

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 282**

51 Int. Cl.:

C07C 41/48	(2006.01)
C07C 41/30	(2006.01)
C07C 41/52	(2006.01)
C07C 43/15	(2006.01)
C07C 41/54	(2006.01)
C07C 29/10	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2010 PCT/EP2010/061411**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.02.2011 WO11015623**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2010 E 10740635 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2462097**

54 Título: **Proceso para la fabricación de 2-pentin-1-ol**

30 Prioridad:

06.08.2009 EP 09167367

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2017

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**BONRATH, WERNER;
FISCHESSER, JOCELYN;
PACE, FRANCESCO y
WITZGALL, KONRAD**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 606 282 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para la fabricación de 2-pentin-1-ol

El 2-pentin-1-ol es un compuesto atractivo, debido a que es un producto intermedio para la industria de los aromas y fragancias, por ejemplo, para los aromas tipo jasmonato (véase W. Y. Lee, S. Yang, Se Y. Jang, S. Y. Lee, Bulletin of the Korean Chemical Society 1991, 12, 26; T. Joshida, A. Yamaguchi, A. Kamatsu, Agricult. Biol. Chem. 1966, 30, 370).

Era un objetivo de la presente invención encontrar un procedimiento que pudiera implementarse a escala industrial.

En la bibliografía ya se han descrito varios métodos para la preparación de 2-pentin-1-ol. En los métodos anteriores era muy conocido partir de butino y formaldehído (gas). El butino se trataba, por ejemplo, con bromuro de etilmagnesio dando el compuesto de butino-magnesio correspondiente, seguido de reacción con formaldehído. Después de la hidrólisis y destilación podría aislarse 2-pentanol con aproximadamente un rendimiento del 60 % (véanse Y. Tchai Lai, Bull. Chim Soc. France 1933, 53, 682; K.-E. Schulte, W. Engelhardt, Archiv Ber. Dt. Pharm. Soc. 1954, 287, 495; documento JP 50 049 213). Reacciones similares se describen para las sales de litio de butino; véase, por ejemplo, el documento US 4.143.230 donde se describe la reacción de 1-butiril-litio con paraformaldehído para dar 2-pentin-1-ol.

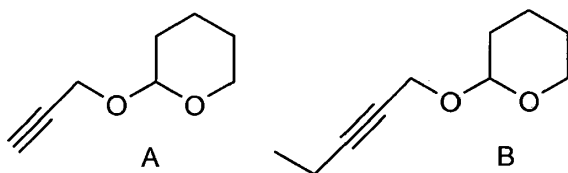
Es otro objetivo de la presente invención evitar el uso de formaldehído, formalina o paraformaldehído en la producción de 2-pentin-1-ol, ya que son carcinógenos, mutágenos y reprotóxicos.

Otro método para la síntesis de 2-pentanol parte de clorobutanol, que se trata con haluros de metilmagnesio con un rendimiento del 57 - 65 % (véase J. Colonge, G. Descotes, Bull Soc Chim. France 1959, 815; A. A. Kraevskii, B. Yu. Pyatnova, G. I. Myagkova, I. K. Sarycheva, N. A. Preobrazhenskii, Doklady Akademii Nauk SSSR 1962, 146, 1349; A. A. Kraevskii, I. K. Sarycheva, N. A. Preobrazhenskii, Zhurnal Obshchei Khimii 1963, 33, 1831). Estos métodos tienen varias desventajas, como la manipulación de los haluros, bajo rendimiento, gran cantidad de residuo.

Otra vía para el 2-pentin-1-ol se desveló por Wu (véase J. Wu, X. Kuang, Y. Tang, Huaxue Yanjiu Yu Yingyong (Chemical Research and Application) 1999, 11 (5), 521-522). A partir de la adición de alcohol propargílico y amida de litio, seguido de la adición de bromuro de etilo, se obtuvo 2-pentin-1-ol.

También a partir de alcohol propargílico se desvela la síntesis de tres etapas por L.I. Zakharkin et al. en Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of Chemical Science (traducción al inglés), 05.10.1964, páginas 871-872. Aquí es especialmente desventajoso el bajo rendimiento en la segunda etapa.

