

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 244**

51 Int. Cl.:

C07C 41/52 (2006.01)

C07C 43/303 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2020** **E 20216256 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2023** **EP 3842406**

54 Título: **Procedimiento para preparar un compuesto de alcoximetil alquil éter que tiene un triple enlace terminal**

30 Prioridad:

25.12.2019 JP 2019235058

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.05.2024

73 Titular/es:

**SHIN-ETSU CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
4-1, Marunouchi 1-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 100-0005, JP**

72 Inventor/es:

**MIYAKE, YUKI;
YAMASHITA, MIYOSHI;
KINSHO, TAKESHI y
BABA, AKIHIRO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 968 244 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar un compuesto de alcoximetil alquiniil éter que tiene un triple enlace terminal

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de alcoximetil alquiniil éter que tiene un triple enlace terminal.

Antecedentes de la técnica

10 Es convencional proteger en primer lugar un grupo hidroxilo de un compuesto de partida con un grupo protector, hacer reaccionar otro grupo reactivo del compuesto de partida para construir un esqueleto deseado y posteriormente retirar el grupo protegido en un esquema de síntesis orgánica. Un grupo protector para un grupo hidroxilo incluye un grupo trimetilsililo, un grupo acetilo, un grupo bencilo, un grupo benzoilo y un grupo alcoximetilo tal como un grupo metoximetilo (grupo MOM). En particular, un grupo alcoximetilo puede usarse en condiciones de reacción tanto ácidas como básicas y puede desconectarse fácilmente para su desprotección en condiciones de hidrólisis ácida. Por consiguiente, un grupo alcoximetilo se usa ampliamente en síntesis orgánica.

15 La protección de un grupo hidroxilo en un compuesto de alquiniol que tiene un triple enlace terminal usando un grupo metoximetilo, conocido como alcoximetilación, se informa en el siguiente documento no de patente 1, en el que se añade clorometil metil éter gota a gota a un compuesto de alquiniol en presencia de una base en un disolvente y en el siguiente documento no de patente 2, en el que un compuesto de alquiniol se hace reaccionar con dimetoximetano en presencia de un catalizador ácido y haluro de litio.

20 El documento no de patente 3 describe la reacción de propargilalcohol (2-propin-1-ol) con bromometil metil éter en presencia de dietilanilina en CH_2Cl_2 anhidro como disolvente. Entonces se añade Et_2O como disolvente extractante. Por tanto, este procedimiento requiere el uso de dos disolventes.

Lista de la técnica anterior

[Documento no de patente 1] Masayoshi Fukuoka *et al.*, J. Med. Chem., 2012, 55, 6427-6437.

[Documento no de patente 2] Emmanuel Vrancken *et al.*, J. Org. Chem. 2007, 72, 1770-1779.

25 [Documento no de patente 3] S.F. Martin *et al.*, Tetrahedron vol. 42, n.º 11, págs. 2903-2910, 1986

Sumario de la invención

30 En el documento no de patente 1, se usa diclorometano como disolvente, lo que supone un riesgo medioambiental extremadamente alto. La base, N,N-diisopropiletilamina, se usa en gran cantidad y se transfiere toda a aguas residuales en el tratamiento posterior después de la reacción. Por tanto, este método es desfavorable desde el punto de vista de la protección del medio ambiente y la economía. La recuperación y purificación de la base a partir de las aguas residuales es complicada y costosa, con una baja eficiencia de recuperación. La incineración de todas las aguas residuales requiere grandes costes y, por tanto, es desfavorable desde el punto de vista económico y, además, indeseable para la protección del medio ambiente. Después de las reacciones, se usa dietil éter como disolvente de extracción para extraer 4-(metoximetoxi)-1-butino, que es soluble en agua, en una fase orgánica. El dietil éter tiene un punto de ebullición bajo y es inflamable. El procedimiento tiene un rendimiento tan bajo como el 58 %. Esto hace que este método sea industrialmente desventajoso.

40 En el documento no de patente 2, se usa un haluro de litio costoso, lo que hace que el método no sea económico. Se requiere una gran cantidad excesiva de dimetoximetano para cambiar el equilibrio y completar la reacción. Esto disminuye la productividad del método y el rendimiento es tan bajo como el 75 %. Después de las reacciones, se utiliza dietil éter como disolvente de extracción para extraer 3-(metoximetoxi)-1-propileno, que es soluble en agua, en una fase orgánica. El dietil éter tiene un punto de ebullición bajo y es inflamable. Esto hace que el método sea industrialmente desventajoso. Debido a que la reacción es una reacción de equilibrio, el producto, un compuesto de alcoximetil alquiniil éter, contiene un material de partida, un compuesto de alquiniol. En particular, en el caso de alcoximetilación de un compuesto de alquiniol inferior que tiene un peso molecular más bajo, un compuesto de alquiniol de partida y un compuesto de alcoximetil alquiniil éter producto pueden tener una pequeña diferencia en cuanto a los puntos de ebullición, lo que dificulta la separación por destilación.

45 En el caso de un compuesto de alquiniol inferior que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un compuesto de metoxometil alquiniil éter protegido con un grupo metoximetilo es soluble en agua. Cuando no se usa un disolvente de extracción, la pérdida del producto en una fase acuosa es mayor, lo que conduce a un rendimiento muy reducido. 50 Los compuestos de alcoximetil alquiniil éter de un compuesto de alquiniol inferior de este tipo tienen puntos de ebullición bajos que son cercanos a los de disolventes tales como tolueno y xileno. Esto dificulta la separación por destilación. El uso de un disolvente puede reducir las cantidades de materias primas que se alimentarán en un recipiente de reacción, lo que dará como resultado una menor productividad.

La presente invención tiene como objetivo superar los problemas mencionados anteriormente y preparar un compuesto de alcoximetil alquinil éter que tiene un triple enlace terminal a partir de un compuesto de alquinol que tiene un triple enlace terminal con un alto rendimiento. Se pretende que la presente invención también proporcione un procedimiento preferido desde el punto de vista ambiental y económico para preparar un compuesto de alcoximetil alquinil éter.

Como resultado de intensas investigaciones, los presentes inventores han descubierto que puede prepararse un compuesto de alcoximetil alquinil éter que tiene un triple enlace terminal con un alto rendimiento protegiendo un grupo hidroxilo de un compuesto de alquinol que tiene un triple enlace terminal con un grupo alcoximetilo y usando un compuesto de dialquilanilina como base y disolvente de extracción. Los presentes inventores también han descubierto que el compuesto de dialquilanilina usado como base y disolvente de extracción puede recuperarse con un alto rendimiento y reutilizarse en una alcoximetilación posterior. Así, se ha inventado la presente invención.

Una realización de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de alcoximetil alquinil éter que tiene un triple enlace terminal de la siguiente fórmula (4):



en la que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo n-alquilo que tiene de 1 a 9 átomos de carbono, o un grupo fenilo, y "a" representa un número entero de 1 a 10, comprendiendo el método

someter un compuesto de alquinol que tiene un triple enlace terminal de la siguiente fórmula (1):



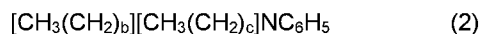
en la que a es tal como se definió anteriormente,

a una alcoximetilación con un compuesto de halometil alquil éter de la siguiente fórmula (3):



en la que X representa un átomo de halógeno, y R es tal como se definió anteriormente,

en presencia de un compuesto de dialquilanilina de la siguiente fórmula (2):



en la que b y c representan, independientemente entre sí, un número entero de 0 a 9,

para formar el compuesto de alcoximetil alquinil éter (4) que tiene un triple enlace terminal.

(i) en el que la alcoximetilación se lleva a cabo sin ningún disolvente adicional, o

(ii) en el que una mezcla de reacción (fase orgánica) que contiene el compuesto de alcoximetil alquinil éter (4) obtenido en la alcoximetilación y la sal de haluro de hidrógeno del compuesto de dialquilanilina (2) se neutraliza con una base en presencia de agua para obtener una fase orgánica que contiene el compuesto de alcoximetil alquinil éter (4) y el compuesto de dialquilanilina (2) (etapa de neutralización), o

(iii) en el que la alcoximetilación se lleva a cabo sin ningún disolvente adicional, y una mezcla de reacción (fase orgánica) que contiene el compuesto de alcoximetil alquinil éter (4) obtenido en la alcoximetilación y la sal de haluro de hidrógeno del compuesto de dialquilanilina (2) se neutraliza con una base en presencia de agua para obtener una fase orgánica que contiene el compuesto de alcoximetil alquinil éter (4) y el compuesto de dialquilanilina (2) (etapa de neutralización).

En otra realización de la presente invención, el procedimiento comprende una etapa de recuperar el compuesto de dialquilanilina (2) después de la alcoximetilación. Otra realización de la invención comprende la reutilización del compuesto de dialquilanilina (2) recuperado en una alcoximetilación posterior.

