxido de 1,2-menteno, óxido de 2,3-menteno, óxido de 3,4-menteno, óxido de 7,8-dihidromirceno, óxido de cariofileno, 1,2-epoxiciclododecano, y similares.

35 La redistribución de epóxidos para formar alcoholes alílicos de acuerdo con la presente invención puede llevarse a cabo poniendo en contacto el epóxido con el sistema catalizador bajo las condiciones de reacción adecuadas, p. ej. a temperatura elevada, normalmente a reflujo. La redistribución del epóxido puede llevarse a cabo de un modo discontinuo (en tandas) o continuo.

40 También pueden incluirse otras etapas adecuadas en el proceso de redistribución. Por ejemplo, puede ser preferible eliminar el agua contenida en los materiales de partida o formada en el proceso. En casos así, el agua puede ser eliminada antes o durante la redistribución por métodos conocidos.

Cuando el producto final es un alcohol alílico, la redistribución puede detenerse, p. ej., después de que haya reaccionado todo el epóxido o se haya alcanzado la conversión deseada.

45 Además, pueden emplearse etapas subsiguientes a la redistribución. Por ejemplo, el catalizador puede ser eliminado por cualquier método apropiado (filtración, lavado, extracción, destilación, etc.) y el producto, p. ej. el alcohol alílico, puede ser aislado y purificado usando cualquier procedimiento conocido en la técnica (destilación, cristalización, boración, etc.).

50 Bajo las condiciones de redistribución preferidas de acuerdo con la presente invención, los alcoholes alílicos obtenidos conservan la actividad óptica de su epóxido progenitor. Por ejemplo, en una realización preferida de la invención, la redistribución de epóxido R-(+)-1,2-limoneno proporciona R-(-)-carveol y, después, R-(-)-carvona. En correspondencia, la redistribución de óxido de S-(-)-1,2-limoneno proporciona S-(+) carveol y, después, S-(+)-carvona.

55 Escogiendo una combinación apropiada de catalizador primario y activador/modificador, puede conseguirse una elevada regioselectividad. Por ejemplo, en la realización preferida, partiendo de óxido de 1,2-limoneno puede producirse carveol con un 84 a 87% de selectividad en presencia de óxido de calcio/salicilato de isopropilo u óxido de zinc/2-aminofenol, mientras que puede ser obtenido iso-carveol a partir de la misma materia inicial con un 80% de selectividad usando octoato de cromo y 2-aminofenol.

60 El sistema catalizador de acuerdo con la presente invención puede también ser activo en una subsiguiente reacción de los alcoholes alílicos, p. ej. la oxidación de Oppenauer de alcoholes alílicos formados en la reacción de redistribución del epóxido. Así pues, otro aspecto de la invención se refiere al uso del alcohol alílico como producto intermedio, p. ej. un intermedio en la síntesis de compuestos carbonilo alfa, beta-insaturados. En tales procedimientos, las etapas de redistribución y oxidación pueden llevarse a cabo al mismo tiempo como dos procesos paralelos independientes.

65 Además, pueden incluirse otras etapas adecuadas en tal proceso. Por ejemplo, cuando el proceso incluye una etapa de oxidación de Oppenauer, puede ser necesaria la presencia de aceptor de hidrógeno - un compuesto carbonilo auxiliar

(véase C. Djerasse, "The Oppenauer oxidation" en: Organic Reactions, John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, 1951, Vol. VI, Capítulo 5, pp. 207-272, y C. F. de Graauw *et al.*, Synthesis, 1994, (10), 1007-1017). Así pues, en la presente invención, puede añadirse un aceptor de hidrógeno a la mezcla de reacción para inducir la reacción de oxidación de Oppenauer. En este caso el aceptor de hidrógeno puede ser añadido al comienzo o en el curso del proceso combinado de redistribución-oxidación.

Los ejemplos de aceptor de hidrógeno adecuado para la oxidación de Oppenauer de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, ciclohexanona, 2-etilhexanal, dihidrocarvona, benzaldehído, furfural, y similares.

La oxidación de Oppenauer es también un proceso reversible. Para completar la reacción, es deseable eliminar uno de los productos. Normalmente el punto de ebullición del alcohol formado a partir del aceptor de hidrógeno es más elevado que el punto de ebullición del propio aceptor de hidrógeno. Por esta razón, de acuerdo con la presente invención, el aceptor de hidrógeno se añade en incrementos. Después de la adición de cada incremento de aceptor de hidrógeno, se deja que se equilibre la mezcla de reacción, y después el aceptor de hidrógeno no reaccionado y el alcohol formado se eliminan por destilación. La adición de aceptor de hidrógeno por incrementos debe continuar hasta que se alcanza la conversión deseada de alcohol alílico en compuesto carbonilo alfa,beta-insaturado.

