

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 702**

51 Int. Cl.:

**C07C 303/28** (2006.01)

**C07C 303/44** (2006.01)

**C07C 309/66** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2011** **E 11750672 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015** **EP 2543662**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de una solución de metanosulfonato de alquilo**

30 Prioridad:

**03.03.2010 JP 2010046549**

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

**14.05.2015**

73 Titular/es:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED**  
**(100.0%)**  
**27-1, Shinkawa 2-chome Chuo-ku**  
**Tokyo 104-8260, JP**

72 Inventor/es:

**MARUNO, SHINOBU y**  
**NAKAZAWA, KOICHI**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 535 702 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 la preparación de una solución de metanosulfonato de alquilo

### CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a un método para producir una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico que tiene una excelente estabilidad térmica.

### TÉCNICA PRECEDENTE

Los ésteres alquílicos de ácido metanosulfónico se han usado mucho como productos intermedios de producción de diversos productos químicos puros. Por ejemplo, se sabe que un éster isopropílico de ácido metanosulfónico se usa como un producto intermedio de un fungicida agrícola.

10 Como un método para producir un éster de ácido metanosulfónico tal como metanosulfonato de isopropilo, se conocen métodos descritos en los siguientes documentos. Esto es, el Documento de Patente 1 divulga una reacción de metanosulfonilación (mesilación) en la que un alcohol se deja reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente orgánico en presencia de un catalizador de amina terciaria predeterminado.

15 El Documento de Patente 2 divulga la producción de una solución en tolueno de éster naproxeno-4-metanosulfoniloxibutilico que comprende lavar la solución en tolueno resultante con una solución de ácido sulfúrico.

El Documento de Patente 3 divulga la producción de una solución en acetato de etilo de 1,4-bis(metanosulfoniloxi)pentano que comprende lavar la solución en acetato de etilo resultante con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico.

20 Los Documentos No Relacionados con la Bibliografía de Patentes 1 y 2 divulgan un método de metanosulfonilación que se efectúa haciendo reaccionar un alcohol con cloruro de metanosulfonilo en presencia de trietilamina.

En los métodos de producción anteriores, el exceso de amina terciaria que no se usa para la reacción permanece en la mezcla de reacción inmediatamente después de la reacción. A fin de retirar el exceso de amina terciaria de la mezcla de reacción, convencionalmente, la mezcla de reacción se lava con ácido clorhídrico acuoso.

### DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR

#### 25 DOCUMENTOS DE PATENTE

Documento de Patente 1: P2000-219669A

Documento de Patente 2: US2005/234123

Documento de Patente 3: US2007/292926

#### DOCUMENTOS NO RELACIONADOS CON LA BIBLIOGRAFÍA DE PATENTES

30 Documento No Relacionado con la Bibliografía de Patentes 1: Donald S. Noyce y cols., "The Journal of Organic Chemistry", febrero de 1969, Vol. 34, Nº 2, pp. 463-465

Documento No Relacionado con la Bibliografía de Patentes 2: Ronald K. Crossland y cols., "Journal of Organic Chemistry", 1970, Vol. 35, Nº 7, pp. 3195-3196

### COMPENDIO DE LA INVENCION

#### 35 PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION

En los métodos de producción mencionados anteriormente, es fisicoquímicamente, económicamente e industrialmente beneficioso usar un disolvente orgánico aromático como el disolvente orgánico. Además, se requiere que una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico obtenida usando el disolvente orgánico aromático tenga una excelente estabilidad térmica.

40 Así un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para producir una solución en disolvente

orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico que tenga una gran estabilidad térmica.

#### MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

5 Los presentes inventores han realizado una investigación intensiva para resolver los problemas mencionados anteriormente. Como resultado, han encontrado que en un método en el que se deja que cloruro de metanosulfonilo reaccione con un alcohol en un disolvente orgánico aromático en presencia de un catalizador de amina terciaria para producir un éster alquílico de ácido metanosulfónico, cuando una mezcla de reacción después de la reacción se lava con una solución acuosa de carbonato de metal alcalino en lugar del método en el que una mezcla de reacción después de la reacción se lava con ácido clorhídrico acuoso, es posible obtener una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico que tiene una excelente estabilidad térmica.