En un enfoque diferente a la síntesis de 2-pentin-1-ol, el material de partida alcohol propargílico se trató con dihidropirano dando tetrahidro-2-(2-propinilo)-2H-pirano (compuesto A) con un rendimiento del 86 %, seguido de la adición de amida de sodio y de bromuro de etilo (véase T. Joshida, A. Yamaguchi, A. Kamatsu, Agricult. Biol. Chem. 1966, 30, 370). El éter 2-pentin-1-il-2-tetrahidropiránico (2-(pent-2-inilo)tetrahidro-2H-pirano = compuesto B) resultante se extrajo con éter y se purificó mediante destilación (rendimiento del 96 %). Se sintetizó 2-pentin-1-ol a partir de este material mediante tratamiento con un ácido fosfórico acuoso al 85 % a 145-155 °C con un rendimiento del 82 %, el rendimiento global a partir del alcohol propargílico fue del 67,7 %. También se describe un proceso similar en el documento US 4.186.141.

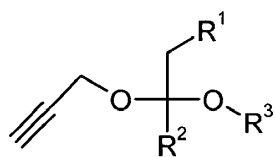


La desventaja principal es la difícil separación del grupo protector después del procesamiento del producto final. Esto sería demasiado caro cuando se trabaja a escala industrial.

Así, es otro objetivo de la presente invención evitar el uso de 2-(pent-2-inilo)tetrahidro-2H-pirano como producto intermedio para el 2-pentin-1-ol.

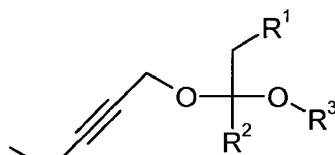
Estas necesidades se cumplen por el proceso de la presente invención para la fabricación de 2-pentin-1-ol a partir de 2-propin-1-ol que comprende las siguientes etapas:

- a) preparar un cetal de fórmula I a partir de 2-propinol en presencia de un catalizador de ácido;



I

b) hacer reaccionar el cetal de fórmula I con un haluro de alquilo seleccionado del grupo que consiste en cloruro de etilo, bromuro de etilo y yoduro de etilo dando el cetal de fórmula II en presencia de amoniaco y un compuesto de litio seleccionado del grupo que consiste en amida de litio, alquil-litio y aril-litio;



II

5 c) hacer reaccionar el cetal de fórmula II dando 2-pentin-1-ol en presencia de un catalizador de ácido y un disolvente prótico;

en las que R¹ es H o alquilo C₁₋₆ lineal, R² es alquilo C₁₋₆ lineal o alquilo C₃₋₆ ramificado, y R³ es alquilo C₁₋₆ lineal.

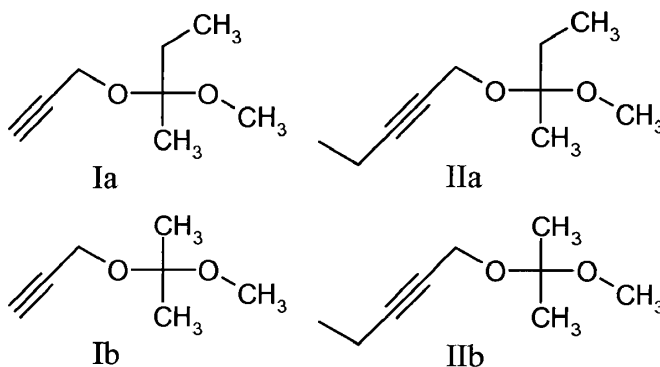
Este proceso se muestra en la Fig. 1.

10 La expresión "alquilo C₁₋₆ lineal" engloba metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo. El término "alquilo C₃₋₆ ramificado" engloba iso-propilo, iso-butilo, terc-butilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metil-2-butilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2,2-dimetil-butilo, 3,3-dimetil-butilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 2,3-dimetil-3-butilo y 3,3-dimetil-2-butilo.

