

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 548 272**

(51) Int. Cl.:

C07C 67/08 (2006.01)
C07C 69/145 (2006.01)
C07C 41/48 (2006.01)
C07C 43/30 (2006.01)
C07C 29/128 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2013 E 13158915 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2639217**

(54) Título: **Procedimientos de preparación de metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo y acetato de (E3)-3-alquenilo**

(30) Prioridad:

13.03.2012 JP 2012055855

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

15.10.2015

(73) Titular/es:

SHIN-ETSU CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
6-1, Otemachi 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 100-0004, JP

(72) Inventor/es:

MIYAKE, YUKI;
ISHIBASHI, NAOKI;
YAMASHITA, MIYOSHI y
FUKUMOTO, TAKEHIKO

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 548 272 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

Procedimientos de preparación de metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo y acetato de (E3)-3-alquenilo

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de acetato de (E3)-3-alquenilo usando metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo. El acetato de (E3)-3-alquenilo incluye, por ejemplo, acetato de (E3,Z8,Z11)-3,8,11-tetradecatrienilo y acetato de (E3,Z8)-3,8-tetradecadienilo que son sustancias de feromonas sexuales de la plaga del tomate *Tuta absoluta*.

2. Descripción de la técnica relacionada

10 La *Tuta absoluta* es una plaga grave del tomate. Las larvas crecen dentro de las hojas del tomate, los frutos del tomate y similares que no se exponen fácilmente a un líquido químico. De acuerdo con lo anterior, es difícil de controlarlas mediante el uso de insecticidas. Además, dado que no hay casi ningún enemigo natural en Europa recientemente atacado por la plaga, el aumento de los daños no se puede detener. Por tanto, los procedimientos de control biológico están atrayendo la atención y cabe esperar el uso de una sustancia de feromona sexual como uno 15 de estos procedimientos.

Como un componente principal de la composición de la feromona sexual de *Tuta absoluta* se identificó el acetato de (E3, Z8, Z11)-3,8,11-tetradecatrienilo (Attygalle y col., Bioorg. Med. Chem. 1996, 4(3): 305 a 314). Después se encontró que el acetato de (E3,Z8)-3,8-tetradecadienilo era el segundo componente y se demostró que una mezcla de ellos en proporción en peso de 10:1 tenía un efecto de atracción superior que el componente principal solo 20 (Svatoš y col., J. Chem. Ecol. 1996, 22(4): 787-800). También se ha notificado (documento US 5.728.376) los acetatos de tetradecatrienilo y tetradecadienilo y su uso como atrayentes sexuales para las plagas del tomate.

Se han notificado varios procedimientos nuevos para sintetizar la sustancia de feromona sexual. Por ejemplo, se notifica (J. N. Jham y col., Tetrahedron Lett. 1995, 36(31), 5471-5474) que la sustancia se puede obtener mediante hidroaluminación de (Z8,Z11)-8,11-tetradecadienil-3-il-1-ol con hidruro de litio aluminio, seguido de acetilación. 25 También se ha notificado (A. L. Hungerf y col., J. Chem. Soc., Perk in Transl, 1998, 1839) que la sustancia se puede obtener sometiendo al (Z8,Z11)-8,11-tetradecadienil-3-il-1-ol protegido con tetrahidropiranilo a reducción de Birch para eliminar el grupo tetrahidropiranilo, seguido de acetilación. También se notifica (B. Bartels y col., European Journal of Inorganic Chemistry, vol. 2002, no. 10, 1 October 2002, páginas 2569-2586) un procedimiento para preparar metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-pentenilo de un correspondiente derivado de carbonilo mediante la 30 reducción al alcohol y la posterior reacción con un agente de acetilación. También se notifica (B. Bartels y col., European Journal of Organic Chemistry, vol. 2003, no. 6, march 2003, páginas 1097-1103) usando metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-pentenilo como sustrato para una reacción de acoplamiento catalizada con iridio. También se notifica (Natasha L. y col., Chemical Communications, no. 14, January 1996, página 1697) la reducción de Z basada en titanio (II) de alquenos.

35 Sumario de la invención

El procedimiento de preparación de J. N. Jham y col., (Tetrahedron Lett. 1995, 36(31), 5471-5474) usa hidruro de litio aluminio es inflamable de forma que el procedimiento tiene un problema para la preparación a escala industrial. El procedimiento de preparación de A.L. Hungerf y col., (J. Chem. Soc., Perk in Transl, 1998, 1839) usa amoníaco, que es una sustancia de olor perjudicial y ofensiva, durante la reducción de Birch, de modo que tiene un problema 40 en el equipo desde el punto de vista del tratamiento con amoníaco.

Con lo anterior en mente se ha realizado la invención. Un objeto de la invención es proporcionar metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo, que se prepara utilizando equipo de reacción convencional y un procedimiento para preparar acetato de (E3)-3-alquenilo usándolo.