La técnica de adición incremental de compuesto carbonilo auxiliar con eliminación periódica del alcohol relacionado con él permite conseguir una elevada conversión (por encima del 95%) de alcohol de partida a una baja relación molar entre el alcohol de partida o epóxido y compuesto carbonilo auxiliar. Típicamente, esta relación está entre aproximadamente 1:0,7 y 1:1,5. Además, esta técnica permite reducir al mínimo las reacciones secundarias (condensación aldólica, reacción de Tishchenko, etc.) del compuesto carbonilo auxiliar.

Las múltiples etapas de reacción, p. ej. redistribución y oxidación de Oppenauer, pueden llevarse a cabo en sucesión como un proceso en reactor único en dos etapas. En este caso el aceptor de hidrógeno se añade preferentemente a la mezcla de reacción después de completarse la etapa de redistribución.

Por "reactor único" ("*one-pot*"), se entiende que la reacción puede tener lugar en un único sistema de reacción. Con este fin, el aparato no es crítico y puede emplearse cualquier aparato adecuado para ser usado en las múltiples etapas de reacción.

Cuando el proceso de redistribución del epóxido o de redistribución/oxidación combinadas es completo, el catalizador puede ser convenientemente eliminado mediante filtración, destilación, extracción, etc. Alternativamente, el producto objetivo puede ser aislado y purificado por métodos apropiados sin eliminar el catalizador.

Un entorno particularmente preferido en el que puede emplearse la presente invención, se refiere a la formación de productos para perfumes y aromas. Por ejemplo, después de la purificación la pureza de R-(-)-carvona y S-(+)-carvona puede ser de 99,6 a 99,8% (incluso pueden aislarse cortes individuales de pureza más elevada) con dihidrocarvona (0,1 a 0,3%) como impureza mayoritaria.

La R-(-)-carvona sintética disponible comercialmente preparada por el método tradicional del "cloruro de nitrosilo" ("The Chemistry of Fragrances", The Royal Society of Chemistry, 1999, pp. 69-69) contiene alfa-terpineol y octanol como principales impurezas. Habitualmente, los usuarios de carvona añaden dihidrocarvona, un ingrediente caro, separadamente para imitar el aceite de menta verde natural. Por consiguiente, la carvona obtenida de acuerdo con la invención puede ser superior al producto que está actualmente en el mercado. Además, la carvona producida de acuerdo con la presente invención es de un color más estable, lo que le proporciona mayor utilidad. Así pues, la invención puede ofrecer un sistema catalizador conveniente y práctico, y procedimientos para la preparación regio- y estereo-selectiva de alcoholes alílicos y/o compuestos carbonilo alfa,beta-insaturados por redistribución de epóxidos o por un proceso combinado de redistribución de epóxido y oxidación de Oppenauer.

Los ejemplos que siguen ilustran ciertos ejemplos específicos de la invención sin embargo.

Ejemplos 1 a 33

Redistribución de óxido de 1,2-limoneno (activación de catalizadores heterogéneos por compuestos fenólicos)

Una mezcla de óxido de 1,2-limoneno (65% de isómero cis y 35% de isómero trans), el catalizador y el compuesto fenólico (las cantidades se especifican en la tabla 1) se calentó a reflujo (normalmente de 200 a 230°C) en un matraz equipado con un agitador, termómetro, trampa de Dean-Stark y condensador. El agua recogida en la trampa de Dean-Stark fue eliminada. Periódicamente se muestreó la mezcla de reacción y se analizó mediante GC en una columna capilar polar de 30 metros. El término ND en la tabla 1 indica que el producto correspondiente no fue detectado por GC.