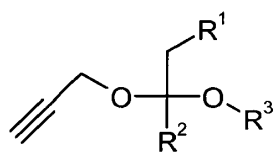
15 Compuestos preferidos de fórmula I y II son aquellos en las que R¹ es H o alquilo C₁₋₃ lineal, y/o R² es alquilo C₁₋₃ lineal y/o R³ es alquilo C₁₋₃ lineal; son más preferidos aquellos en la que R¹ es H o alquilo C₁₋₃ lineal, y R² y R³ son independientemente entre sí alquilo C₁₋₃ lineal.

Compuestos incluso más preferidos de fórmula I y II son aquellos en las que R¹ es H o alquilo C₁₋₆ lineal, R² es alquilo C₁₋₆ lineal o alquilo C₃₋₆ ramificado y R³ es alquilo C₁₋₆ lineal. Adicionalmente más preferidos son los compuestos de fórmula I y II en las que R¹ es H o metilo, R² es metilo o etilo y R³ es metilo.

20 Los compuestos más preferidos de fórmula I y II son los compuestos de fórmula Ia (R¹ = R² = R³ = CH₃), Ib (R¹ = H; R² = R³ = CH₃), IIa (R¹ = H; R² = R³ = CH₃), respectivamente, es decir, compuestos de fórmula I y II, respectivamente, en las que R¹ es H o metilo, y R² y R³ son metilo.

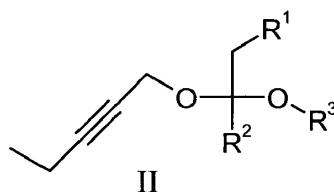


25 Los compuestos de fórmula I y II son novedosos, excepto el compuesto concreto de fórmula Ib que no es novedoso. Así, la presente invención también se refiere a compuestos novedosos, es decir, los compuestos de fórmula I



I

en la que R^1 es H o alquilo C_{1-6} lineal, R^2 es alquilo C_{1-6} lineal o alquilo C_{3-6} ramificado y R^3 es alquilo C_{1-6} lineal; con la condición de que R^1 no sea H, cuando R^2 y R^3 son metilo, además de a los compuestos de fórmula II



en la que R^1 es H o alquilo C_{1-6} lineal, R^2 es alquilo C_{1-6} lineal o alquilo C_{3-6} ramificado y R^3 es alquilo C_{1-6} lineal.

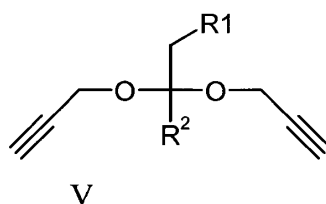
- 5 El proceso se describe en más detalle a continuación.

Etapas a)

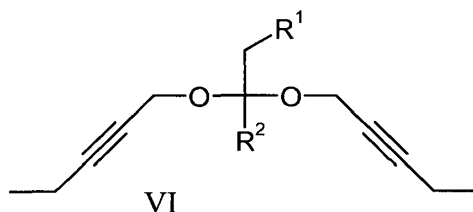
Catalizador

El catalizador de ácido usado en la etapa a) está seleccionado preferentemente del grupo que consiste en ácidos de Brønsted y ácidos sólidos.

- 10 Ejemplos preferidos de ácidos de Brønsted son ácidos sulfónicos orgánicos tales como p-TsOH (ácido para-toluenosulfónico; preferido entre los ácidos sulfónicos orgánicos), H_2SO_4 (ácido sulfúrico) y H_3PO_4 (ácido fosfórico). El H_3PO_4 es especialmente preferido, ya que entonces se forman menos subproductos. Los principales subproductos son los dímeros de fórmula V:



- 15 Estos subproductos pueden también reaccionar además con los compuestos de fórmula VI y también pueden escindirse en la etapa c) del presente proceso dando 2-pentín-1-ol.



- 20 Los ácidos de Brønsted también pueden usarse como disolución en disolventes orgánicos. El H_3PO_4 puede usarse, por ejemplo, como disolución al 17 % en peso en acetona o metanol. El H_2SO_4 puede usarse, por ejemplo, como disolución acuosa al 8 % en peso y el p-TsOH como monohidrato (p-TsOH· H_2O).