45 El presente inventor ha encontrado que el acetato de (E3)-3-alquenilo se puede obtener con un buen rendimiento sin deteriorar la pureza del doble enlace en la posición 3 mediante la síntesis de metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo obtenible en una gran cantidad a bajo coste y que tiene una pureza muy alta del isómero E y, a continuación, sometiendo el metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo a una reacción de acoplamiento con un reactivo de Grignard, y se ha completado la invención.

50 De acuerdo con la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo que comprende al menos las etapas de hacer reaccionar metoximetiléter de 4-formil-(E3)-butenilo siendo un reductor borohidruro de sodio para obtener metoximetiléter de 5-hidroxi-(E3)-pentenilo y hacer reaccionar el metoximetiléter de 5-hidroxi-(E3)-pentenilo con un agente acetilante. Se proporciona además un procedimiento para preparar acetato de (E3)-3-alquenilo, que comprende al menos las etapas de someter el metoximetiléter de 5-hidroxi-(E3)-pentenilo a una reacción de acoplamiento con un reactivo de Grignard representado por la siguiente 55 fórmula:

RMgX

en la que R representa un grupo hidrocarburo de C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico que puede tener opcional uno o más dobles enlaces y X representa un átomo de halógeno,

5 de manera que el grupo 5-acetoxi se sustituye por R para obtener metoximetiléter e (E3)-3-alquenilo; tratar el metoximetiléter e (E3)-3-alquenilo con un ácido para obtener alcohol de (E3)-3-alquenilo; y hacer reaccionar el alcohol de (E3)-3-alquenilo con un agente acetilante para obtener acetato de (E3)-3-alquenilo.

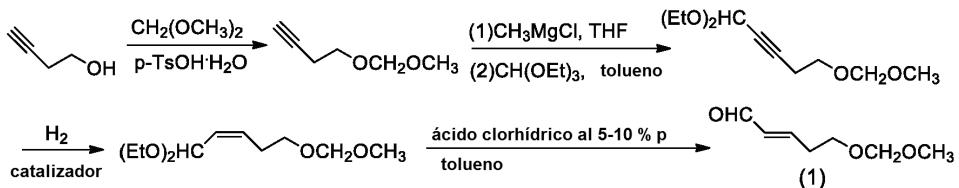
De acuerdo con la invención se puede obtener metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo que tiene una pureza muy alta del isómero E de un modo altamente fiable en una gran cantidad a bajo coste sin necesidad de utilizar un reactivo inflamable y sin utilizar un equipo especial.

10 Además, de acuerdo con la invención, se puede preparar un acetato de (E3)-3-alquenilo de alta pureza de manera eficiente sometiendo el metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo a una reacción de acoplamiento con un reactivo de Grignard.

Descripción detallada de la invención

15 El metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo se prepara, por ejemplo, reduciendo el metoximetiléter de 4-formil-(E3)-3-butenilo (1) y después acetilando el compuesto reducido. En este momento, dado que el grupo protector para el alcohol es un grupo metoximeto, la reacción procede en cualquiera de condiciones básicas y ácidas con el grupo protector sin eliminar y el metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo se puede obtener con un buen rendimiento. La reacción en la etapa siguiente también procede con un buen rendimiento debido a la presencia de este grupo protector de forma que se pueda sintetizar el acetato de (E3)-3-alquenilo con un rendimiento alto.

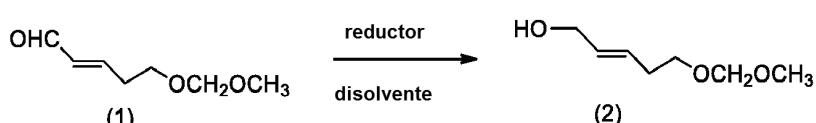
20 La sustancia de partida, metoximetiléter de 4-formil-(E3)-3-butenilo (1) se puede preparar, por ejemplo, mediante protección del grupo hidroxilo de 3-butin-1-ol con un grupo metoximeto, convirtiendo el hidrógeno del alquino terminal en un acetal, hidrogenando el alquino y, después, hidrolizando el acetal. Con el fin de hidrogenar el triple enlace del carbono en un doble enlace de carbono se puede usar un catalizador conocido. Por ejemplo, se puede usar un catalizador de Lindlar.



25 en la que p-TsOH·H₂O representa ácido para-toluenosulfónico monohidratado, THF representa tetrahidrofurano y Et representa un grupo etilo.

El metoximetiléter de 4-formil-(E3)-3-butenilo (1) se hace reaccionar con un reductor que es borohidruro sódico para preparar metoximetiléter de 5-hidroxi-(E3)-3-pentenilo (2).

30 Esta reacción de reducción se puede realizar, por ejemplo, mediante la adición gota a gota de una solución de hidróxido sódico de borohidruro sódico al metoximetiléter de 4-formil(E3)-3-butenilo en un disolvente.