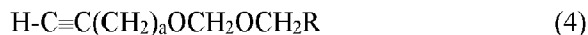
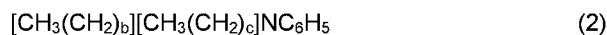
Según la presente invención, la base usada en una alcoximetilación, concretamente el compuesto de dialquilanilina (2), puede actuar también como disolvente de extracción. Por tanto, no se requiere cualquier disolvente en la alcoximetilación o en extracción después de la reacción. Según la presente invención, el compuesto de alcoximetil alquinil éter (4) puede prepararse con menos costes en alta productividad, alta pureza y alto rendimiento. El compuesto de dialquilanilina (2) usado en la reacción puede recuperarse con un alto rendimiento, y reutilizarse en una alcoximetilación posterior.

Específicamente, debido al uso del compuesto de dialquilanilina (2) como base y disolvente de extracción en la presente invención, un grupo hidroxilo del compuesto de alquinol que tiene un triple enlace terminal se somete a alcoximetilación con excelente reactividad incluso sin ningún disolvente adicional. Después de la alcoximetilación, el compuesto de dialquilanilina (2) sirve como disolvente de extracción, lo que hace posible recuperar el compuesto de

alcoximetil alquil éter (4) que tiene un triple enlace terminal con un alto rendimiento sin ningún disolvente de extracción adicional. En la presente invención en la que el compuesto de dialquilanilina (2) se usa como base y disolvente de extracción, el compuesto de dialquilanilina (2) puede separarse del compuesto de alcoximetil alquil éter (4) por destilación y recuperarse con alta pureza y alto rendimiento, y el compuesto de dialquilanilina (2) recuperado puede reutilizarse en una alcoximetilación posterior.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La alcoximetilación de la presente invención se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de alquínol que tiene un triple enlace terminal de la siguiente fórmula (1) (a continuación en el presente documento también denominado "compuesto de alquínol (1)") con un compuesto de halometil alquil éter de la siguiente fórmula (3) (a continuación en el presente documento también denominado "compuesto de halometil alquil éter (3)") en presencia de un compuesto de dialquilanilina de la siguiente fórmula (2) (a continuación en el presente documento también denominado "compuesto de dialquilanilina (2)") para formar un compuesto de alcoximetil alquil éter que tiene un triple enlace terminal de la siguiente fórmula (4) (a continuación en el presente documento también denominado "compuesto de alcoximetil alquil éter (4)").



En primer lugar, el compuesto de alquínol (1) se describirá a continuación en el presente documento.

En la fórmula (1), "a" representa un número entero de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 4.

Los ejemplos específicos del compuesto de alquínol (1) incluyen 2-propin-1-ol, 3-butin-1-ol, 4-pentin-1-ol, 5-hexin-1-ol, 6-heptin-1-ol, 7-octin-1-ol, 8-nonin-1-ol, 9-decin-1-ol, 10-undecin-1-ol y 11-dodecin-1-ol.

Del compuesto de alquínol (1), compuestos de alquínol inferior que comprenden un triple enlace terminal y de 3 a 6 átomos de carbono (es decir, a = de 1 a 4) y son altamente solubles en agua, concretamente 2-propin-1-ol, 3-butin-1-ol, 4-pentin-1-ol y 5-hexin-1-ol, son particularmente ventajosos en la preparación del compuesto de alcoximetil alquil éter (4) que está en una forma protegida con el compuesto de alquínol inferior. Cuando se prepara un compuesto de alcoximetil alquil éter sometiendo a alcoximetilación un compuesto de alquínol inferior de este tipo que tiene triples enlaces terminales, normalmente se requiere diclorometano o dietil éter, que es insoluble en agua y tiene una alta capacidad de extracción y un bajo punto de ebullición como disolvente en la reacción o como disolvente de extracción. Luego, el disolvente ocupa un espacio de un recipiente de reacción para disminuir las cantidades de materias primas que se alimentarán al recipiente de reacción y empeorar la productividad. El disolvente debe separarse posteriormente por destilación y se desechará provocando contaminación ambiental. Mientras tanto, si no se usa un disolvente de este tipo, una parte del compuesto de alcoximetil alquil éter (4) permanece en una fase acuosa, dando como resultado un rendimiento extremadamente reducido del compuesto de alcoximetil alquil éter (4). Sin embargo, en la presente invención, la alta capacidad de extracción del compuesto de dialquilanilina (2) permite la extracción del compuesto de alcoximetil alquil éter (4), que es una forma protegida del compuesto de alquínol inferior, a la fase orgánica sin ser transferirse a la fase acuosa. Por consiguiente, la productividad del compuesto de alcoximetil alquil éter (4) aumenta utilizando el compuesto de dialquilanilina (2) como base en la alcoximetilación y como disolvente de extracción después de la alcoximetilación.

El compuesto de alquínol (1) puede ser uno disponible comercialmente o puede prepararse internamente.

A continuación, el compuesto de dialquilanilina (2) se describirá a continuación en el presente documento.

En la fórmula (2), b y c representan, independientemente entre sí, un número entero de 0 a 9, preferiblemente de 0 a 3.

El compuesto de dialquilanilina (2) actúa como base y disolvente de extracción en la alcoximetilación.

Los compuestos solubles en agua tales como trietilamina pueden usarse como base en la alcoximetilación, pero no como disolvente de extracción después de la reacción. Mientras tanto, los compuestos insolubles tales como N,N-diisopropiletamina pueden actuar como base en la alcoximetilación y, además, también como disolvente de extracción después de la reacción. Sin embargo, tiene un punto de ebullición bajo que es sólo poco diferente del punto de ebullición de un producto obtenido en la alcoximetilación, particularmente, de un compuesto de alquínol inferior que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Entonces, es imposible separar ambos y purificar el producto por destilación.

Desde estos puntos de vista, es deseable un compuesto que tenga capacidad para actuar como base y capacidad

de extracción, y que tenga un punto de ebullición suficientemente diferente del del producto. El compuesto de dialquilanilina se selecciona de manera que se asegure un punto de ebullición suficientemente diferente del del compuesto de alcoximetil alquil éter (4). Entonces, los dos compuestos se separan fácilmente por destilación y el compuesto de dialquilanilina recuperado puede reutilizarse en una alcoximetilación posterior, lo que ofrece un beneficio económico. Por estas razones, el compuesto de dialquilanilina (2) se adopta en la alcoximetilación de la presente invención.

Los ejemplos específicos del compuesto de dialquilanilina (2) incluyen N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, N,N-dipropilanilina, N,N-dibutilanilina, N,N-dipentilanilina, N,N-dihexilanilina, N,N-diheptilanilina, N,N-dioctilanilina, N,N-dinonilanilina, N,N-didecilanilina, N,N-etilmetilanilina, N,N-metilpropilanilina, N,N-butilmetilanilina, N,N-etilpropilanilina y N,N-butiletilanilina. En vista de la reactividad, se prefieren N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, N,N-dipropilanilina y N,N-dibutilanilina, y es más preferida N,N-dietilanilina.

La cantidad del compuesto de dialquilanilina (2) usado es preferiblemente de desde 1,0 hasta 5,0 mol, más preferiblemente desde 1,0 hasta 2,0 mol, por mol del compuesto de alquilol (1) en vista de la productividad.

El compuesto de dialquilanilina (2) puede ser uno comercialmente disponible o puede prepararse internamente.

A continuación, el compuesto de halometil alquil éter (3) se describirá a continuación en el presente documento.

X en la fórmula (3) representa un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Se prefiere un átomo de cloro en vista de la versatilidad.

R en la fórmula (3) representa un átomo de hidrógeno, un grupo n-alquilo que tiene 1 to 9, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo fenilo.

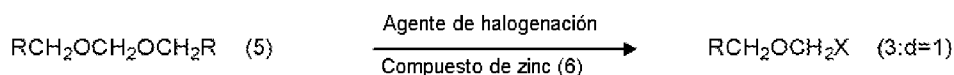
Los ejemplos específicos del grupo n-alquilo que tiene de 1 a 9 átomos de carbono incluyen grupos alquilo lineal tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo, un grupo n-heptilo, un grupo n-octilo y un grupo n-nonilo.

Los ejemplos específicos del compuesto de halometil alquil éter (3) incluyen clorometil metil éter, clorometil etil éter, clorometil propil éter, clorometil butil éter, clorometil pentil éter, clorometil hexil éter, clorometil heptil éter, clorometil octil éter, clorometil nonil éter, clorometil decil éter, clorometil bencil éter, bromometil metil éter, bromometil etil éter, bromometil propil éter, bromometil butil éter, bromometil pentil éter, bromometil hexil éter, bromometil heptil éter, bromometil octil éter, bromometil nonil éter, bromometil decil éter, bromometil bencil éter, yodometil metil éter, yodometil etil éter, yodometil propil éter, yodometil butil éter, yodometil pentil éter, yodometil hexil éter, yodometil heptil éter, yodometil octil éter, yodometil nonil éter, yodometil decil éter y yodometil bencil éter. En vista de la versatilidad, se prefieren clorometil metil éter, clorometil etil éter, clorometil propil éter, clorometil butil éter y clorometil bencil éter, y son más preferidos clorometil metil éter y clorometil etil éter.