10 La presente invención abarca los siguientes aspectos.

(1) Un método para producir una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico, que comprende hacer reaccionar un alcohol alquílico con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente orgánico aromático en presencia de una amina terciaria, y lavar la solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico bruto resultante con una solución acuosa de carbonato de metal alcalino.

(2) El método para producir una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico según (1), en el que el lavado se realiza usando la solución acuosa de carbonato de metal alcalino que tiene una concentración de 1 a 3% en masa en una cantidad de 4 a 6 partes en masa por una parte en masa del alcohol alquílico.

20 (3) El método para producir una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico según (1) o (2), en el que el disolvente orgánico aromático es un solo disolvente seleccionado del grupo que consiste en mesitileno, xileno, etilbenceno, tolueno y benceno o una mezcla de dos o más tipos seleccionados del mismo grupo.

(4) El método para producir una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico según uno cualquiera de (1) a (3), en el que el alcohol alquílico es un alcohol secundario o terciario.

25 (5) El método para producir una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico según uno cualquiera de (1) a (4), en el que la cantidad de la amina terciaria usada es de 0,9 a 1,1 veces la cantidad molar del alcohol alquílico.

(6) El método para producir una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico según uno cualquiera de (1) a (5), en el que la amina terciaria es trietilamina.

35 (7) Un método para producir una solución en disolvente orgánico aromático de un éster isopropílico de ácido metanosulfónico, que comprende hacer reaccionar alcohol isopropílico con 1 mol de cloruro de metanosulfonilo por 1 mol del alcohol isopropílico en un solo disolvente orgánico aromático seleccionado del grupo que consiste en tolueno, xileno y etilbenceno o un disolvente orgánico aromático que es una mezcla de dos o más tipos seleccionados del mismo grupo en una cantidad de 2 partes en masa o más por 1 parte en masa del alcohol isopropílico en presencia de 1 mol de trietilamina por 1 mol del alcohol isopropílico, y lavar la solución en disolvente orgánico aromático de un éster isopropílico de ácido metanosulfónico bruto resultante con una solución acuosa de carbonato sódico al 2% en masa en una cantidad de 5 partes en masa por una parte en masa del alcohol isopropílico.

#### 40 EFECTO DE LA INVENCION

Según la presente invención, una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico se puede proveer de una estabilidad térmica mejorada.

#### MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

45 En un método para producir una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico según la presente invención (en lo sucesivo denominado en la presente "método de producción de la presente invención"), típicamente, en una atmósfera de nitrógeno, una amina terciaria se añade gota a gota a una solución mixta obtenida disolviendo un alcohol alquílico y cloruro de metanosulfonilo en un disolvente orgánico aromático, y se dejan reaccionar preferiblemente a de 10 a 15°C para dar una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico bruto. La solución en disolvente orgánico aromático de un

éster alquílico de ácido metanosulfónico bruto se lava con una solución acuosa de carbonato de metal alcalino, obteniendo de ese modo una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico.

<Etapa de Reacción>

5 Ejemplos del alcohol alquílico incluyen alcoholes primarios tales como metanol, etanol y n-propanol; y alcoholes secundarios o terciarios tales como isopropanol, isobutanol y t-butanol. En particular, una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico obtenida mediante una reacción de mesilación de un alcohol secundario o terciario tiene una estabilidad térmica inferior que una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico obtenida mediante una reacción de mesilación de un alcohol primario. Por lo tanto, el método de producción de la presente invención es adecuado para la producción de un éster alquílico de ácido metanosulfónico usando un alcohol secundario o terciario.

Es preferible que el cloruro de metanosulfonilo se use en una cantidad casi equimolar con respecto al alcohol alquílico.

15 Ejemplos del disolvente orgánico aromático incluyen disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como mesitileno, xileno, etilbenceno, tolueno y benceno, y se pueden usar solos. Además, como el disolvente orgánico aromático, también es posible usar una mezcla de dos o más tipos seleccionados del grupo que consiste en mesitileno, xileno, etilbenceno, tolueno y benceno.