35 El reductor se añade en una cantidad de, preferentemente, 0,3 a 1,5 moles por mol de metoximetiléter de 4-formil-(E3)-3-butenilo (1). Su cantidad es, preferentemente, de 0,3 a 1,0 moles. La cantidad de menos de 0,3 moles puede ser insuficiente para completar la reacción. La cantidad de más de 1,0 moles puede conducir a desperdiciar el reductor.

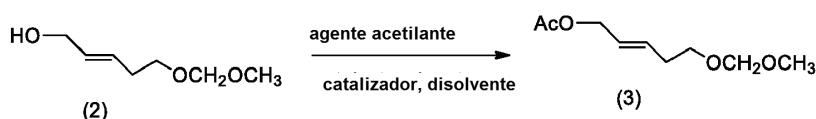
Ejemplos del disolvente a utilizar para la reacción de reducción incluyen diversos alcoholes tales como metanol y etanol, hidrocarburos tales como tolueno y hexano, y éteres tales como tetrahidrofurano y éter dietílico. Se prefiere el tolueno desde el punto de vista de la eficiencia de la reacción. En esta reacción, el disolvente se puede usar en una

cantidad de, preferentemente, 50 a 300 g por mol de metoximetiléter de 4-formil-(E3)-3-butenilo (1). La cantidad de menos de 50 g puede retardar la reacción, mientras que la cantidad de más de 300 g puede conducir a desperdiciar el disolvente y la reducción en la cantidad cargada de los reactivos.

5 La temperatura de reacción para usarse en la reacción de reducción es, preferentemente, de 0 a 20 °C. La temperatura de menos de 0 °C puede retardar la reacción, mientras que la de más de 20 °C puede causar una reacción secundaria tal como una reacción aldólica.

10 El metoximetiléter de 5-hidroxi-(E3)-3-pentenilo (2) puede hacerse reaccionar con un agente acetilante para preparar metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo (3). Los ejemplos del agente de acetilación incluyen cloruro de acetilo; agentes de condensación tales como diciclohexilcarbodiimida y anhídrido acético. Desde el punto de vista de la reactividad se prefiere anhídrido acético.

Esta reacción de acetilación puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante la reacción de metoximetiléter de 5-hidroxi-(E3)-3-pentenilo (2) con anhídrido acético en un disolvente en presencia de un compuesto de piridina o un compuesto de amina.



15 en la que Ac representa un grupo acetilo.

El agente acetilante se puede usar en una cantidad de, preferentemente, 1,1 a 1,3 moles por mol de metoximetiléter de 5-hidroxi-(E3)-3-pentenilo (2). La cantidad de menos de 1,1 mol puede impedir la buena marcha de la reacción, mientras que la cantidad de más de 1,3 mol puede conducir a desperdiciar el agente.

La reacción de acetilación puede proceder de una manera sin disolventes, pero puede realizarse en un disolvente.

20 Los ejemplos del catalizador que se van a usar para la reacción de acetilación puede incluir compuestos de piridina tal como piridina y dimetilaminopiridina, y compuestos de amina tales como trietilamina y trimetilamina. Desde el punto de vista de la actividad catalítica se prefiere dimetilaminopiridina. El catalizador se usa en una cantidad de, preferentemente, 0,002 a 0,01 moles por mol de metoximetiléter de 5-hidroxi-(E3)-3-pentenilo (2).

25 Los ejemplos del disolvente que se va a usar para la reacción de acetilación incluyen hidrocarburos tales como tolueno y hexano, y éteres tales como tetrahidrofurano y éter dietílico. Desde el punto de vista de la reactividad se prefiere tolueno. La reacción anterior puede proceder de una manera sin disolvente, pero cuando se utiliza el disolvente, se utiliza en una cantidad de preferentemente 200 g o menos por mol de metoximetiléter de 5-hidroxi-(E3)-3-pentenilo (2). La cantidad de más de 200 g puede llevar a desperdiciar el disolvente y la reducción de la cantidad cargada de los reactantes.

30 La temperatura de reacción que se va a usar para la reacción de acetilación es, preferentemente, de 6 a 90 °C, más preferentemente de 6 a 70 °C. La temperatura de menos de 6 °C puede retardar la reacción, mientras que la temperatura de más de 90 °C puede eliminar el grupo protector de metoximetiléter.

A continuación se explicará un procedimiento para la preparación de acetato de (E3)-3-alquenilo (6) mediante el uso de metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-pentenilo (3).

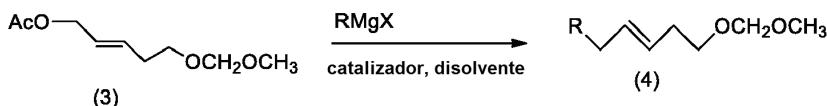
35 Una reacción de acoplamiento entre metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-pentenilo (3) y un reactivo de Grignard produce metoximetiléter de (E3)-3-alquenilo (4) que tiene R en el lugar del grupo 5-acetoxi. El grupo metoximétilo es estable en condición básica para que el alcohol desprotegido no se pueda obtener mediante la reacción de acoplamiento. El rendimiento de esta reacción es tan alto como de aproximadamente 90 %. Además, durante la reacción no se encuentra ninguna isomerización E-Z.