ES 2 341 228 T3

TABLA 1

Ej. n°	Catalizador	%peso de cat.	Compuesto fenólico	%peso de compuesto fenólico	Tiempo hr	Conversión 1,2-LMO	Selectividad, %		
							(2)	(3)	(7)
1	Óxido de calcio	3,0	Ninguno	—	5	ND	ND	ND	ND
2	Óxido de calcio	2,3	salicilato de isopropilo	4,0	6	74,5	84	6	2
3	Óxido de calcio	2,0	salicilato de amilo	3,8	7,5	76,9	83	5	2
4	Óxido de calcio	2,5	Salicilato de bencilo	3,8	5	78,4	71	6	5
5	Hidróxido de calcio	3,0	Ninguno	—	5	ND	ND	ND	ND
6	Hidróxido de calcio	2,0	Carvacrol	2,0	4	81,1	69	13	4
7	Hidróxido de calcio	2,0	Timol	2,0	7	82,7	63	12	8
8	Hidróxido de calcio	2,0	Guayacol	3,0	8	59,5	59	9	9
9	Hidróxido de calcio	2	orto-cresol	1,3	5	84,7	54	12	12

ES 2 341 228 T3

5	10	Hidróxido de calcio	2,0	2,6- dimetil fenol	1,7	5	82,1	50	12	12
	11	Hidróxido de calcio	2,0	2,4-di-terc-butil fenol	1,5	8	55,8	57	23	4
	12	Hidróxido de calcio	2,0	p-terc.-butil fenol	3,0	10	70,2	65	16	4
10	13	Hidróxido de calcio	2,0	2,4- diclorofenol	1,8	6	34,4	40	6	9
	14	Hidróxido de calcio	2,0	2-sec-butil fenol	2	6	67,6	68	16	3
15	15	Hidróxido de calcio	2,0	o-hidroxi-fenol	2,0	1	71	62	16	8
	16	Carbonato de calcio	6,7	Ninguno	—	5	ND	ND	ND	ND
20	17	Carbonato de calcio	6,7	Carvacrol	6,7	12	66,8	27	13	2
	18	Óxido de magnesio	5,0	Ninguno	—	5	ND	ND	ND	ND
25	19	Óxido de magnesio	2,0	salicilato de fenilo	2,0	7,5	49,5	50	13	3
	20	Hidróxido de magnesio	3,3	Ninguno	—	6	4,0	54	18	3
30	21	Hidróxido de magnesio	4,0	Fenol	3,5	4	94,5	50	23	9
35	22	Hidróxido de magnesio	2,0	Carvacrol	6,0	6	96,0	43	21	9
	23	Hidróxido de litio	1,0	Ninguno	—	3	68,6	32	21	7
40	24	Hidróxido de litio	1,0	Fenol	2,7	7	62,6	44	12	8
	25	Carbonato de cobalto	6,7	Ninguno	—	4	20,6	42	21	2
45	26	Carbonato de cobalto	6,7	Carvacrol	6,7	4	91,0	32	23	12
	27	Óxido de bario	3,0	Ninguno	—	3	ND	ND	ND	ND
50	28	Óxido de bario	3,0	Carvacrol	2,0	1	63,6	10	4	2
	29	Óxido de zinc	2,0	Ninguno	—	6	ND	ND	ND	ND
55	30	Óxido de zinc	2,0	2-amino-fenol	0,8	6	66,0	87	7	1
	31	carbonato de zinc	3,0	Ninguno	—	3	ND	ND	ND	ND
60	32	carbonato de zinc	1,7	2-nitro-fenol	0,85	5	99,7	64	5	14
65	33	carbonato de zinc	1,0	2-amino-fenol	1,8	3	100	78	4	7

ES 2 341 228 T3

Ejemplos 34 a 47

Redistribución de óxido de 1,2-limoneno

5 Este conjunto de ejemplos ilustra el efecto de los compuestos fenólicos sobre la actividad y la selectividad de catalizadores homogéneos. Se empleó el mismo procedimiento general que en los ejemplos 1 a 33.

10 TABLA 2

Ej. n°	Catalizador	%peso de cat.	Compuesto fenólico	%peso de compuesto fenólico	Tiempo hr	Conversión 1,2-LMO	Selectividad, %		
							(2)	(3)	(7)
34	Acetato de zinc	1	Ninguno	—	8	45,5	27	20	17
35	Acetato de zinc	1	2-nitrofenol	0,83	4	95,7	48	10	20
36	Octoato de zinc	1,3	Ninguno	—	2	84,3	16	24	19
37	Octoato de zinc	1,3	2-nitrofenol	0,65	5	99,1	58	8	16
38	Octoato de zinc	0,28	2-amino- fenol	0,12	2,5	100	74	6	10
39	Octoato de zinc	0,14	2-amino- fenol	0,06	4	99,8	70	7	13
40	Octoato de calcio	0,3	Ninguno	—	10	19,0	35	13	17
43	Octoato de calcio	1,0	Salicilato de isopropilo	0,5	10	53,4	70	7	7
44	Octoato de cromo	1,7	Ninguno	—	3	99,4	5	73	1
45	Octoato de cromo	1,7	2-amino- fenol	0,5	2,5	99,5	6	80	1
46	Acetilacetato de zinc	2,0	Ninguno	—	3	63,7	22	48	10
47	Acetilacetato de zinc	2,0	2-nitro- fenol	1,0	3	97,0	47	11	22