La cantidad del disolvente orgánico aromático usada no está particularmente limitada. Sin embargo, en cuanto a la eficacia económica, la cantidad es habitualmente 2 partes en masa o más y 10 partes en masa o menos por 1 parte en masa del alcohol alquílico.

25 En la preparación de la mezcla del alcohol alquílico, el cloruro de metanosulfonilo y el disolvente orgánico aromático en una atmósfera de nitrógeno, el orden de mezclado o el método para la mezclado no está particularmente limitado. Por ejemplo, es posible que el cloruro de metanosulfonilo se añada al disolvente orgánico aromático y a continuación se añada a esto el alcohol alquílico. Después de la adición, es preferible agitar la mezcla líquida mientras se baja la temperatura del líquido hasta de 10 a 15°C.

30 A continuación, la amina terciaria se añade gota a gota a la mezcla líquida preferiblemente a una temperatura de 10 a 15°C. A continuación, la temperatura anterior se mantiene durante un período de tiempo fijo, dando de ese modo una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico bruto. Con respecto a la velocidad de la adición gota a gota de la amina terciaria, debido a que la mezcla líquida genera calor con la adición gota a gota de la amina terciaria, es preferible la velocidad que permita que la temperatura del líquido se mantenga a de 10 a 15°C.

35 Después de la adición gota a gota de la amina terciaria, se lleva a cabo agitación durante de 1 a 8 horas para provocar una reacción, preferiblemente mientras se mantiene la temperatura del líquido a de 10 a 15°C. El tiempo de reacción es hasta el momento en el que el porcentaje de área del alcohol alquílico con relación al área máxima del alcohol alquílico y el éster alquílico de ácido metanosulfónico sea preferiblemente 2,0% o menos, y más preferiblemente 1,0% o menos según se mide mediante el método del porcentaje del área por cromatografía de gases. Además, el tiempo de reacción también se puede determinar fijando un calor de referencia para la relación de conversión de la reacción basado en las proporciones del alcohol alquílico como materia prima y el éster alquílico de ácido metanosulfónico producido, etc. El dióxido de carbono producido durante la reacción se puede retirar del sistema según sea necesario.

Ejemplos de la amina terciaria incluyen alquilaminas tales como trimetilamina, trietilamina y diisopropilamina; dialquilaminas tales como dimetilamina y dietilamina; y dialquilbencilaminas tales como dimetilbencilamina. Estas aminas terciarias se pueden usar solas, y también es posible usar una combinación de dos o más tipos de las mismas. Como la amina terciaria, es preferible la trietilamina.

45 La cantidad de la amina terciaria usada es habitualmente de aproximadamente 0,9 a 1,1 veces la cantidad molar del alcohol alquílico. En caso de que el alcohol alquílico sea alcohol isopropílico, la cantidad está preferiblemente dentro de un intervalo de 0,99 a 1,02 veces la cantidad molar del alcohol isopropílico. Cuando la relación molar de la amina terciaria sea menor que el intervalo anterior, el alcohol alquílico no se puede consumir completamente, provocando una disminución en el rendimiento de metanosulfonato de isopropilo. Mientras tanto, cuando la relación molar de la amina terciaria sea mayor que el intervalo anterior, el producto se descompone debido al exceso de amina terciaria que no se usa para la reacción, provocando una disminución en el rendimiento de metanosulfonato de isopropilo; por lo tanto, esto no es deseable.

<Etapa de Lavado>

La solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico bruto obtenida anteriormente se lava a continuación con una solución acuosa de carbonato de metal alcalino, con lo que el exceso de amina terciaria y otros productos de reacción secundarios y sustancias sin reaccionar se pueden retirar de la solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico bruto.

5 El método de lavado no está particularmente limitado. Por ejemplo, la solución acuosa de carbonato de metal alcalino se añade en primer lugar a la solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico bruto, se agita y se deja reposar para provocar la separación en una capa acuosa y una capa orgánica. Esta operación de extracción habitualmente se puede realizar una sola vez, pero se puede repetir varias veces. Después de que la capa orgánica separada se lave con agua, la capa acuosa se puede retirar.