40 La reacción de acoplamiento se realiza, por ejemplo, entre metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo (3) y un reactivo de Grignard representado por la siguiente fórmula:



en la que R representa un grupo hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 15 átomos de carbono y puede tener opcional uno o más dobles enlaces y X representa un átomo de halógeno,

en un disolvente en presencia de un catalizador, preferentemente en presencia de un catalizador y un catalizador auxiliar.



en la que Ac representa un grupo acetilo.

Los ejemplos de R que no tienen ningun doble enlace incluyen un grupo hidrocarburo lineal tal como hexilo, decilo y tetradecilo; un grupo hidrocarburo ramificado tal como isopropilo, terc-butilo y 2-ethylhexilo; y un grupo hidrocarburo cílico tal como ciclopropilo y ciclooctilo. Los ejemplos de R que tienen uno o más dobles enlaces incluyen un grupo hidrocarburo que tiene de 1 a 4 dobles enlaces, tales como nonenilo, nonadienilo, undecatrienilo y dodecatetraenilo.

X representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo. Desde el punto de vista de la reactividad se prefiere cloro.

El reactivo de Grignard se puede usar en una cantidad de, preferentemente, 1,0 a 1,5 moles, más preferentemente de 1,1 a 1,2 moles por mol de metoximetiléter de 5-hidroxi-(E3)-3-pentenilo (3). La cantidad de menos de 1,0 mol puede impedir la que reacción proceda con fluidez, mientras que la cantidad de más de 1,5 moles puede conducir a desperdiciar el reactivo.

Cuando se usa haluro de (Z3, Z6)-3,6-nonadienilmagnesio en la que R es un grupo nonadienilo, que es un grupo hidrocarburo de dieno lineal que tiene 9 átomos de carbono, como reactivo de Grignard, se puede producir metoximetiléter de (E3, Z8, Z11)-3, 8,11-tetradecatrienilo. Usando este producto como intermedio, se puede sintetizar acetato de (E3, Z8, Z11)-3,8,11-tetradecatrienilo, un componente principal de la composición de feromonas sexuales de *Tuta absoluta*.

De forma similar, cuando se usa haluro de (Z3)-3-nonenilmagnesio en el que R es un grupo nonenilo, que es un grupo hidrocarburo de monoeno lineal que tiene 9 átomos de carbono, como reactivo de Grignard, se puede producir metoximetiléter de (E3,Z8)-3,8-tetradecadienilo. Usando este producto como intermedio, se puede sintetizar acetato de (E3,Z8)-3,8-tetradecadienilo , un segundo componente de la composición de feromona sexual de *Tuta absoluta*.

Ejemplos del catalizador que se va a usar para la reacción de acoplamiento con el reactivo de Grignard incluyen haluros de cobre tales como cloruro cuproso, cloruro cúprico, bromuro cuproso, bromuro cúprico, yoduro cuproso y yoduro cúprico. Desde el punto de vista de la reactividad se prefiere cloruro cúprico.

El catalizador se puede usar en una cantidad de, preferentemente, 0,002 a 0,01 moles por mol de metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo (3).

El catalizador que se va a usar para la reacción de acoplamiento con el reactivo de Grignard se usa preferentemente con un catalizador auxiliar.

Los ejemplos del catalizador auxiliar incluyen compuestos de fósforo tales como fosfito de trietilo y trifenilfosfina. Desde el punto de vista de la reactividad se prefiere fosfito de trietilo.

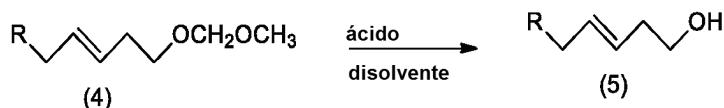
El catalizador auxiliar se puede usar en una cantidad de, preferentemente, 0,02 a 0,05 moles por mol de metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo (3).

Los ejemplos del disolvente que se va a usar para la reacción de acoplamiento con el reactivo de Grignard incluyen hidrocarburos tales como tolueno y hexano, y éteres tales como tetrahidrofurano y éter dietílico. El tetrahidrofurano se prefiere desde el punto de vista de una velocidad de la reacción para la formación de un reactivo de Grignard. El disolvente se puede usar en una cantidad de, preferentemente, 400 a 450 g por mol de metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo (3).

La temperatura de reacción que se va a usar para la reacción de acoplamiento con el reactivo de Grignard es preferentemente de 0 a 20 °C, más preferentemente de 0 a 10 °C. La temperatura de menos de 0 °C puede ser insuficiente para que la reacción transcurra con fluidez, mientras que la temperatura de más de 20 °C puede dejar que la reacción secundaria proceda.