Ejemplos preferidos de ácidos sólidos son ácidos de Brønsted sobre un soporte, intercambiadores catiónicos fuertes ácidos y polímeros que tienen grupos ácidos, es decir, polímeros funcionalizados.

- 25 Ejemplos de intercambiadores catiónicos fuertes ácidos son polímeros de tipo Amberlyst (por ejemplo, Amberlyst® 15, Amberlyst® 16), Dowex y p-TsOH unido a polímero (ácido p-toluenosulfónico). Especialmente se prefieren Amberlyst® 15 y 16. Los polímeros de tipo Amberlyst, además de Dowex, son todos copolímeros de estireno-divinilbenceno funcionalizados.

- 30 Los ácidos sólidos tienen preferentemente un diámetro de poro en el intervalo de 100 a 500 Å, un área superficial de al menos 20 m^2/g (medida por BET de nitrógeno), preferentemente un área superficial en el intervalo de 20 a 500 m^2/g (más preferentemente en el intervalo de 25 a 300 m^2/g , en el intervalo de 28 a 300 m^2/g , en el intervalo de 28 a 70 m^2/g , en el intervalo de 30 a 55 m^2/g), y un volumen de poros total de al menos 0,10 ml/g, preferentemente un volumen de poros total en el intervalo de 0,10 a 0,50 ml/g, más preferentemente un volumen de poros total en el intervalo de 0,15 a 0,45 ml/g, incluso más preferentemente un volumen de poros total en el intervalo de 0,18 a 0,42 ml/g, lo más preferentemente un volumen de poros total en el intervalo de 0,20 a 0,40 ml/g; y una concentración de sitios de ácido (es decir, los grupos ácido sulfónico) $\geq 4,0$ eq/kg (especialmente $\geq 4,5$ eq/kg; en el intervalo de 4,5 a 6,0 eq/kg; en el intervalo de 4,5 a 5,5 eq/kg).
- 35

Preferentemente, el grupo ácido de estos ácidos sólidos se representa por grupos ácido sulfónico (-SO₃H) o por cualquier otro grupo que tenga una pK_a ≤ 4.

Un ácido sólido preferido es un ácido sulfónico orgánico sobre un soporte o una resina polimérica con grupos ácido sulfónico funcionales.

5 Otro ácido sólido adecuado es un polímero funcionalizado con grupos CO₂H.

De todos los polímeros funcionalizados citados en el contexto de la presente invención, se prefieren los polímeros macrorreticulares.

Preferentemente, el ácido de Brønsted inmovilizado/sólido para su uso en la presente invención tiene un valor de pK_a ≤ 4, más preferentemente ≤ 2.

10 Ejemplos de ácidos de Brønsted inmovilizados/sólidos son ácidos sulfónicos orgánicos, H₂SO₄ y H₃PO₄, todos sobre un soporte.

El soporte puede ser tanto orgánico como inorgánico. Ejemplos de soportes orgánicos son polímeros. Ejemplos de soportes inorgánicos son soportes de óxido tales como, por ejemplo, SiO₂, Al₂O₃, TiO₂, ZrO₂ y GeO₂.

15 Ejemplos de ácidos de Brønsted sobre un soporte son ácido p-toluenosulfónico sobre un polímero o ácido propilsulfónico sobre sílice.

Además, otros catalizadores de ácido que tienen un pK_A ≤ 4, preferentemente que tienen un pK_A ≤ 2,5, también son adecuados para catalizar la preparación del cetal de fórmula I en la etapa a) del proceso de la presente invención.

Condiciones de reacción

20 La etapa a) puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente orgánico. Si estuviera presente un disolvente orgánico, preferentemente se seleccionaría del grupo que consiste en éteres, cetonas, ésteres y mezclas de los mismos.

Preferentemente, la etapa a) se lleva a cabo en ausencia de un disolvente orgánico.

La etapa a) puede llevarse a cabo discontinuamente o continuamente.