La cantidad del compuesto de halometil alquil éter (3) usado es preferiblemente de desde 1,0 hasta 3,0 mol, más preferiblemente desde 1,0 hasta 1,8 mol, por mol del compuesto de alquilol (1) en vista de la reactividad.

El compuesto de halometil alquil éter (3) puede ser uno disponible comercialmente o puede prepararse internamente.

Por ejemplo, el compuesto de halometil alquil éter (3) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de dialcoximetano de la siguiente fórmula (5) (a continuación en el presente documento denominado "compuesto de dialcoximetano (5)") con un agente de halogenación (7) en presencia de un compuesto de zinc (6).



R en el compuesto de dialcoximetano (5) es igual que R definido para el compuesto de halometil alquil éter (3).

Los ejemplos específicos del compuesto de dialcoximetano (5) incluyen dimetoximetano, dietoximetano, dipropoximetano, dibutoximetano, dipentiloximetano, dihexoximetano, diheptiloximetano, dioctiloximetano, dinoniloximetano, dideciloximetano y dibenciloximetano. En vista de la versatilidad, se prefieren dimetoximetano, dietoximetano, dipropoximetano, dibutoximetano y dibenciloximetano, y son más preferidos dimetoximetano y dietoximetano.

La cantidad del compuesto de dialcoximetano (5) usado en la preparación del compuesto de halometil alquil éter (3) es preferiblemente de desde 1,0 hasta 10,0 mol, más preferiblemente desde 1,0 hasta 3,0 mol, por mol del compuesto de alquilol (1) en vista de la reactividad.

Los ejemplos específicos del compuesto de zinc (6) incluyen haluros de zinc tales como cloruro de zinc, bromuro de zinc y yoduro de zinc; sales de acetato tales como acetato de zinc; y sales de trifluorometanosulfonato tales como

trifluorometanosulfonato de zinc. Se prefieren haluros de zinc en vista de la versatilidad.

La cantidad del compuesto de zinc (6) usado en la preparación del compuesto de halometil alquil éter (3) es preferiblemente de 0,0001 a 5,0 mol, más preferiblemente de 0,001 a 1,0 mol, por mol del compuesto de alquínol (1) en vista de la reactividad.

- 5 Los ejemplos específicos del agente de halogenación (7) incluyen compuestos de haluro de oxalilo tales como cloruro de oxalilo, bromuro de oxalilo y yoduro de oxalilo; compuestos de haluro de tionilo tales como cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, y yoduro de tionilo; y haluros de ácido tales como cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, yoduro de acetilo, cloruro de propionilo, bromuro de propionilo, yoduro de propionilo, cloruro de butirilo, bromuro de butirilo, yoduro de butirilo, cloruro de valerilo, bromuro de valerilo, yoduro de valerilo, cloruro de hexanoílo, bromuro de hexanoílo, yoduro de hexanoílo, cloruro de heptanoílo, bromuro de heptanoílo, yoduro de heptanoílo, cloruro de octanoílo, bromuro de octanoílo, yoduro de octanoílo, cloruro de nonanoílo, bromuro de nonanoílo, yoduro de nonanoílo, cloruro de decanoílo, bromuro de decanoílo y yoduro de decanoílo. Se prefieren haluros de ácido en vista de la reactividad.

- 15 La cantidad del agente de halogenación (7) usado en la preparación del compuesto de halometil alquil éter (3) es preferiblemente de desde 1,0 hasta 10,0 mol, más preferiblemente desde 1,0 hasta 2,8 mol, por mol del compuesto de alquínol (1) en vista de la reactividad.

La temperatura de reacción en la preparación del compuesto de halometil alquil éter (3) varía, dependiendo del punto de ebullición del compuesto de dialcoximetano (5) que va a usarse, y es preferiblemente de desde -40 hasta 280 °C, más preferiblemente desde 0 hasta 80 °C, en vista de la reactividad.

- 20 El tiempo de reacción en la preparación del compuesto de halometil alquil éter (3) varía, dependiendo de la escala de reacción, y es preferiblemente de desde 1 hasta durante 50 horas en vista de la productividad.

- 25 En la alcoximetilación, el compuesto de alquínol (1) y el compuesto de dialquilanilina (2) se añaden gota a gota al compuesto de halometil alquil éter (3) contenido en un reactor. El compuesto de alquínol (1) y el compuesto de dialquilanilina (2) pueden añadirse gota a gota por separado en este orden o en orden inverso o pueden añadirse gota a gota simultáneamente, por separado o como mezcla de los mismos. Se prefiere añadir una mezcla de estos en vista de la reactividad.

En la alcoximetilación, puede usarse un disolvente, si es necesario, además del compuesto de dialquilanilina (2) que también actúa como base (véanse, por ejemplo, los ejemplos 2 y 3 a continuación).

- 30 Ejemplos del disolvente pueden ser disolventes habituales, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, dibutil éter, tetrahidrofurano (THF), 4-metiltetrahidropirano, ciclopentilmetil éter y 1,4-dioxano; hidrocarburos tales como hexano, heptano, benceno, tolueno, xileno y cumeno; disolventes clorados tales como cloruro de metileno, cloroformo y tricloroetileno; disolventes apróticos polares tales como dimetilsulfóxido, γ -butirolactona y triamida hexametilfosfórica; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; y ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo y acetato de n-butilo.

- 35 El disolvente puede usarse solo o en combinación de los mismos, si es necesario. El disolvente puede ser uno disponible comercialmente.

- 40 El disolvente tiene preferiblemente un punto de ebullición suficientemente diferente del del producto. Se prefiere más bien no usar ningún disolvente además del compuesto de dialquilanilina (2), ya que un disolvente ocupa una parte de un volumen de recipiente de reacción para reducir las cantidades de las materias primas que se alimentaran al recipiente de reacción y, por consiguiente, disminuir la productividad, y/o el agua contenida en el disolvente puede afectar negativamente a la reactividad (véase, por ejemplo, el ejemplo 4 a continuación).

La cantidad del disolvente usado en la alcoximetilación es preferiblemente de 0 a 2000 g, más preferiblemente de 0 a 500 g, por mol del compuesto de alquínol (1).

- 45 La temperatura de reacción en la alcoximetilación es preferiblemente de desde -10 hasta 80 °C, más preferiblemente desde 10 hasta 40 °C, en vista de la reactividad.

El tiempo de reacción en la alcoximetilación varía, dependiendo de la escala de reacción, y es preferiblemente de desde 1 hasta durante 40 horas en vista de la productividad.

A continuación, el compuesto de alcoximetil alquil éter (4) se describirá a continuación en el presente documento.

En la fórmula (4), R es tal como se define para la fórmula (3), y "a" es tal como se define para la fórmula (1).

- 50 Los ejemplos específicos del compuesto de alcoximetil alquil éter (4) incluyen 3-(metoximetoxi)-1-propino, 3-(etoximetoxi)-1-propino, 3-(propoximetoxi)-1-propino, 3-(butoximetoxi)-1-propino, 3-(pentiloximetoxi)-1-propino, 3-(hexoximetoxi)-1-propino, 3-(heptiloximetoxi)-1-propino, 3-(octiloximetoxi)-1-propino, 3-(noniloximetoxi)-1-propino, 3-(deciloximetoxi)-1-propino, 3-(benciloximetoxi)-1-propino, 4-(metoximetoxi)-1-butino, 4-(etoximetoxi)-1-butino, 4-