A continuación, el metoximetiléter de (E3)-3-alquenilo (4) se trata con un ácido para producir alcohol de (E3)-3-alquenilo (5). Esta reacción se produce con fluidez mediante destilación de dimetoximetano, un subproducto, a través de una columna de destilación unida a un reactor y no se puede encontrar isomerización de EZ durante la reacción.

Por ejemplo, el metoximetiléter de (E3)-3-alquenilo (4) se trata con un ácido en un disolvente para eliminar el grupo metoximetilo.



Los ejemplos del ácido incluyen cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico y ácido trifluoroacético. Desde el punto de vista de la disponibilidad se prefiere cloruro de hidrógeno.

5 El ácido utilizado para esta reacción tiene una concentración de, preferentemente, 5 a 50 % en peso, más preferentemente de 10 a 37 % en peso. La concentración de menos de 5 % en peso puede ser insuficiente para que la reacción transcurra con suavidad, mientras que la concentración de más de 50 % en peso puede requerir un control intenso de la temperatura, la presión y similar en el uso.

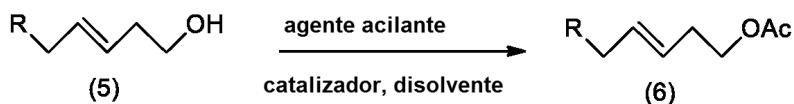
Cuando se usa, por ejemplo, un ácido clorhídrico al 20 % en peso (20 % en peso) como el ácido, la cantidad del ácido clorhídrico es, preferentemente, de 300 a 400 g por mol del (metoximetiléter de (E3)-3-alquenilo (4)).

10 Los ejemplos del disolvente que se va a usar para el tratamiento ácido incluyen diversos alcoholes tales como metanol y etanol, éteres tales como tetrahidrofurano y éter dietílico, y disolventes polares tales como diclorometano. Desde el punto de vista de la reactividad se prefiere metanol. El disolvente se puede usar en una cantidad de, preferentemente, 500 a 1.000 g por mol de metoximetiléter de (E3)-3-alquenilo (4).

15 La temperatura de reacción que se va a usar para el tratamiento ácido es, preferentemente, de 42 a 80 °C, más preferentemente de 50 a 65 °C. La temperatura de reacción de menos de 42 °C puede ser insuficiente para que la reacción transcurra con fluidez porque el dimetoximetano no puede eliminarse por destilación. La temperatura de reacción de más de 80 °C puede no dejar que la reacción transcurra sin fluidez porque el disolvente se evapora.

20 Finalmente, el alcohol de (E3)-3-alquenilo (5) reacciona con un agente acetilante para producir acetato de (E)-3-alquenilo (6). Los ejemplos del agente de acetilación incluyen cloruro de acetilo; agentes de condensación tales como diciclohexilcarbodiimida y anhídrido acético. Desde el punto de vista de la reactividad se prefiere anhídrido acético.

Esta reacción de acetilación se lleva a cabo, por ejemplo, mediante la reacción del alcohol de (E3)-3-alquenilo (5) con anhídrido acético para la acetilación en un disolvente en presencia de un compuesto de piridina o un compuesto de amina.



25 El agente acetilante se puede usar en una cantidad de, preferentemente, 1,1 a 1,3 moles por mol del alcohol de (E3)-3-alquenilo (5). La cantidad de menos de 1,1 mol puede ser insuficiente para que reacción proceda con fluidez, mientras que la cantidad de más de 1,3 moles puede conducir a desperdiciar el agente.

30 Los ejemplos del catalizador que se van a usar para la reacción de acetilación incluyen compuestos de piridina tal como piridina y dimetilaminopiridina, y compuestos de amina tales como trietilamina y trimetilamina. Desde el punto de vista de la reactividad se prefiere dimetilaminopiridina. El catalizador se puede usar en una cantidad de, preferentemente, 0,002 a 0,01 moles por mol del alcohol de (E3)-3-alquenilo (5).

La reacción de acetilación puede proceder de una manera sin disolventes, pero puede realizarse en un disolvente.

35 Los ejemplos del disolvente que se va a usar para la reacción de acetilación incluyen hidrocarburos tales como tolueno y hexano, y éteres tales como tetrahidrofurano y éter dietílico. Desde el punto de vista de la reactividad se prefiere tolueno.

Cuando se utiliza el disolvente, se utiliza en una cantidad de preferentemente 200 g o menos por mol del (alcohol de (E3)-3-alquenilo (5)). La cantidad de más de 200 g puede llevar a desperdiciar el disolvente y la reducción de la cantidad cargada de los reactantes.

40 La temperatura de reacción que se va a usar para la reacción de acetilación es, preferentemente, de 6 a 90 °C, más preferentemente de 6 a 70 °C. La temperatura de menos de 6 °C puede retardar la reacción, mientras que la temperatura de más de 90 °C puede hacer que procesa la reacción secundaria.