25 Preferentemente, la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 a 35 °C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 3 a 25 °C, más preferentemente a una temperatura en el intervalo de 5 a 20 °C.

La relación molar de alcohol propargílico (sustrato s) con respecto a catalizador (c) está en general en el intervalo de s/c 500 a 500000, preferido en el intervalo de 1000 a 150000, especialmente preferido en el intervalo de 5000 a 15000.

Etapa b)

30 Haluros de alquilo

Los haluros de alquilo preferidos son bromuro de etilo y yoduro de etilo, con lo que el bromuro de etilo es el más preferido.

Compuesto de litio

35 El término "alquil-litio" engloba alquil C₁₋₆-litio lineal, además de alquil C₃₋₆-litio ramificado. Ejemplos preferidos de alquil-litio son metil-litio y n-butil-litio.

Un ejemplo de un "aril-litio" es fenil-litio.

40 La amida de litio es el compuesto de litio preferido. La amida de litio puede prepararse según cualquier proceso conocido para el experto en la materia, por ejemplo, como se describe por Lambert Brandsma en el Capítulo 2.3.1.1 de su libro "Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes: Methods and Techniques", Elsevier Ltd. UK, 2004, donde el litio se añade a una mezcla de amoniaco líquido anhidro y nitrato de hierro (III).

45 Preferentemente, la amida de litio se prepara según el proceso como se describe en el documento EP-A 1 238 944, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia. Esto significa que se añade metal litio a amoniaco para formar "bronce de litio" y este "bronce de litio" se hace entonces reaccionar con un 1,3-dieno o una arilolefina en presencia de un disolvente orgánico. En la etapa b) del proceso de la presente invención, la presencia de un disolvente orgánico es, sin embargo, no necesaria. La preparación de amida de litio se lleva a cabo preferentemente en ausencia de cualquier disolvente orgánico distinto de amoniaco. Olefinas preferidas para la preparación de la amida de litio son 1,3-olefinas tales como piperileno, isopreno, estireno y mirceno. Se prefieren especialmente piperileno y estireno. Se encontró sorprendentemente que tal amida de litio preparada conduce a una

mejor pureza del compuesto II preparado por ella. Así, es especialmente ventajoso el uso de tal amida de litio preparada.

Condiciones de reacción

5 La etapa b) puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente orgánico. Tal disolvente orgánico puede seleccionarse del grupo que consiste en éteres, alcanos, olefinas, compuestos aromáticos y mezclas de los mismos.

Preferentemente, sin embargo, la etapa b) se lleva a cabo en ausencia de un disolvente orgánico.

En general, la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura y una presión de manera que el amoniaco sea líquido bajo las condiciones de reacción. A presión atmosférica, la temperatura está en el intervalo de -70 a -35 °C.

10 Preferentemente, se usa una amida de litio preparada según el proceso del documento EP-A 1 238 944, especialmente por el uso de piperileno (1,3-pentadieno) o estireno.

Preferentemente, la relación molar del compuesto de litio con respecto al cetal de fórmula I está en el intervalo de (1,5 - 3) a 1, preferentemente en el intervalo de (1,75 - 2,5) a 1.

Preferentemente, la relación molar del cetal de fórmula I con respecto al haluro de alquilo está en el intervalo de 1 : 1 a 1 : 1,5.

15 Etapa c)

El catalizador de ácido usado en la etapa c) está seleccionado preferentemente del grupo que consiste en ácidos de Brønsted y ácidos sólidos. Los mismos ácidos de Brønsted y ácidos sólidos que son adecuados para realizar la etapa a) también son adecuados para realizar la etapa c).

20 En general, los catalizadores de ácido que tienen un $pK_A \leq 4$, preferentemente un $pK_A \leq 2,5$, son adecuados para la escisión del grupo protector (etapa c)).

Preferentemente, se usan ácidos de Brønsted para llevar a cabo la etapa c), más preferentemente el ácido de Brønsted está seleccionado del grupo que consiste en p-TsOH, H₂SO₄ y H₃PO₄.