Ejemplos 48 a 53

Redistribución de óxido de 1,2-limoneno

Este conjunto de ejemplos ilustra la aplicabilidad de diferentes clases de disolventes en redistribuciones de epóxido de acuerdo con la presente invención.

Procedimiento general: una mezcla de 20 partes de óxido de 1,2-limoneno (65% de isómero cis y 35% de trans), 20 partes de disolvente (véase la tabla 3), 0,36 partes de carbonato de zinc, y 0,18 partes de 2-nitrofenol, se calentó a reflujo durante un periodo de tiempo especificado (véase la tabla 3). El agua se eliminó usando una trampa de Dean-Stark.

ES 2 341 228 T3

TABLA 3

N° de ejemplo	Disolvente	Tiempo, horas	% de conversión	Selectividad para (2) + (7), %
48	Hexadecano	2	36,8	75,1
49	Difenil éter	1	44,3	77,5
50	Tetra(etilenglicol) dimetil éter	1,5	44,6	75,0
51	N-Metilpirrolidona	8	44,0	67,0
52	Sulfolano	2	68,2	64,7
53	Tri-etilenglicol	3	40	39,0

Ejemplo 54

Preparación de R(-)-carveol

Una mezcla de 1500 partes de óxido de R-(+)-1,2-limoneno (relación de cis a trans 65:35), 2,4 partes de octoato de zinc (18% de zinc) y 1 parte de 2-aminofenol se calentó a reflujo a 202-225°C durante 3 horas en un matraz de 3 L equipado con termopar, agitador y trampa Dean-Stark. Se eliminó aproximadamente 1,5 partes de agua. Después de enfriar, se obtuvieron 1495 partes de R(-)-carveol crudo. Este producto contiene 0,3% de óxido de limoneno, 75,2% de R(-)-carveol (total de isómeros cis y trans), y 9,4% de R(-)-carvona. El rendimiento teórico de R(-)-carveol es 75%. El rendimiento teórico de R(-)-carvona es 9,3%, y el rendimiento total de R(-)-carveol y R(-)-carvona es 84,3%. Esta mezcla puede usarse para la preparación de R(-)-carvona sin más purificación. La destilación del R(-)-carveol crudo obtenido por este procedimiento en una columna empacutada (40-50 platos teóricos) bajo vacío proporciona R(-)-carveol de 98% de pureza o mejor.

Ejemplo 55

Preparación de R(-)-carveol usando catalizador reciclado

El R(-)-carveol crudo obtenido de acuerdo con el Ejemplo 54 se destiló bajo vacío usando una columna Vigreux. El residuo después de la destilación se combinó con 1500 partes de óxido de R-(+)-1,2-limoneno, y reposición de catalizador (0,2 g de octoato de zinc y 0,1 g de 2-aminofenol). La redistribución se llevó a cabo de acuerdo con el Ejemplo 54 proporcionando los mismos resultados que en el Ejemplo 54.

Ejemplo 56

Preparación de R(-)-carvona (redistribución simultánea en reactor único de óxido de R-(+)-1,2-limoneno y oxidación de Oppenauer de R(-)-carveol en presencia de sistema catalizador de hidróxido de magnesio - carvacrol

Una mezcla de 100 partes de óxido de R-(+)-1,2-limoneno, 75 partes de dihidrocarvona, 3 partes de carvacrol y 1 parte de hidróxido de magnesio se calentó a reflujo a 212-220°C durante 10 horas en un matraz de tres bocas equipado con agitador, sonda de temperatura y trampa Dean-Stark (se eliminó aproximadamente 1 parte de agua). La mezcla de reacción se enfrió a 40°C, el catalizador se separó por filtración y el filtrado se destiló bajo vacío usando una columna Vigreux. El destilado (160 partes) contiene 28% de óxido de 1,2-limoneno no reaccionado y 31% de R(-)-carvona. El rendimiento de R(-)-carvona es 49,6 partes o 68,8% sobre el óxido de 1,2-limoneno reaccionado. Esta mezcla se purificó más intensamente usando técnicas convencionales de separación para obtener R(-)-carvona de grado aroma.