5 (propoximetoxi)-1-butino, 4-(butoximetoxi)-1-butino, 4-(pentiloximetoxi)-1-butino, 4-(hexoximetoxi)-1-butino, 4-(heptiloximetoxi)-1-butino, 4-(octiloximetoxi)-1-butino, 4-(noniloximetoxi)-1-butino, 4-(deciloximetoxi)-1-butino, 4-(benciloximetoxi)-1-butino, 5-(metoximetoxi)-1-pentino, 5-(etoximetoxi)-1-pentino, 5-(propoximetoxi)-1-pentino, 5-(butoximetoxi)-1-pentino, 5-(pentiloximetoxi)-1-pentino, 5-(hexoximetoxi)-1-pentino, 5-(heptiloximetoxi)-1-pentino, 5-(octiloximetoxi)-1-pentino, 5-(noniloximetoxi)-1-pentino, 5-(deciloximetoxi)-1-pentino, 5-(benciloximetoxi)-1-pentino, 6-(metoximetoxi)-1-hexino, 6-(etoximetoxi)-1-hexino, 6-(propoximetoxi)-1-hexino, 6-(butoximetoxi)-1-hexino, 6-(pentiloximetoxi)-1-hexino, 6-(hexoximetoxi)-1-hexino, 6-(heptiloximetoxi)-1-hexino, 6-(octiloximetoxi)-1-hexino, 6-(noniloximetoxi)-1-hexino, 6-(deciloximetoxi)-1-hexino, 6-(benciloximetoxi)-1-hexino, 7-(metoximetoxi)-1-heptino, 7-(etoximetoxi)-1-heptino, 7-(propoximetoxi)-1-heptino, 7-(butoximetoxi)-1-heptino, 7-(pentiloximetoxi)-1-heptino, 7-(hexoximetoxi)-1-heptino, 7-(heptiloximetoxi)-1-heptino, 7-(octiloximetoxi)-1-heptino, 7-(noniloximetoxi)-1-heptino, 7-(deciloximetoxi)-1-heptino, 7-(benciloximetoxi)-1-heptino, 8-(metoximetoxi)-1-octino, 8-(etoximetoxi)-1-octino, 8-(propoximetoxi)-1-octino, 8-(butoximetoxi)-1-octino, 8-(pentiloximetoxi)-1-octino, 8-(hexoximetoxi)-1-octino, 8-(heptiloximetoxi)-1-octino, 8-(octiloximetoxi)-1-octino, 8-(noniloximetoxi)-1-octino, 8-(deciloximetoxi)-1-octino, 8-(benciloximetoxi)-1-octino, 9-(metoximetoxi)-1-nonino, 9-(etoximetoxi)-1-nonino, 9-(propoximetoxi)-1-nonino, 9-(butoximetoxi)-1-nonino, 9-(pentiloximetoxi)-1-nonino, 9-(hexoximetoxi)-1-nonino, 9-(heptiloximetoxi)-1-nonino, 9-(octiloximetoxi)-1-nonino, 9-(noniloximetoxi)-1-nonino, 9-(deciloximetoxi)-1-nonino, 9-(benciloximetoxi)-1-nonino, 10-(metoximetoxi)-1-decino, 10-(etoximetoxi)-1-decino, 10-(propoximetoxi)-1-decino, 10-(butoximetoxi)-1-decino, 10-(pentiloximetoxi)-1-decino, 10-(hexoximetoxi)-1-decino, 10-(heptiloximetoxi)-1-decino, 10-(octiloximetoxi)-1-decino, 10-(noniloximetoxi)-1-decino, 10-(deciloximetoxi)-1-decino, 10-(benciloximetoxi)-1-decino, 11-(metoximetoxi)-1-undecino, 11-(etoximetoxi)-1-undecino, 11-(propoximetoxi)-1-undecino, 11-(butoximetoxi)-1-undecino, 11-(pentiloximetoxi)-1-undecino, 11-(hexoximetoxi)-1-undecino, 11-(heptiloximetoxi)-1-undecino, 11-(octiloximetoxi)-1-undecino, 11-(noniloximetoxi)-1-undecino, 11-(deciloximetoxi)-1-undecino, 11-(benciloximetoxi)-1-undecino, 12-(metoximetoxi)-1-dodecino, 12-(etoximetoxi)-1-dodecino, 12-(propoximetoxi)-1-dodecino, 12-(butoximetoxi)-1-dodecino, 12-(pentiloximetoxi)-1-dodecino, 12-(hexoximetoxi)-1-dodecino, 12-(heptiloximetoxi)-1-dodecino, 12-(octiloximetoxi)-1-dodecino, 12-(noniloximetoxi)-1-dodecino, 12-(deciloximetoxi)-1-dodecino y 12-(benciloximetoxi)-1-dodecino.

A continuación, una etapa de recuperar el compuesto de dialquilanilina (2) después de la finalización de la alcoximetilación y una etapa de reutilizar el compuesto de dialquilanilina (2) recuperado en una alcoximetilación posterior se describirán a continuación en el presente documento.

30 Se describirá en primer lugar una etapa de recuperar el compuesto de dialquilanilina (2) después de la finalización de la alcoximetilación.

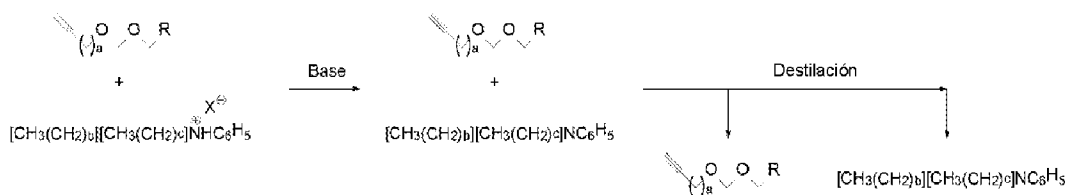
La etapa de recuperar el compuesto de dialquilanilina (2) puede realizarse después de cada una de las alcoximetilaciones (es decir, en cada lote).

35 En la alcoximetilación, una sal de haluro de hidrógeno del compuesto de dialquilanilina (2) se subproduce junto con la formación del compuesto de alcoximetil alquinil éter (4).

40 La recuperación del compuesto de dialquilanilina (2) después de la alcoximetilación puede llevarse a cabo mediante un método en el que el compuesto de alcoximetil alquinil éter (4) y la sal de haluro de hidrógeno del compuesto de dialquilanilina se reparten en una condición ácida en la fase orgánica y la fase acuosa, respectivamente, después de la finalización de la alcoximetilación, y se recupera el compuesto de dialquilanilina (2) (método de retroextracción); un método en el que el compuesto de alcoximetil alquinil éter (4) y el compuesto de dialquilanilina se separan mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y se recupera el compuesto de dialquilanilina (2); y un método en el que el compuesto de alcoximetil alquinil éter (4) y el compuesto de dialquilanilina se separan mediante destilación, y se recupera el compuesto de dialquilanilina (2). El tercer método por destilación se prefiere en vista del rendimiento y una fácil separación del compuesto de dialquilanilina (2) y el compuesto de alcoximetil alquinil éter (4).

45 En el método de recuperación por destilación, el tratamiento posterior se realiza preferiblemente antes de la destilación en vista del rendimiento, tal como se muestra en la fórmula de reacción química a continuación.

50 Específicamente, en el tratamiento posterior, la mezcla de reacción (fase orgánica) que contiene el compuesto de alcoximetil alquinil éter (4) obtenido en la alcoximetilación y la sal de haluro de hidrógeno del compuesto de dialquilanilina se neutraliza con una base en presencia de agua para obtener una fase orgánica que contiene el compuesto de alcoximetil alquinil éter (4) y el compuesto de dialquilanilina (2) (etapa de neutralización). A continuación, la fase orgánica que contiene el compuesto de alcoximetil alquinil éter (4) y el compuesto de dialquilanilina (2) se separa por destilación para dar el compuesto de alcoximetil alquinil éter (4) y el compuesto de dialquilanilina (2) por separado (etapa de destilación).



5 En la etapa de neutralización, la sal de haluro de hidrógeno del compuesto de dialquilanilina (2) se neutraliza con base para obtener el compuesto de dialquilanilina (2) que luego se reparte en la fase orgánica, dando como resultado una mezcla del compuesto de dialquilanilina (2) y el compuesto de alcoximetil alquilil éter (4). El compuesto de dialquilanilina (2) también sirve como disolvente de extracción, de modo que incluso sin ningún disolvente adicional, el compuesto de alcoximetil alquilil éter (4), que tiene un bajo peso molecular y es altamente soluble en agua, se extra en la fase orgánica con un alto rendimiento sin el compuesto (4) que permanece en la fase acuosa.

10 La fase orgánica se purifica por destilación para recuperar por separado el compuesto de alcoximetil alquilil éter (4) y el compuesto de dialquilanilina (2) en altas purezas.

15 Los ejemplos de la base usada en la etapa de neutralización incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio e hidróxido de bario; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; carbonatos de metales alcalinotérreos tales como carbonato de calcio, carbonato de magnesio y carbonato de bario; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; y bicarbonatos de metales alcalinotérreos tales como bicarbonato de calcio y bicarbonato de magnesio. Se prefieren hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio en vista de la manipulación.

20 La cantidad de la base usada es preferiblemente de desde 0,2 hasta 10,0 mol, más preferiblemente de 0,7 a 2,8 mol, por mol del compuesto de alquilol (1) usado en la alcoximetilación, en vista del rendimiento de recuperación y la eficiencia de extracción.

La base puede usarse o bien sola o bien en combinación de las mismas, si es necesario. La base puede ser una disponible comercialmente.

Cuando la base está en forma sólida, puede usarse como tal o puede disolverse en el compuesto de dialquilanilina (2) usado en la alcoximetilación, el disolvente habitual mencionado anteriormente, o agua.