Lo más preferentemente, el ácido de Brønsted usado en la etapa c) es H₂SO₄.

25 La etapa c) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 0 a 50 °C, más preferentemente a una temperatura en el intervalo de 5 a 30 °C.

La relación molar del compuesto de fórmula II (sustrato s) con respecto al catalizador de ácido (c) está en general en el intervalo de s/c = (100 - 2000) a 1, preferentemente en el intervalo de (200 - 1000) a 1.

El disolvente prótico está seleccionado preferentemente del grupo que consiste en H₂O, alcoholes y mezclas de los mismos.

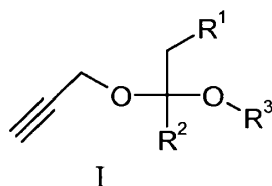
30 Ejemplos preferidos de alcoholes son metanol y etanol.

Si se usa agua como disolvente prótico, la relación molar de agua con respecto al cetal de fórmula II es preferentemente al menos 1 : 1, más preferentemente (1,5 - 3) : 1.

35 Ventajas del proceso según la presente invención son que todas las etapas a) a c) pueden llevarse a cabo sin disolventes (orgánicos), excepto el amoniaco. Además, no es necesaria la purificación de los productos intermedios, los compuestos de fórmula II y III. Esto hace que el presente proceso sea muy adecuado para la producción a gran escala.

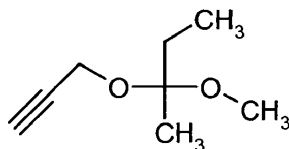
Realizaciones adicionales de la presente invención

- Un compuesto de fórmula I



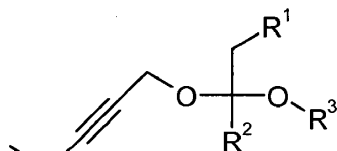
40 en la que R¹ es H o alquilo C₁₋₆ lineal, R² es alquilo C₁₋₆ lineal o alquilo C₃₋₆ ramificado y R³ es alquilo C₁₋₆ lineal; con la condición de que R¹ no sea H, cuando R² y R³ son metilo.

Preferentemente, $R^1 = R^2 = R^3 =$ metilo, es decir, un compuesto de fórmula Ia



Ia

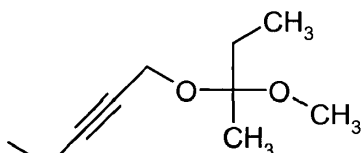
- Un compuesto de fórmula II



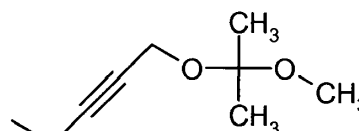
II

5 en la que R^1 es H o alquilo C_{1-6} lineal, R^2 es alquilo C_{1-6} lineal o alquilo C_{3-6} ramificado y R^3 es alquilo C_{1-6} lineal.

Preferentemente, $R^1 =$ H o metilo, $R^2 = R^3 =$ metilo, es decir, compuestos de fórmula IIa y IIb

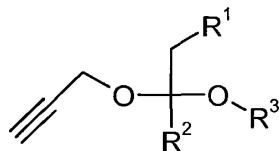


IIa



IIb

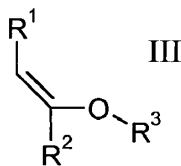
- Un proceso para la fabricación de cetales de fórmula I,



I

10

que comprende la etapa de hacer reaccionar 2-propin-1-ol con un compuesto de fórmula III en presencia de un catalizador de ácido



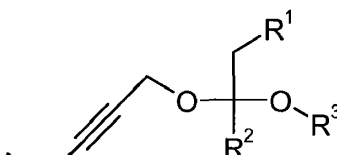
III

15

en la que R^1 es H o alquilo C_{1-6} lineal, R^2 es alquilo C_{1-6} lineal o alquilo C_{3-6} ramificado y R^3 es alquilo C_{1-6} lineal; y en el que este proceso se lleva a cabo en ausencia de un disolvente orgánico.