Ejemplos

La invención se describirá a continuación específicamente a través de los ejemplos. No debe interpretarse que la invención está limitada a o por los Ejemplos.

Ejemplo 1**5 <Preparación de metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo >**

Una solución en tolueno que tiene de metoximetiléter de 4-formil-(E3)-3-buteno disuelto en la misma se introdujo en un reactor y se agitó a 0 a 5 °C. Gota a gota se añadió una solución de hidróxido sódico que contiene 0,9 % en peso de borohidruro sódico a de 10 a 18 °C. Después de la adición gota a gota, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de agitar, la mezcla de reacción se extrajo con tolueno y se retiró la fase acuosa, mientras que la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido acético.

10 La fase orgánica obtenida de este modo se concentró a presión reducida mediante la eliminación del disolvente. El residuo se destiló a presión reducida para obtener metoximetiléter de 5-hidroxi-(E3)-3-pentenilo (pe: 87 a 90 °C/3 mmHg, 273,35 g, 1,870 mol) con un rendimiento del 87,4 %.

15 El metoximetiléter de 5-hidroxi-(E3)-3-pentenilo (273,36 g, 1,87 mol), tolueno (238 g), anhídrido acético (47,4 g, 0,464 mol) y dimetilaminopiridina (7,42 g) se introdujeron en el reactor y se agitaron a desde 50 a 60 °C. Se añadió anhídrido acético (191 g, 1,87 mol) gota a gota a 65 a 70 °C durante 30 minutos, seguido de agitación a 70 °C durante una hora.

20 Despues de agitar, la mezcla de reacción se enfrió hasta 30 °C y se terminó la reacción con agua (512 g). Despues de separar la mezcla de reacción en fases, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio y con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y se concentró bajo presión reducida mediante eliminación del disolvente. El residuo se destiló a presión reducida para obtener metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo (pe: de 104 a 107 °C / 6 mmHg, 276,65 g, 1,47 mol) con un rendimiento del 78,6 %.

25 <Espectro de resonancia magnética nuclear> RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,06 (3H, s), 2,37 (2H, dt), 2,95 (3H, s), 3,59 (2H, t), 4,53 (2H, d), 4,62 (2H, s), 5,68 (1H, dt), 5,80 (1H, dt); RMN de ^{13}C (75,6 MHz, CDCl_3): δ 20,99, 32,70, 55,19, 65,00, 66,81, 96,40, 125,93, 132,41, 170,80

<Espectro de masas>- Espectro de masas-EI (70 eV): m/z 158 (M⁺-30), 126, 98, 84, 75, 67, 54, 45, 43

<Espectro de absorción en el infrarrojo > (NaCl): $\nu_{\text{máx}}$ 2937, 1740, 1231, 1031, 969

Ejemplo 2**Ejemplo 2-1****30 <Preparación de metoximetiléter de (E3,Z8,Z11)-3,8,11-tetradecatrienilo>**

Magnesio (34,3 g, 1,41 mol) y tetrahidrofurano (520 g) se introdujeron en un reactor y se agitaron a 60 a 65 °C durante 30 minutos. Despues de agitar, se añadió gota a gota cloruro de (Z3, Z6)-3,6-nonadienilo (212,41 g, 1,34 mol). La de 60 a 65 °C. La mezcla resultante se agitó a 70 a 75 °C durante 2 horas para preparar cloruro de (Z3, Z6)-3,6-nonadien-1-il-magnesio.

35 Se introdujeron en el reactor cloruro de cobre (II) (0,736 g, 0,00548 mol), fosfato de trietilo (7,93 ml, 0,0462 mol) y tetrahidrofurano (82 g). Despues se añadieron metoximetiléter de 5-acetoxi (E3)-3-pentenilo (229,06 g, 1,217 mol) y tetrahidrofurano (82 g) a la misma en 5 a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 a 5 °C durante 30 minutos. Despues de agitar, a ello se añadió gota a gota la solución de cloruro de (Z3, Z6)-3,6-nonadieno-1-il-magnesio a de 0 a 5 °C.

40 Despues de la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a de 5 a 10 °C durante 40 minutos. Despues, a la mezcla de reacción se añadieron cloruro de amonio (14,6 g), una solución acuosa al 20 % en peso (18,2 g) de cloruro de hidrógeno y agua (362 g) para terminar su reacción. La fase de agua se retiró y la fase orgánica se concentró a presión reducida eliminando el tetrahidrofurano. Despues, el residuo se destiló a presión reducida para obtener metoximetiléter de (E3,Z8,Z11)-3,8,11-tetradecatrienilo (pe: de 152 a 154 °C / 5 mmHg, 270,48 g, 1,072 mol) con un rendimiento del 88,1 %.