25 La cantidad de agua usada en la etapa de neutralización es preferiblemente de desde 0 hasta 5000 g, más preferiblemente desde 0 hasta 1000 g, por mol del compuesto de alquilol (1) que tiene un triple enlace terminal usado en la alcoximetilación, en vista de la solubilidad y el rendimiento.

La temperatura de reacción en la etapa de neutralización es preferiblemente de desde -20 to 70 °C, más preferiblemente desde 0 hasta 40 °C, en vista de la reactividad.

30 El tiempo de reacción en la etapa de neutralización varía, dependiendo de la escala de reacción y capacidad de retirada de calor, y es preferiblemente de desde 0,1 hasta 30 horas en vista de la productividad.

El pH de la fase acuosa en la etapa de neutralización es preferiblemente de desde 4,0 hasta 10,0, más preferiblemente desde 5,0 hasta 8,0, en vista del rendimiento de recuperación del compuesto de dialquilanilina (2) y la eficiencia de extracción del compuesto de alcoximetil alquilil éter (4).

35 El pH puede determinarse, por ejemplo, mediante un papel de prueba de pH o mediante un medidor de pH en una muestra que está a una temperatura del líquido de 25 °C.

40 En la etapa de neutralización, puede usarse un disolvente. El ejemplo del disolvente incluye éteres tales como dietil éter, dibutil éter, tetrahydrofurano (THF), 4-metil tetrahydropirano, ciclopentilmetil éter y 1,4-dioxano; hidrocarburos tales como hexano, heptano, benceno, tolueno, xileno y cumeno; disolventes clorados tales como cloruro de metileno, cloroformo y tricloroetileno; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; y ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo y acetato de n-butilo. Se prefiere llevar a cabo la etapa de neutralización sin añadir ningún disolvente adicional, ya que debe eliminarse eventualmente un disolvente añadido, se reduciría la eficiencia de producción y/o el disolvente adicional eliminado sería un desecho.

45 A continuación, en la etapa de destilación, la fase orgánica que contiene el compuesto de alcoximetil alquilil éter (4) y el compuesto de dialquilanilina (2) se separa por destilación para dar estos compuestos por separado.

El compuesto de dialquilanilina (2) así recuperado es altamente puro y puede reutilizarse en una alcoximetilación posterior para repetir la alcoximetilación de manera económica. Por consiguiente, el procedimiento según la

presente invención es menos problemático a nivel ambiental y es extremadamente económico.

- 5 El compuesto de dialquilanilina (2) puede recuperarse de un lote de la alcoximetilación y luego el compuesto de dialquilanilina (2) recuperado puede recircularse a una alcoximetilación posterior. Alternativamente, puede llevarse a cabo una pluralidad de lotes de la alcoximetilación; el compuesto de dialquilanilina (2) puede recuperarse de cada uno de los lotes; el compuesto de dialquilanilina (2) recuperado puede recogerse; y luego el compuesto de dialquilanilina (2) recogido puede recircularse a una alcoximetilación posterior.

Por tanto, se proporciona un procedimiento para preparar el compuesto de alcoximetil alquiniol éter (4), usando el compuesto de dialquilanilina (2) como base y disolvente de extracción.

Ejemplos

- 10 La presente invención se describirá adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos. Debe entenderse que la presente invención no se limita a o por los ejemplos.

El término "pureza", tal como se usa en el presente documento, significa un porcentaje de área en cromatografía de gases (CG), a menos que se especifique lo contrario. El término "razón de producción" significa una razón de porcentajes de área en CG. El rendimiento se calcula a partir de los porcentajes de área en CG.

- 15 El término "rendimiento" se calcula a partir de los porcentajes de área determinados mediante CG.

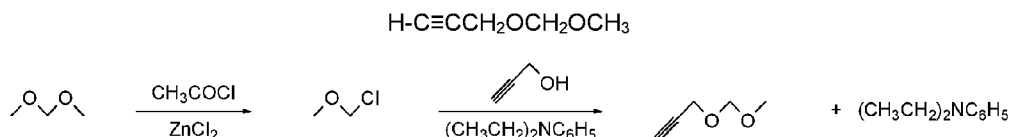
En los ejemplos, la monitorización de las reacciones se llevó a cabo en las siguientes condiciones de CG.

Condiciones de CG: CG: cromatógrafo de gases capilar GC-2014 (Shimadzu Corporation); columna: DB-5, 0,25 mm x 0,25 mmφ x 30 m; gas portador: He (1,55 ml/min), detector: FID; temperatura de la columna: 70 °C, elevada a una velocidad de 5 °C/min, y hasta 230 °C.

- 20 El rendimiento se calculó según la siguiente ecuación teniendo en cuenta las purezas (% de CG) de un material de partida y un producto.

Rendimiento (%) = $\frac{[(\text{peso de un producto obtenido mediante una reacción} \times \% \text{ de CG}) / \text{peso molecular de un producto}] + [(\text{peso de un material de partida en una reacción} \times \% \text{ de CG}) / \text{peso molecular de un material de partida}]}{x 100}$

- 25 Ejemplo 1: Preparación de 3-(metoximetoxi)-1-propino (4: R = H; a = 1),



- 30 Se colocaron cloruro de zinc (6,83 g, 0,0501 mol) y dimetoximetano (493,05 g, 6,48 mol) en un reactor a temperatura ambiente y se agitaron a de 15 a 25 °C durante 4 minutos. Después de agitar, se añadió gota a gota cloruro de acetilo (450,00 g, 5,73 mol) a de 20 a 35 °C y se agitó a de 35 a 40 °C durante 2 horas para preparar clorometil metil éter (3: X = Cl; R = H).

- 35 Posteriormente, se añadió gota a gota una mezcla de 2-propin-1-ol (1: a = 1) (279,01 g, 4,977 mol, pureza del 100 %) y N,N-dietilanilina (2: b = 1; c = 1) (855,45 g, 5,72 mol, pureza del 99,82 %) a de 20 a 30 °C al reactor que contenía el clorometil metil éter preparado (3: X = Cl; R = H), y se agitaron a de 20 a 30 °C durante 11,5 horas. A continuación, se añadieron una disolución acuosa al 25 % en masa (862,88 g) de hidróxido de sodio (5,39 mol) y luego agua (548,00 g) a la mezcla de reacción, seguido de separación de fases. Se retiró la fase acuosa para obtener la fase orgánica. Se sometió la fase orgánica resultante a destilación a una presión reducida para obtener 3-(metoximetoxi)-1-propino (4: R = H; a = 1) (487,57 g, 4,86 mol, pureza del 99,89 %, p.e. = 76,9 °C / 197,8 mmHg o 26,37 kPa) con un rendimiento del 97,7 %, y luego N,N-dietilanilina (2: b = 1; c = 1) (825,86 g, 5,52 mol, pureza del 99,70 %, p.e. = de 110,4 a 116,1 °C / 20,0 mmHg o 2,67 kPa) con un rendimiento del 96,5 %.

3-(Metoximetoxi)-1-propino (4: R = H; a = 1)

Espectro de resonancia magnética nuclear: ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 2,41 (1H, t, J = 2,7 Hz, 3,36 (3H, s), 4,20 (2H, d, J = 2,7 Hz), 4,69 (2H, s); ¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 53,95, 55,51, 74,20, 79,25, 94,69.

Espectro de masas: El-espectro de masas (70 eV): m/z 99 (M⁺-1), 69, 61, 55, 45, 39.

- 45 Espectro de absorción infrarroja (NaCl): ν = 3292, 2953, 2893, 1448, 1152, 1102, 1049, 995, 938, 920, 894, 672.

N,N-Dietilanilina (2)

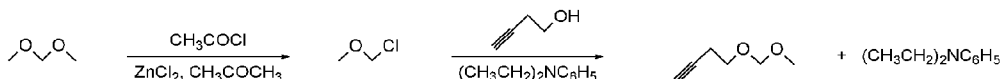
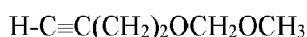
ES 2 968 244 T3

Espectro de resonancia magnética nuclear: $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,20$ (6H, t, $J = 6,9$ Hz), $3,39$ (4H, q, $J = 6,9$ Hz), $6,68$ (1H, ddt, $J = 7,3$ Hz, $7,3$ Hz, $1,1$ Hz), $6,73$ (2H, dd, $J = 9,0$ Hz, $1,1$ Hz), $7,25$ (2H, dd, $J = 7,3$ Hz, $5,1$ Hz); $^{13}\text{C-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 12,53, 44,25, 111,80, 115,30, 129,21, 147,76$.

Espectro de masas: El-espectro de masas (70 eV): m/z 149 (M^+), 134, 120, 106, 91, 77.

- 5 Espectro de absorción infrarroja (NaCl): $\nu = 2970, 2929, 2870, 1598, 1506, 1396, 1374, 1354, 1266, 1199, 1156, 1094, 1077, 1036, 1011, 791, 745, 692$.