10 Ejemplos de carbonatos en la solución acuosa de carbonato de metal alcalino incluyen hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato de litio e hidrogenocarbonato potásico; y carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de litio.

15 La concentración de la solución acuosa de carbonato es preferiblemente de 1 a 3% en masa, y más preferiblemente de 1 a 2% en masa. Cuando la concentración es menor de 1% en masa, el rendimiento de metanosulfonato de isopropilo puede disminuir. Cuando la concentración es mayor de 3% en masa, las propiedades de separación del líquido se pueden deteriorar, y existe la posibilidad de que el producto no se retire.

20 La cantidad de la solución acuosa de carbonato usada es preferiblemente de 4 a 6 partes en masa por una parte en masa del alcohol alquílico. Cuando la cantidad es menor que este intervalo, el hidrocloreto de amina terciaria puede tener una solubilidad insuficiente, y existe la posibilidad de que no se lleve a cabo la retirada completa desde la capa oleosa.

#### <Etapa de Concentración>

A fin de concentrar el éster alquílico de ácido metanosulfónico en la solución en disolvente orgánico aromático obtenida a través de la etapa de lavado, el disolvente orgánico aromático se separa mediante destilación.

25 El método de destilación no está particularmente limitado. Ejemplos del mismo incluyen destilación bajo presión normal, destilación a vacío, destilación a presión, destilación en película delgada y destilación azeotrópica. Entre ellas, son preferibles la destilación a vacío y la destilación en película delgada, en las que se puede reducir una historia térmica suave.

30 La destilación a vacío, por ejemplo, es un método en el que la destilación se realiza a una temperatura a la que empieza el autocalentamiento de la solución después de la concentración, preferiblemente a una temperatura de 50°C o menos y una presión de 3 kPa o menos.

La solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico obtenida se puede usar ampliamente para la producción de productos químicos puros, tipificados por medicamentos y productos químicos agrícolas.

#### EJEMPLOS

35 En lo sucesivo, la presente invención se describirá con detalle con referencia a ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos.

#### (Ejemplo)

40 En un recipiente de reacción con purga de nitrógeno, se cargaron 1 parte en masa de alcohol isopropílico, 2,5 partes en masa de xileno por 1 parte en masa de alcohol isopropílico, y cloruro de metanosulfonilo en una relación molar de 1:1 con relación al alcohol isopropílico, y se enfriaron hasta de 10 a 15°C. Se añadió gota a gota trietilamina a la mezcla líquida en una relación molar de 0,99 con relación al alcohol isopropílico, y la mezcla se dejó reposar adicionalmente durante 2 horas mientras se mantenía la temperatura del líquido a de 10 a 15°C para dar una solución en disolvente orgánico aromático de metanosulfonato de isopropilo bruto.

45 A continuación, 5 partes en masa de hidrogenocarbonato sódico acuoso al 2% en masa por 1 parte en masa de alcohol isopropílico se añadieron a la solución en disolvente orgánico aromático de metanosulfonato de isopropilo bruto. La mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura del líquido a de 10 a 15°C y a continuación se dejó reposar para provocar la separación en una capa orgánica (A) y una capa acuosa. El pH de la capa acuosa separada era de 6,5 a 7,8. La capa orgánica (A) se retiró y se añadió 1 parte en masa de xileno por 1 parte en masa de alcohol isopropílico a la capa acuosa restante. La mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se

5 mantenía la temperatura del líquido a de 10 a 15°C y a continuación se dejó reposar para retirar la capa acuosa. A continuación se añadieron a la capa orgánica restante 2 partes en masa de agua por 1 parte en masa de alcohol isopropílico y la capa orgánica (A). La mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura del líquido a de 10 a 15°C y a continuación se dejó reposar para retirar la capa acuosa, dando de ese modo una solución en disolvente orgánico aromático de metanosulfonato de isopropilo. La solución en disolvente orgánico aromático de metanosulfonato de isopropilo obtenida se sometió a destilación a vacío a una presión de 3 kPa y una temperatura de 50°C o menos para separar por destilación el xileno, dando de ese modo una solución en disolvente orgánico aromático de metanosulfonato de isopropilo al 50% en masa (rendimiento: 82%).