Ejemplo 2-2**<Preparación de alcohol de (E3,Z8,Z11)-3,8,11-tetradecatrienilo>**

50 El metoximetiléter de (E3, Z8, Z11)-3,8,11-tetradecatrienilo (241,69 g, 0,958 mol) y metanol (618 g) se introdujeron en un reactor equipado con una columna de destilación y se agitó a 42 a 47 °C. Se añadió un 20 % en peso de ácido clorhídrico (358 g) gota a gota a 45 a 50 °C durante una hora.

Después de la adición gota a gota, la mezcla de reacción se elevó a 55 °C y se agitó durante una hora. Después, la presión se redujo gradualmente a 450 mmHg para separar por destilación una mezcla de metanol y dimetoximetano producida como subproducto de la columna de destilación. El residuo se agitó durante 9 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C y se extrajo con hexano (605 g). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio y con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y el disolvente se eliminó a presión. El residuo se destiló a presión reducida para obtener alcohol de (E3,Z8,Z11)-3,8,11-tetradecatrienilo (pe: de 138 a 140 °C / 5 mmHg, 180,90 g, 0,868 mol) con un rendimiento del 90,7 %.

Ejemplo 2-3

<Preparación de alcohol de acetato de (E3,Z8,Z11)-3,8,11-tetradecatrienilo>

10 El alcohol de (E3,Z8,Z11)-3,8,11-tetradecatrienilo (221,36 g, 0,851 mol), tolueno (506 g), anhídrido acético (21,6 g, 0,212 mol) y dimetilaminopiridina (2,16 g) se introdujeron en el reactor y se agitaron a desde 50 a 60 °C. Después, gota a gota se añadió anhídrido acético (86,9 g, 0,851 mol) a 65 a 70 °C durante 30 minutos y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante una hora.

15 Después de agitar, la mezcla de reacción se enfrió hasta 30 °C y se terminó la reacción con agua (338 g). Después de separar la mezcla de reacción obtenida de este modo en fases, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio y con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y después se concentró bajo presión reducida mediante eliminación del disolvente. El residuo se destiló a presión reducida para obtener acetato de (E3,Z8,Z11)-3,8,11-tetradecatrienilo (pe: de 132 a 134 °C / 3 mmHg, 213,10 g, 0,851 mol) con un rendimiento del 100 %.

20 <Espectro de resonancia magnética nuclear> RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,97 (3H, t), 1,42 (2H, tt), 2,02 (2H, dt), 2,04 (3H, s), 2,06 (2H, dt), 2,31 (2H, dt), 2,77 (2H, dd), 4,07 (2H, t), 5,25-5,43 (5H, m), 5,51 (2H, dt); RMN de ^{13}C (75,6 MHz, CDCl_3): δ 14,29, 20,55, 20,99, 25,55, 26,64, 29,33, 31,98, 32,16, 64,12, 125,41, 128,37, 129,71, 131,83, 133,19, 171,09

25 <Espectro de masas>- Espectro de masas-EI (70 eV): m/z 250 (M $^+$), 190, 175, 161, 147, 133, 122, 108, 93, 79, 67, 55, 43

[Espectro de absorción en el infrarrojo] (NaCl): ν máx 3010, 2931, 1743, 1238, 1035, 968

Ejemplo 3

Ejemplo 3-1

<Preparación de metoximetiléter de (E3,Z8,)-3,8-tetradecadienilo>

30 Magnesio (15,6 g, 0,64 mol) y tetrahidrofurano (60,5 g) se introdujeron en un reactor y se agitaron a 60 a 65 °C durante 30 minutos. Después de agitar, gota a Goya se añadió cloruro de (Z3)-3-nonenilo (88,70 g, 0,552 mol) a de 60 a 65 °C, y se agitó a 70 a 75 °C durante 2 horas para preparar cloruro de (Z3)-3-nonenilmagnesio.

35 Se introdujeron en el reactor cloruro de cobre (II) (0,334 g, 0,00248 mol), fosfito de trietilo (3,60 ml, 0,0210 mol) y tetrahidrofurano (37 g). Después se añadieron metoximetiléter de 5-acetoxi (E3)-3-pentenilo (103,97 g, 0,552 mol) y tetrahidrofurano (37 g) a la misma en 5 a 10 °C y se agitaron a de 0 a 5 °C durante 30 minutos. Después de agitar, gota a gota se añadió a la mezcla de reacción la solución en tetrahidrofurano de cloruro de (Z3)-3-nonenilmagnesio gota a gota a 0 a 5 °C.

40 Después de la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a de 5 a 10 °C durante 40 minutos. Después, a la mezcla de reacción se añadieron cloruro de amonio (6,6 g), una solución acuosa al 20 % en peso de ácido clorhídrico (8,3 g) y agua (164 g) para terminar su reacción. La fase de agua se retiró, mientras que la fase orgánica se concentró a presión reducida eliminando el tetrahidrofurano. El residuo se destiló a presión reducida para obtener metoximetiléter de (E3,Z8,Z11)-3,8,11-tetradecadienilo (pe: de 152 a 154 °C / 5 mmHg, 270,48 g, 1,072 mol) con un rendimiento del 88,1 %.