Ejemplo 57

Preparación de R(-)-carvona. (Redistribución sucesiva en reactor único de óxido de R-(+)-1,2-limoneno y oxidación de Oppenauer de R(-)-carveol en presencia de sistema catalizador de carbonato de zinc - 2-nitrofenol)

Una mezcla de 600 partes de óxido de R-(+)-1,2-limoneno, 5,7 partes de 2-nitrofenol y 12 partes de carbonato de zinc se calentó a reflujo a 202-227°C durante 7 horas en un matraz de tres bocas equipado con agitador, columna de destilación de 91 cm, cabezal de destilación, sonda de temperatura, y embudo de adición. Cuando la etapa de redistribución se hubo completado (no queda óxido de 1,2-limoneno en la mezcla de reacción), se añadieron lentamente

ES 2 341 228 T3

190 partes de ciclohexanona a la mezcla de reacción. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 horas a 195-200°C y después se enfrió a 120°C. La mezcla de ciclohexanona y ciclohexanol se eliminó a 10-15 mm de Hg y una temperatura del recipiente por debajo de 120°C. La etapa de adición de ciclohexanona seguida por calentamiento a reflujo y eliminación de la mezcla de ciclohexanona y ciclohexanol bajo vacío se repitió dos veces más. Una vez completada la etapa de oxidación, la conversión de R-(-)-carveol en R-(-)-carvona fue superior al 95%. El catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se separó por destilación para dar 473 partes de R-(-)-carvona de 80% de pureza (rendimiento teórico 63% sobre óxido de 1,2-limoneno). Este material fue purificado usando métodos convencionales hasta R-(-)-carvona de grado para aroma de 99,6% de pureza.

10 Ejemplo 58

Preparación de R-(-)-carvona (redistribución sucesiva en reactor único de óxido de R-(+)-1,2-limoneno y oxidación de Oppenauer de R-(-)-carveol en presencia de sistema de catalizador octoato de zinc - 2-aminofenol)

15 Una mezcla de 600 partes de óxido de R-(+)-1,2-limoneno, 0,5 partes de 2-aminofenol y 1 parte de octoato de zinc (contiene 22% de zinc) se calentó a reflujo a 202-227°C durante 2 horas en un matraz de tres bocas equipado con agitador, columna de destilación de 91 cm, cabezal de destilación, sonda de temperatura y embudo de adición. Una vez completa la etapa de redistribución, la mezcla de reacción se enfrió a 190°C, y se añadieron 3 partes de octoato de zinc y 190 partes de ciclohexanona. La etapa de oxidación se llevó a cabo como se describió en el ejemplo 57, excepto que el contenido del recipiente se destiló sin filtrar. La destilación proporcionó 534 partes de R-(-)-carvona de 82% de pureza (rendimiento teórico 73% sobre óxido de 1,2-limoneno). Este material fue purificado usando métodos convencionales para obtener R-(-)-carvona de grado para aroma.

25 Ejemplo 59

Redistribución continua de óxido de 1,2-limoneno

30 Una mezcla de 95% de óxido de 1,2-limoneno y 5% de carvacrol se alimentó en continuo a través de un precalentador en un reactor tubular empaquetado con hidróxido de calcio a razón de 1 parte de óxido de 1,2-limoneno por cada parte de catalizador y por hora. La temperatura se mantuvo en 230-250°C con un calentador externo. La presión en el reactor se mantuvo entre 2,07 y 3,45 bares manométricos. Se recogió un producto de redistribución que contiene 6% de epóxido no reaccionado, 44% de carveol y 11% de carvona. La selectividad total para carvona y carveol fue 58,5%.

40 Ejemplo 60

Redistribución de óxido de cis-1,2-limoneno

45 Una mezcla de 1000 partes de óxido de cis-1,2-limoneno, 1 parte de octoato de zinc (contiene 18% de zinc) y 0,5 partes de 2-aminofenol se calentó a reflujo a 200-225°C durante 1,5 horas en un matraz de tres bocas equipado con agitador, trampa de Dean-Stark, y sonda de temperatura. Este proceso es exotérmico. Debe aplicarse refrigeración para evitar que la reacción se embale. Después de enfriar se obtuvieron 998 partes de la mezcla que contiene 87% de carveol y 3% de carvona. Esta mezcla puede seguirse procesando para dar carvona de acuerdo con el ejemplo 58, o puede ser fraccionada para obtener trans-carveol puro.