Ejemplo 2: Preparación de 4-(metoximetoxi)-1-butino (4: R = H; a = 2),



- 10 Se colocaron cloruro de zinc (6,83 g, 0,0501 mol), dimetoximetano (493,05 g, 6,48 mol) y acetato de metilo (556,05 g) en un reactor a temperatura ambiente y se agitaron a de 15 a 25 °C durante 12 minutos. Después de agitar, se añadió gota a gota cloruro de acetilo (450,00 g, 5,73 mol) a de 20 a 35 °C y se agitó a de 35 a 40 °C durante 2 horas para preparar clorometil metil éter (3: X = Cl, R = H).

- 15 Posteriormente, se añadió gota a gota una mezcla de 3-buten-1-ol (1: a = 2) (349,35 g, 4,98 mol, pureza del 99,86 %) y N,N-dietilanilina (2: b = 1; c = 1) (855,45 g, 5,72 mol, pureza del 99,82 %) a de 20 a 30 °C al reactor que contenía el clorometil metil éter preparado (3: X = Cl; R = H), y se agitaron a de 20 a 30 °C durante 7 horas. A continuación, se añadieron una disolución acuosa al 25 % en masa (862,88 g) de hidróxido de sodio (5,39 mol) y luego agua (548,00 g) y luego agua (568,17 g) a la mezcla de reacción, seguido de separación de fases. Se retiró la fase acuosa para obtener la fase orgánica. Se sometió la fase orgánica resultante a destilación a una presión reducida para obtener 4-(metoximetoxi)-1-butino (4: R = H; a = 2) (564,88g, 4,93 mol, pureza del 99,53 %, p.e. = 94,2 °C / 115,2 mmHg o 15,36 kPa) con un rendimiento del 98,9 %, y luego N,N-dietilanilina (2: b = 1; c = 1) (824,98 g, 5,51 mol, pureza del 99,64 %, p.e. = de 110,4 a 116,1 °C / 20,0 mmHg o 2,67 kPa) con un rendimiento del 96,3 %.

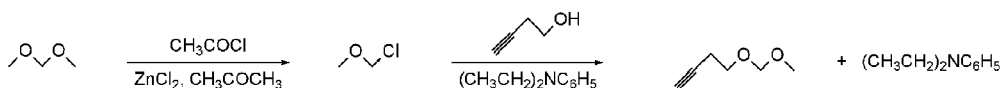
4-(Metoximetoxi)-1-butino (4: R = H; a = 2)

- 25 Espectro de resonancia magnética nuclear: $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,98$ (1H, t, $J = 2,7$ Hz), $2,47$ (2H, dt, $J = 2,6$ Hz, $6,7$ Hz), $3,36$ (3H, s), $3,64$ (2H, 6,8 Hz), $4,63$ (2H, s); $^{13}\text{C-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 19,92, 55,20, 65,68, 69,25, 81,25, 96,33$.

Espectro de masas: El-espectro de masas (70 eV): m/z 113 (M^+-1), 83, 75, 61, 53, 45.

Espectro de absorción infrarroja (NaCl): $\nu = 3293, 2934, 2887, 1383, 1151, 1112, 1075, 1032, 918, 646$.

Ejemplo 3: Preparación de 4-(metoximetoxi)-1-butino (4: R = H; a = 2),

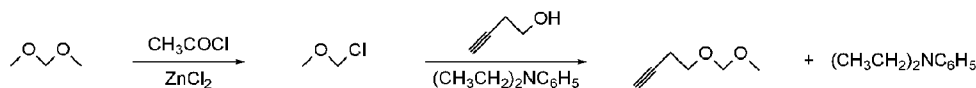
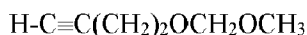


- 35 Se colocaron cloruro de zinc (6,57 g, 0,0483 mol), dimetoximetano (474,95 g, 6,24 mol) y acetato de metilo (535,64 g) en un reactor a temperatura ambiente y se agitaron a de 15 a 25 °C durante 30 minutos. Después de agitar, se añadió gota a gota cloruro de acetilo (433,48 g, 5,51 mol) a de 20 a 35 °C y se agitó a de 35 a 40 °C durante 2 horas para preparar clorometil metil éter (3: X = Cl, R = H).

- 40 Posteriormente, se añadió gota a gota una mezcla de 3-buten-1-ol (1: a = 2) (336,52 g, 4,80 mol, pureza del 99,86 %) y N,N-dietilanilina (2: b = 1; c = 1) recuperada por destilación en el ejemplo 2 (824,98 g, 5,51 mol, pureza del 99,64 %) a de 20 a 30 °C al reactor que contenía el clorometil metil éter preparado (3: X = Cl; R = H), y se agitaron a de 20 a 30 °C durante 7 horas. A continuación, se añadieron una disolución acuosa al 25 % en masa (831,20 g) de hidróxido de sodio (5,19 mol) y luego agua (547,31 g) a la mezcla de reacción, seguido de separación de fases. Se retiró la fase acuosa para obtener la fase orgánica. Se sometió la fase orgánica resultante a destilación a una presión reducida para obtener 4-(metoximetoxi)-1-butino (4: R = H; a = 2) (534,66 g, 4,67 mol, pureza del 99,79 %, p.e. = 94,2 °C / 115,2 mmHg o 15,36 kPa) con un rendimiento del 97,5 %, y luego N,N-dietilanilina (2: b = 1; c = 1) (799,19 g, 5,35 mol, pureza del 99,80 %, p.e. = de 110,4 a 116,1 °C / 20,0 mmHg o 2,67 kPa) con un rendimiento del 97,0 %.

Diversos datos de espectros de 4-(metoximetoxi)-1-butino (4) así preparados fueron iguales que los obtenidos en el ejemplo 2.

Ejemplo 4: Preparación de 4-(metoximetoxi)-1-butino (4: R = H; a = 2),

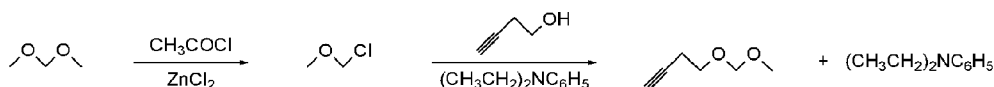
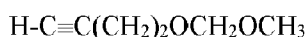


5 Se colocaron cloruro de zinc (6,83 g, 0,0501 mol) y dimetoximetano (493,05 g, 6,48 mol) en un reactor a temperatura ambiente y se agitaron a de 15 a 25 °C durante 11 minutos. Después de agitar, se añadió gota a gota cloruro de acetilo (450,00 g, 5,73 mol) a de 20 a 35 °C y se agitó a de 35 a 40 °C durante 2 horas para preparar clorometil metil éter (3: X = Cl, R = H).

10 Posteriormente, se añadió gota a gota una mezcla de 3-butin-1-ol (1: a = 2) (349,35 g, 4,98 mol, pureza del 99,86 %) y N,N-dietilanilina (2: b = 1; c = 1) (855,45 g, 5,72 mol, pureza del 99,82 %) a de 20 a 30 °C al reactor que contenía el clorometil metil éter preparado (3: X = Cl; R = H), y se agitaron a de 20 a 30 °C durante 5 horas. A continuación, se añadieron una disolución acuosa al 25 % en masa (862,88 g) de hidróxido de sodio (5,39 mol) y luego agua (548,00 g) a la mezcla de reacción, seguido de separación de fases. Se retiró la fase acuosa para obtener la fase orgánica. Se sometió la fase orgánica resultante a destilación a una presión reducida para obtener 4-(metoximetoxi)-1-butino (4: R = H; a = 2) (565,22 g, 4,93 mol, pureza del 99,50 %, p.e. = 94,2 °C / 115,2 mmHg o 15,36 kPa) con un rendimiento del 99,0 %, y luego N,N-dietilanilina (2: b = 1; c = 1) (847,88 g, 5,63 mol, pureza del 99,10 %, p.e. = de 110,4 a 116,1 °C / 20,0 mmHg o 2,67 kPa) con un rendimiento del 98,4 %.

Diversos datos de espectros de 4-(metoximetoxi)-1-butino (4) así preparados fueron iguales que los obtenidos en el ejemplo 2.

Ejemplo 5: Preparación de 4-(metoximetoxi)-1-butino (4: R = H; a = 2),

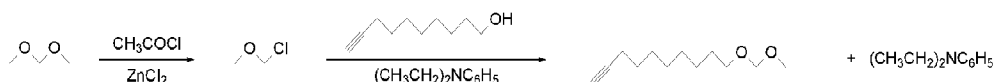
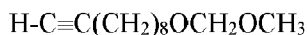


20 Se colocaron cloruro de zinc (6,72 g, 0,0493 mol) y dimetoximetano (485,34 g, 6,38 mol) en un reactor a temperatura ambiente y se agitaron a de 15 a 25 °C durante 20 minutos. Después de agitar, se añadió gota a gota cloruro de acetilo (442,96 g, 5,64 mol) a de 20 a 35 °C y se agitó a de 35 a 40 °C durante 2 horas para preparar clorometil metil éter (3: X = Cl, R = H).