Ejemplo 3-2

45 <Preparación de alcohol de (E3,Z8,)-3,8-tetradecadienilo>

El metoximetiléter de (E3, Z8,)-3,8-tetradecadienilo (115,22 g, 0,4529 mol) y metanol (292 g) se introdujeron en un reactor equipado con una columna de destilación y se agitó a 42 a 47 °C. Después se añadió un 20 % en peso de ácido clorhídrico (169 g) gota a gota a 45 a 50 °C durante una hora.

50 Despues de la adición gota a gota, la mezcla de reacción se elevó a 55 °C y se agitó durante una hora. Una mezcla de dimetoximetano y metanol producida como subproductos de la columna de destilación se separó por destilación por reducir gradualmente la presión a 450 mmHg y el residuo se agitó durante 9 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C y se extrajo con hexano (286 g). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa

de cloruro de sodio y con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se destiló después a presión reducida para obtener alcohol de (E3,Z8)-3,8,11-tetradecadienilo (pe: 128 a 133 °C/3 mmHg, 78,12 g, 0,3714 mol) con un rendimiento del 82,0 %.

Ejemplo 3-3**5 <Preparación de alcohol de acetato de (E3,Z8)-3,8-tetradecadienilo>**

El alcohol de (E3,Z8)-3,8-tetradecadienilo (74,59 g, 0,355 mol), tolueno (211 g), anhídrido acético (9,0 g, 0,088 mol) y dimetilaminopiridina (0,90 g) se introdujeron en el reactor y se agitaron a desde 50 a 60 °C. Despues, gota a gota se añadió anhídrido acético (36,2 g, 0,851 mol) a 65 a 70 °C durante 30 minutos y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante una hora.

10 Despues de agitar, la mezcla de reacción se enfrió hasta 30 °C y se terminó la reacción con agua (141 g). La mezcla de reacción obtenida de este modo se separó en fases. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio y con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y después se concentró a presión reducida y eliminando el disolvente. El residuo se destiló a presión reducida para obtener acetato de (E3,Z8)-3,8,11-tetradecadienilo (pe: de 153 a 159 °C / 6 mmHg, 86,80 g, 0,344 mol) con un rendimiento del 97 %.

15 <Espectro de resonancia magnética nuclear> RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,89 (3H, t), 1,29 (8H, m), 1,42 (2H, dt), 2,02 (4H, m), 2,03 (3H, s), 2,31 (2H, dt), 4,07 (2H, t), 5,36 (3H, m), 5,52 (1H, dt); RMN de ^{13}C (75,6 MHz, CDCl_3): δ 14,08, 20,98, 22,59, 26,64, 27,22, 29,45, 29,45, 31,54, 31,98, 32,18, 33,09, 64,13, 125,31, 129,38, 130,31, 133,29, 171,09

<Espectro de masas>- Espectro de masas-EI (70 eV): m/z 192 (M+-60), 163, 149, 135, 121, 107, 95, 80, 67, 55, 43

20 <Espectro de absorción en el infrarrojo > (NaCl): Nmax 3004, 2925, 1743, 1238, 1035, 968

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo, que comprende al menos las etapas de:

5 hacer reaccionar metoximetiléter de 4-formil-(E3)-3-butenilo con un reductor que es borohidruro sódico para obtener metoximetiléter de 5-hidroxi-(E3)-3-pentenilo; y
hacer reaccionar el metoximetiléter de 5-hidroxi-(E3)-3-pentenilo con un agente acetilante para obtener metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende las etapas de:

10 someter al metoximetiléter de 5-acetoxi-(E3)-3-pentenilo a una reacción de acoplamiento con un reactivo de Grignard representado por la fórmula siguiente:



en la que R representa un grupo hidrocarburo de C_{1-20} lineal, ramificado o cílico que puede tener opcional uno o más dobles enlaces y X representa un átomo de halógeno,

15 de forma que el grupo 5-acetoxi es sustituido por R para obtener metoximetiléter de (E3)-3-alquenilo; tratar el metoximetiléter de (E3)-3-alquenilo con un ácido para obtener alcohol de (E3)-3-alquenilo; y hacer reaccionar el alcohol de (E3)-3-alquenilo con un agente acetilante para obtener el acetato de (E3)-3-alquenilo.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el reactivo de Girgnard es haluro de (Z3,Z6)-3,6-nonadienilmagnesio y el acetato de (E3)-3-alquenilo es acetato de (E3,Z8,Z11)-3,8,11-tetradecatrienilo.

20 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el reactivo de Girgnard es haluro de (Z3)-3-noneilmagnesio y el acetato de (E3)-3-alquenilo es acetato de (E3,Z8)-3,8-tetradecadienilo.