10 La solución en disolvente orgánico aromático de metanosulfonato de isopropilo al 50% en masa obtenida se sometió a una medida isotérmica usando un calorímetro tipo Calvet C-80 (fabricado por SETARAM) bajo las siguientes condiciones. Como resultado, el tiempo de inducción térmica era 49,5 horas.

Muestra de Medida: Solución en disolvente orgánico aromático de metanosulfonato de isopropilo al 50% en masa, 1,01 g

Muestra de Referencia: Alúmina, 2,52 g

15 Recipiente de Medida: Recipiente estándar de alta presión hecho de aleación de níquel termorresistente (Hastelloy)

Atmósfera en el Recipiente de Medida: Aire

Temperatura de Medida: Mantenimiento isotérmico a 65°C

#### **(Ejemplo Comparativo)**

20 Se obtuvo una solución en disolvente orgánico aromático de metanosulfonato de isopropilo al 50% en masa del mismo modo que en el ejemplo, excepto que se usó ácido clorhídrico acuoso al 5% en masa en lugar del hidrogenocarbonato sódico acuoso al 2% en masa (rendimiento: 78%, el pH de la capa acuosa después del lavado con ácido clorhídrico acuoso al 5% en masa era < 1).

25 La solución en disolvente orgánico aromático de metanosulfonato de isopropilo al 50% en masa obtenida se sometió a una medida isotérmica usando un calorímetro de tipo Calvet C-80 (fabricado por SETARAM) del mismo modo que en el ejemplo. Como resultado, el tiempo de inducción térmica era 23 horas.

Los resultados del ejemplo y el ejemplo comparativo mostraban que la solución en disolvente orgánico aromático de metanosulfonato de isopropilo al 50% en masa obtenida en el ejemplo tiene una estabilidad térmica superior.

30 Además, la comparación entre el ejemplo y el ejemplo comparativo también muestra que cuando un producto de reacción se lava con hidrogenocarbonato sódico acuoso, se reduce la pérdida del producto de reacción en la etapa de lavado, y se mejora el rendimiento de metanosulfonato de isopropilo.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un método para producir una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico, que comprende hacer reaccionar un alcohol alquílico con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente orgánico aromático en presencia de una amina terciaria, y lavar la solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico bruto resultante con una solución acuosa de carbonato de metal alcalino.
- 10 2. El método para producir una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico según la reivindicación 1, en el que el lavado se realiza usando la solución acuosa de carbonato de metal alcalino que tiene una concentración de 1 a 3% en masa en una cantidad de 4 a 6 partes en masa por una parte en masa del alcohol alquílico.
3. El método para producir una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico según la reivindicación 1 o 2, en el que el disolvente orgánico aromático es un solo disolvente seleccionado del grupo que consiste en mesitileno, xileno, etilbenceno, tolueno y benceno o una mezcla de dos o más tipos seleccionados del mismo grupo.
- 15 4. El método para producir una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el alcohol alquílico es un alcohol secundario o terciario.
- 20 5. El método para producir una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la cantidad de la amina terciaria usada es de 0,9 a 1,1 veces la cantidad molar del alcohol alquílico.
6. El método para producir una solución en disolvente orgánico aromático de un éster alquílico de ácido metanosulfónico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la amina terciaria es trietilamina.
- 25 7. Un método para producir una solución en disolvente orgánico aromático de un éster isopropílico de ácido metanosulfónico, que comprende hacer reaccionar alcohol isopropílico con 1 mol de cloruro de metanosulfonilo por 1 mol del alcohol isopropílico en un solo disolvente orgánico aromático seleccionado del grupo que consiste en tolueno, xileno y etilbenceno o un disolvente orgánico aromático que es una mezcla de dos o más tipos seleccionados del mismo grupo en una cantidad de 2 partes en masa o más por 1 parte en masa del alcohol isopropílico en presencia de 1 mol de trietilamina por 1 mol del alcohol isopropílico, y lavar la solución en disolvente orgánico aromático de un éster isopropílico de ácido metanosulfónico bruto resultante con una solución acuosa de carbonato sódico al 2% en masa en una cantidad de 5 partes en masa por 1 parte en masa del alcohol isopropílico.
- 30