50 Ejemplo 61

Redistribución de óxido de trans-1,2-limoneno

55 Una mezcla de 1000 partes de óxido de trans-1,2-limoneno, 4 partes de octoato de zinc (contiene 18% de zinc) y 2 partes de 2-aminofenol se calentó a reflujo a 200-226°C durante 3 horas en un matraz de tres bocas equipado con agitador, trampa de Dean-Stark, y sonda de temperatura. Después de enfriar, se obtuvieron 998 partes de la mezcla que contiene 67% de carveol y 8% de carvona. Esta mezcla puede seguirse procesando para dar carvona de acuerdo con el ejemplo 58, o puede ser fraccionada para obtener cis-carveol puro.

60 Ejemplo 62

Redistribución de óxido de 1,2-limoneno

65 Una mezcla de 300 partes de óxido de 8,9-limoneno, 6 partes de hidróxido de calcio y 6 partes de carvacrol se calentó a reflujo a 215-230°C durante 2 horas en un matraz de tres bocas equipado con agitador, trampa de Dean-Stark, y sonda de temperatura. Después de enfriar y de filtrar, se obtuvieron 290 partes de la mezcla que contiene 30% de epóxido no reaccionado y 43% de 1,8-p-mentadien-10-ol (61% de selectividad).

ES 2 341 228 T3

Ejemplo 63

Redistribución de 1,2-epoxidodecano

5 Una mezcla de 180 partes de trans-1,2-epoxidodecano, 6 partes de hidróxido de calcio y 0,3 partes de o-hidroxia-cetofenona se calentó a reflujo a 210-220°C durante 3 horas en un matraz de tres bocas equipado con agitador, trampa de Dean-Stark, y sonda de temperatura. Después de enfriar y de filtrar, se obtuvieron 175 partes de la mezcla que contiene 15% del epóxido de partida y 74% de ciclododec-2-en-1-ol (85% de conversión, 87% de selectividad).

10

Ejemplo 64

Preparación de S-(+)-carvona. (Redistribución sucesiva en reactor único de óxido de S-(-)-1,2-limoneno y oxidación de Oppenauer de S-(+)-carveol en presencia de sistema catalizador de octoato de zinc - 2-aminofenol)

15

El proceso se llevó a cabo bajo las condiciones del ejemplo 58 excepto que se usó óxido de S-(-)-limoneno como material de partida, y se obtuvo S-(+)-carvona de grado para aroma.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un sistema catalizador adecuado para ser usado en la redistribución de epóxidos para formar alcoholes alifícos, que comprende:

10 (a) al menos un catalizador primario que comprende óxido de magnesio, óxido de calcio, óxido de bario, óxido de zinc, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de bario, carbonato cálcico, carbonato de zinc, carbonato de cobalto, carbonato de cobre, carbonato de níquel, carbonato de zirconio, acetato de zinc, octoato de zinc, estearato de zinc, acetilacetato de zinc, estearato de calcio, naftenato de cobalto, octoato de hierro, naftenato de cobre, octoato de níquel, naftenato de níquel, octoato de cromo, octoato de vanadio, octoato cálcico o 2-etilhexanoato de aluminio;

15 (b) al menos un activador/modificador que comprende al menos un compuesto fenólico elegido entre fenol, alquifenoles mono o poli-sustituidos, nitrofenoles, clorofenoles, butilhidroxitolueno, aminofenoles, hidroxifenoles, alcoxifenoles, hidroxiacetofenonas, ácido salicílico y derivados del mismo, ácido para-hidroxibenzoico y derivados del mismo; y en donde el activador/modificador está presente en una cantidad efectiva para mejorar la actividad y/o la selectividad del catalizador primario en la redistribución de un epóxido deseado para formar un alcohol alifílico, en comparación con el uso del catalizador primario sin el
20 activador/modificador.

2. El sistema catalizador según la reivindicación 1ª, en el que el catalizador primario es al menos un compuesto que es inactivo en la redistribución de epóxidos en ausencia de activador/modificador.