25 Posteriormente, se añadió gota a gota una mezcla de 3-butin-1-ol (1: a = 2) (343,89 g, 4,90 mol, pureza del 99,86 %) y N,N-dietilanilina (2: b = 1; c = 1) (recuperada por destilación en el ejemplo 4, 847,88 g, 5,63 mol, pureza del 99,10 %) a de 20 a 30 °C al reactor que contenía el clorometil metil éter preparado (3: X = Cl; R = H), y se agitaron a de 20 a 30 °C durante 7 horas. A continuación, se añadieron una disolución acuosa al 25 % en masa (849,39 g) de hidróxido de sodio (5,31 mol) y luego agua (548,00 g) y luego agua (559,28 g) a la mezcla de reacción, seguido de separación de fases. Se retiró la fase acuosa para obtener la fase orgánica. Se sometió la fase orgánica resultante a destilación a una presión reducida para obtener 4-(metoximetoxi)-1-butino (4: R = H; a = 2) (549,56 g, 4,80 mol, pureza del 99,82 %, p.e. = 94,2 °C / 115,2 mmHg o 15,36kPa) con un rendimiento del 98,1 % y luego N,N-dietilanilina (2: b = 1; c = 1) (821,67 g, 5,48 mol, pureza del 99,50 %, p.e. = de 110,4 a 116,1 °C / 20,0 mmHg, o 2,67kPa) con un rendimiento del 97,3 %.

Diversos datos de espectros de 4-(metoximetoxi)-1-butino (4) así preparados fueron iguales que los obtenidos en el ejemplo 2.

Ejemplo 6: Preparación de 10-(metoximetoxi)-1-decino (4: R = H; a = 8),



40 Se colocaron cloruro de zinc (2,57 g, 0,0189 mol) y dimetoximetano (186,16 g, 2,45 mol) en un reactor a temperatura ambiente y se agitaron a de 15 a 25 °C durante 5 minutos. Después de agitar, se añadió gota a gota cloruro de acetilo (169,90 g, 2,16 mol) a de 20 a 35 °C y se agitó a de 35 a 40 °C durante 2 horas para preparar clorometil metil éter (3: X = Cl, R = H).

45 Posteriormente, se añadió gota a gota una mezcla de 9-decin-1-ol (1: a = 8) (300,98 g, 1,88 mol, pureza del 96,46 %) y N,N-dietilanilina (2: b = 1; c = 1) (323,48 g, 2,16 mol, pureza del 99,82 %) a de 20 a 30 °C al reactor que

contenía el clorometil metil éter preparado (3: X = Cl; R = H), y se agitaron a de 20 a 30 °C durante 7 horas. A continuación, se añadieron una disolución acuosa al 25 % en masa (328,98 g) de hidróxido de sodio (2,06 mol) y luego agua (548,00 g) y luego agua (207,22 g) a la mezcla de reacción, seguido de separación de fases. Se retiró la fase acuosa para obtener la fase orgánica. Se sometió la fase orgánica resultante a destilación a una presión reducida para obtener N,N-dietilanilina (2: b = 1; c = 1) (321,31 g, 2,15 mol, pureza del 96,59 %, p.e. = de 110,4 a 116,1 °C / 20,0 mmHg o 2,67 kPa) con un rendimiento del 99,7 %, y luego 10-(metoximetoxi)-1-decino (4: R = H; a = 8) (377,06 g, 1,84 mol, pureza del 96,80 %, p.e. = de 110,2 a 118,2 °C / 3,0 mmHg o 0,40 kPa) con un rendimiento del 97,8 %.

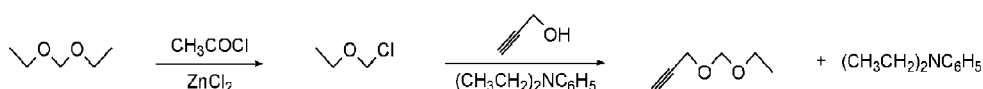
10-(Metoximetoxi)-1-decino (4: R = H; a = 8)

- 10 Espectro de resonancia magnética nuclear: ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,25-1,43 (8H, m), 1,51 (2H, tipo q, J = 7,3 Hz), 1,57 (2H, tipo q, J = 6,8 Hz), 1,92 (1H, t, J = 2,7 Hz), 2,16 (2H, td, J = 7,3 Hz, 2,7 Hz), 3,34 (3H, s), 3,50 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,60 (2H, s); ¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 18,33, 26,11, 28,40, 28,63, 28,99, 29,23, 29,67, 55,02, 67,77, 68,04, 84,67, 96,33.

Espectro de masas: El-espectro de masas (70 eV): m/z 197 (M⁺-1), 183, 165, 135, 121, 107, 95, 81, 67, 45.

- 15 Espectro de absorción infrarroja (NaCl): ν = 3308, 2932, 2857, 1465, 1145, 1111, 1051, 919, 630.

Ejemplo 7: Preparación de 3-(etoximetoxi)-1-propino (4: R = CH₃; a = 1),



- 20 Se colocaron cloruro de zinc (6,83 g, 0,0501 mol) y dietoximetano (673,86 g, 6,47 mol) en un reactor a temperatura ambiente y se agitaron a de 15 a 25 °C durante 13 minutos. Después de agitar, se añadió gota a gota cloruro de acetilo (450,00 g, 5,73 mol) a de 20 a 35 °C y se agitó a de 35 a 40 °C durante 2 horas para preparar clorometil etil éter (3: X = Cl, R = CH₃).

- 25 Posteriormente, se añadió gota a gota una mezcla de 2-propin-1-ol (1: a = 1) (279,01 g, 4,977 mol, pureza del 100 %) y N,N-dietilanilina (2: b = 1; c = 1) (855,45 g, 5,72 mol, pureza del 99,82 %) a de 20 a 30 °C al reactor que contenía el clorometil etil éter preparado (3: X = Cl; R = CH₃), y se agitaron a de 20 a 30 °C durante 5,5 horas. A continuación, se añadieron una disolución acuosa al 25 % en masa (862,88 g) de hidróxido de sodio (5,39 mol) y luego agua (548,00 g) a la mezcla de reacción, seguido de separación de fases. Se retiró la fase acuosa para obtener la fase orgánica. Se sometió la fase orgánica resultante a destilación a una presión reducida para obtener 3-(etoximetoxi)-1-propino (4: R = CH₃; a = 1) (552,28 g, 4,82 mol, pureza del 99,64 %, p.e. = 94,8 °C / 235,4 mmHg o 31,38 kPa) con un rendimiento del 96,9 %, y luego N,N-dietilanilina (2: b = 1; c = 1) (808,40 g, 5,41 mol, pureza del 99,91 %, p.e. = de 110,4 a 116,1 °C / 20,0 mmHg o 2,67 kPa) con un rendimiento del 94,6 %.

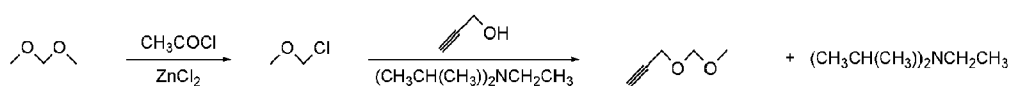
3-(Etoximetoxi)-1-propino (4: R = CH₃; a = 1)

- 35 Espectro de resonancia magnética nuclear: ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,20 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,40 (1H, t, J = 2,7 Hz), 3,60 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,21 (2H, d, J = 2,7 Hz), 4,74 (2H, s); ¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 15,02, 53,97, 63,60, 74,11, 79,37, 93,36.

Espectro de masas: El-espectro de masas (70 eV): m/z 113 (M⁺-1), 85, 69, 55, 39.

Espectro de absorción infrarroja (NaCl): ν = 3294, 2978, 2935, 2887, 1393, 1180, 1151, 1111, 1049, 1018, 996, 938, 895, 667.

Ejemplo comparativo 1: Preparación de 3-(metoximetoxi)-1-propino (4: R = H; a = 1), H-C≡CCH₂OCH₂OCH₃



- 40 Se colocaron cloruro de zinc (6,83 g, 0,0501 mol) y dimetoximetano (493,05 g, 6,48 mol) en un reactor a temperatura ambiente y se agitaron a de 15 a 25 °C durante 5 minutos. Después de agitar, se añadió gota a gota cloruro de acetilo (450,00 g, 5,73 mol) a de 20 a 35 °C y se agitó a de 35 a 40 °C durante 2 horas para preparar clorometil metil éter (3: X = Cl, R = H).

- 45 Posteriormente, se añadió gota a gota una mezcla de 2-propin-1-ol (1: a = 1) (279,01 g, 4,977 mol, pureza del 100 %) y N,N-diisopropiletilamina (739,58 g, 5,72 mol, pureza del 100 %) a de 20 a 30 °C al reactor que contenía el clorometil metil éter preparado (3: X = Cl; R = H), y se agitaron a de 20 a 30 °C durante 8,0 horas. A continuación, se añadieron una disolución acuosa al 25 % en masa (862,88 g) de hidróxido de sodio (5,39 mol) y luego agua

5 (548,00 g) a la mezcla de reacción, seguido de separación de fases. Se retiró la fase acuosa para obtener la fase orgánica. Se sometió la fase orgánica resultante a destilación a una presión reducida para obtener 1047,08 g de una mezcla de 3-(metoximetoxi)-1-propino (4: R = H; a = 1) (3,50 mol, rendimiento del 70,4 %) y N,N-diisopropiletilamina (5,39 mol, rendimiento del 94,3 %), en la que el punto de ebullición de la mezcla oscila entre 85,1 °C / 408,3 mmHg, o 54,44 kPa y 101,5 °C / 378,2 mmHg o 50,42 kPa.

La razón de % de CG de 3-(metoximetoxi)-1-propino (4: R = H; a = 1) con respecto a N,N-diisopropiletilamina aumentó desde una primera mitad del progreso de destilación hasta una segunda mitad del progreso de destilación. Por consiguiente, se resume que la N,N-diisopropiletilamina tiene un punto de ebullición ligeramente mayor que el 3-(metoximetoxi)-1-propino (4: R = H; a = 1), pero no pudieron separarse por destilación.

10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de alcoximetil alquiniil éter que tiene un triple enlace terminal de la siguiente fórmula (4):



- 5 en la que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo n-alquilo que tiene de 1 a 9 átomos de carbono, o un grupo fenilo, y "a" representa un número entero de 1 a 10, comprendiendo el método

someter un compuesto de alquiniol que tiene un triple enlace terminal de la siguiente fórmula (1):



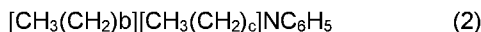
en la que a es tal como se definió anteriormente,

- 10 a una alcoximetilación con un compuesto de halometil alquil éter de la siguiente fórmula (3):



en la que X representa un átomo de halógeno, y R es tal como se definió anteriormente,

en presencia de un compuesto de dialquilanilina de la siguiente fórmula (2):



- 15 en la que b y c representan, independientemente entre sí, un número entero de 0 a 9,

para formar el compuesto de alcoximetil alquiniil éter (4) que tiene un triple enlace terminal,

(i) en el que la alcoximetilación se lleva a cabo sin ningún disolvente adicional, o

- 20 (ii) en el que una mezcla de reacción (fase orgánica) que contiene el compuesto de alcoximetil alquiniil éter (4) obtenido en la alcoximetilación y la sal de haluro de hidrógeno del compuesto de dialquilanilina (2) se neutraliza con una base en presencia de agua para obtener una fase orgánica que contiene el compuesto de alcoximetil alquiniil éter (4) y el compuesto de dialquilanilina (2) (etapa de neutralización), o

- 25 (iii) en el que la alcoximetilación se lleva a cabo sin ningún disolvente adicional, y una mezcla de reacción (fase orgánica) que contiene el compuesto de alcoximetil alquiniil éter (4) obtenido en la alcoximetilación y la sal de haluro de hidrógeno del compuesto de dialquilanilina (2) se neutraliza con una base en presencia de agua para obtener una fase orgánica que contiene el compuesto de alcoximetil alquiniil éter (4) y el compuesto de dialquilanilina (2) (etapa de neutralización).

2. El procedimiento para preparar un compuesto de alcoximetil alquiniil éter (4) que tiene un triple enlace terminal según la reivindicación 1, en el que (i) la alcoximetilación se lleva a cabo sin ningún disolvente adicional.

- 30 3. El procedimiento para preparar un compuesto de alcoximetil alquiniil éter (4) que tiene un triple enlace terminal según la reivindicación 1, en el que (ii) una mezcla de reacción (fase orgánica) que contiene el compuesto de alcoximetil alquiniil éter (4) obtenido en la alcoximetilación y la sal de haluro de hidrógeno del compuesto de dialquilanilina (2) se neutraliza con una base en presencia de agua para obtener una fase orgánica que contiene el compuesto de alcoximetil alquiniil éter (4) y el compuesto de dialquilanilina (2) (etapa de neutralización).

- 35 4. El procedimiento para preparar un compuesto de alcoximetil alquiniil éter (4) que tiene un triple enlace terminal según la reivindicación 1, en el que (iii) la alcoximetilación se lleva a cabo sin ningún disolvente adicional, y una mezcla de reacción (fase orgánica) que contiene el compuesto de alcoximetil alquiniil éter (4) obtenido en la alcoximetilación y la sal de haluro de hidrógeno del compuesto de dialquilanilina (2) se neutraliza con una base en presencia de agua para obtener una fase orgánica que contiene el compuesto de alcoximetil alquiniil éter (4) y el compuesto de dialquilanilina (2) (etapa de neutralización).

- 40 5. El procedimiento para preparar un compuesto de alcoximetil alquiniil éter (4) que tiene un triple enlace terminal según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se lleva a cabo una etapa de neutralización y la fase orgánica que contiene el compuesto de alcoximetil alquiniil éter (4) y el compuesto de dialquilanilina (2) que resulta de la etapa de neutralización se separa por destilación para dar el compuesto de alcoximetil alquiniil éter (4) y el compuesto de dialquilanilina (2).

- 45 6. El procedimiento para preparar un compuesto de alcoximetil alquiniil éter (4) que tiene un triple enlace terminal según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se lleva a cabo una etapa de

- neutralización usando una base seleccionada de hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio e hidróxido de bario; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; carbonatos de metales alcalinotérreos tales como carbonato de calcio, carbonato de magnesio y carbonato de bario; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; y bicarbonatos de metales alcalinotérreos tales como bicarbonato de calcio y bicarbonato de magnesio.
- 5
7. El procedimiento para preparar un compuesto de alcoximetil alquil éter (4) que tiene un triple enlace terminal según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de alquínol (1) y el compuesto de dialquilanilina (2) se añaden gota a gota al compuesto de halometil alquil éter (3) para proceder con la alcoximetilación.
- 10
8. El procedimiento para preparar un compuesto de alcoximetil alquil éter (4) que tiene un triple enlace terminal según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo además el método hacer reaccionar un compuesto de dialcoximetano de la siguiente fórmula (5):
- 15
- $$\text{RCH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{R} \quad (5)$$
- en la que R es tal como se definió anteriormente,
- con un agente de halogenación (7) en presencia de un compuesto de zinc (6) para formar el compuesto de halometil alquil éter (3).
9. El procedimiento para preparar un compuesto de alcoximetil alquil éter (4) que tiene un triple enlace terminal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto de halometil alquil éter (3) se selecciona del grupo que consiste en clorometil metil éter, clorometil etil éter, clorometil propil éter, clorometil butil éter y clorometil bencil éter.
- 20
10. El procedimiento para preparar un compuesto de alcoximetil alquil éter (4) que tiene un triple enlace terminal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el compuesto de dialquilanilina (2) se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, N,N-dipropilanilina y N,N-dibutilanilina.
- 25
11. El procedimiento para preparar un compuesto de alcoximetil alquil éter (4) que tiene un triple enlace terminal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el compuesto de alquínol (1) se selecciona del grupo que consiste en 2-propin-1-ol, 3-butin-1-ol, 4-pentin-1-ol y 5-hexin-1-ol.
- 30
12. El procedimiento para preparar un compuesto de alcoximetil alquil éter (4) que tiene un triple enlace terminal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, comprendiendo además el método recuperar el compuesto de dialquilanilina (2) después de la alcoximetilación.
13. El procedimiento para preparar un compuesto de alcoximetil alquil éter (4) que tiene un triple enlace terminal según la reivindicación 12, comprendiendo además el método recircular el compuesto de dialquilanilina (2) recuperado a una alcoximetilación posterior.
- 35
14. El procedimiento para preparar un compuesto de alcoximetil alquil éter (4) que tiene un triple enlace terminal según la reivindicación 12 o 13, en el que el compuesto de dialquilanilina (2) se recupera de un lote de la alcoximetilación y luego el compuesto de dialquilanilina (2) recuperado se recircula a una alcoximetilación posterior; o se lleva a cabo una pluralidad de lotes de la alcoximetilación, y el compuesto de dialquilanilina (2) se recupera de cada uno de los lotes, y el compuesto de dialquilanilina (2) recuperado se recoge, y luego el compuesto de dialquilanilina (2) recogido se recircula a una alcoximetilación posterior.
- 40