25 3. Un procedimiento para la redistribución de epóxidos que comprende:

(a) proporcionar una mezcla de reacción que comprende al menos un epóxido y un sistema catalizador como se define en la reivindicación 1ª;

30 (b) hacer reaccionar al menos una porción del al menos un epóxido bajo condiciones efectivas para redistribuir al menos una porción del al menos un epóxido para formar al menos un alcohol alifílico.

35 4. El procedimiento según la reivindicación 3ª, en el que la redistribución de epóxidos se lleva a cabo a una temperatura elevada.

5. El procedimiento según la reivindicación 4ª, en el que la redistribución de epóxidos se lleva a cabo bajo reflujo.

40 6. El procedimiento según la reivindicación 5ª, en el que la redistribución de epóxidos se lleva a cabo a 170-250°C.

7. El procedimiento según la reivindicación 6ª, en el que la redistribución de epóxidos se lleva a cabo a 200-230°C.

45 8. El procedimiento según la reivindicación 3ª, en el que se elimina agua antes de o durante la redistribución del epóxido.

9. El procedimiento según la reivindicación 3ª, en el que el procedimiento se lleva a cabo de un modo por tandas o continuo.

50 10. El procedimiento según la reivindicación 3ª, en el que la redistribución de epóxidos se lleva a cabo a presión atmosférica o a presión elevada.

55 11. El procedimiento según la reivindicación 3ª, en el que la cantidad de catalizador primario es de 0,05 a 10% en peso sobre la cantidad de epóxido de partida y la cantidad de activador/modificador fenólico es de 0,025 a 10% en peso basado en la cantidad de epóxido de partida.

12. El procedimiento según la reivindicación 3ª, en el que la mezcla de reacción además comprende al menos un disolvente.

60 13. El procedimiento según la reivindicación 3ª, en el que los componentes del sistema catalizador son añadidos por separado en cualquier secuencia a la mezcla de reacción, o son previamente mezclados.

65 14. El procedimiento según la reivindicación 3ª, en el que el catalizador primario comprende al menos un catalizador homogéneo, el cual catalizador homogéneo se usa en forma pura, predisoluto en un disolvente apropiado, o como cualquier solución disponible comercialmente.

ES 2 341 228 T3

15. Un procedimiento para la preparación de compuestos carbonilo alfa,beta-insaturados, que comprende:

- 5
- a) redistribuir al menos una porción de epóxidos para formar alcoholes alílicos según el procedimiento de la reivindicación 3^a; y
 - b) oxidar al menos una porción de los alcoholes alílicos mediante la oxidación de Oppenauer, para proporcionar al menos un compuesto carbonilo alfa,beta-insaturado.

10 16. El procedimiento según la reivindicación 15^a, en el que las etapas de redistribución y de oxidación se llevan a cabo simultáneamente o una tras otra.

15 17. El procedimiento según la reivindicación 15^a, en el que la etapa de oxidación incluye la adición de al menos un aceptor de hidrógeno.

18. El procedimiento según la reivindicación 17^a, en el que el aceptor de hidrógeno se elige entre ciclohexanona, dihidrocarvona, benzaldehído, 2-etilhexanal, furfural.

20 19. El procedimiento según la reivindicación 17^a, en el que el al menos un aceptor de hidrógeno se añade en incrementos.

20. El procedimiento según la reivindicación 19^a, que comprende además una eliminación periódica del alcohol formado a partir del aceptor de hidrógeno.

25 21. El procedimiento según la reivindicación 20^a, en el que la eliminación periódica del alcohol se lleva a cabo a presión atmosférica o a presión reducida.

30 22. El procedimiento según la reivindicación 17^a, en el que la relación molar entre el epóxido de partida y el aceptor de hidrógeno es de aproximadamente 1:0,7 a 1:1,5.

23. El procedimiento según la reivindicación 15^a, que comprende además (d) separar el catalizador primario de la mezcla de reacción.

35 24. El procedimiento según la reivindicación 23^a, en el que el catalizador primario se separa por filtración o destilación y a continuación se reutiliza.

25. El procedimiento según la reivindicación 15^a, en el que la mezcla de reacción comprende además al menos un disolvente.

40 26. El procedimiento según la reivindicación 15^a, en el que el catalizador primario comprende al menos un catalizador homogéneo, el cual catalizador homogéneo se usa en forma pura, predisolto en un disolvente apropiado o como cualquier solución disponible comercialmente.

45 27. El procedimiento según la reivindicación 15^a, en el que el procedimiento es un procedimiento en un reactor único.

50

55

60

65