Este proceso puede llevarse a cabo discontinuamente o continuamente. También aplican aquí las preferencias que se han dado anteriormente para la etapa a) con respecto a la temperatura de reacción y con respecto a la cantidad de catalizador.

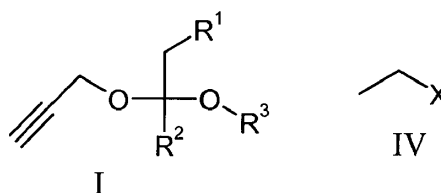
- Un proceso para la fabricación de cetales de fórmula II,



II

20

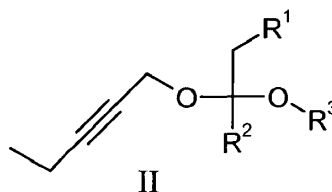
que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con un compuesto de fórmula IV en presencia de amoniaco y un compuesto de litio seleccionado del grupo que consiste en amida de litio, alquil-litio y aril-litio



- 5 en la que R¹ es H o alquilo C₁₋₆ lineal, R² es alquilo C₁₋₆ lineal o alquilo C₃₋₆ ramificado, R³ es alquilo C₁₋₆ lineal; y X es Cl, Br o I.

Este proceso se corresponde con la etapa b) del proceso descrito anteriormente. También aplican aquí todos los detalles dados anteriormente, que incluyen las preferencias.

- 10 • Un proceso para la fabricación de 2-pentin-1-ol que comprende la etapa de escindir el grupo protector de hidroxilo del compuesto de fórmula II para obtener 2-pentin-1-ol usando un catalizador de ácido en un disolvente prótico,



en la que R¹ es H o alquilo C₁₋₆ lineal, R² es alquilo C₁₋₆ lineal o alquilo C₃₋₆ ramificado y R³ es alquilo C₁₋₆ lineal.

- 15 Este proceso se corresponde con la etapa c) del proceso descrito anteriormente. También aplican aquí todos los detalles dados anteriormente, que incluyen las preferencias.

La invención se ilustra ahora además por los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Se usan las siguientes abreviaturas:

- 20 BME 2-butenil metil éter
CG cromatografía de gases
IPM Isopropenil metil éter
p-TsOH ácido para-toluenosulfónico
THP 3,4-dihidro-2H-pirano

25 General

- El alcohol propargílico (= 2-propin-1-ol) (Aldrich N° P5.080-3, 99,0 % según CG), ácido p-toluenosulfónico (p-TsOH, Fluka N° 89760, 98,5 % según CG), Amberlyst 15 (Fluka N° 06423), litio (Acros, 99,0 %), estireno (Fluka 85960, 99,0 % según CG), bromoetano (= bromuro de etilo; Fluka 03150, 98,0 %), isopreno (Aldrich 119551, 100,0 % según CG), mirceno (Givaudan DE-396, 98,0 % según CG), tetrahidropirano (THP) (Fluka 37350, 95,0 % según CG) están comercialmente disponibles y se usaron sin más purificación.

El isopropenil metil éter (DSM Nutritional Products Ltd, Lalden (CH), 96,0 % según CG), butenil metil éter (DSM Nutritional Products Ltd, Sisseln (CH), 96,2 % según CG), y 1,3-pentadieno (= piperileno) (SPC, China, 68,5 % según CG) se usaron sin más purificación.

Espectroscopía de RMN

- 35 Se registraron los espectros de RMN en un espectrómetro Bruker Avance 300 MHz. Los espectros de RMN ¹H se registraron a 300 MHz, los espectros de ¹³C se registraron a 75 MHz, respectivamente. Los espectros cuantitativos se registraron en DMSO-d₆ usando 1,4-dimetoxibenceno como patrón interno. El retraso d1 entre dos pulsos se estableció a 30 s. Se usaron muestras de 12 - 25 mg. Los espectros han sido registrados en CDCl₃, δ se da en ppm.

Se han usado las siguientes abreviaturas para la multiplicidad: S = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, dd = doblete de doblete, dq = doblete de cuadruplete, m = multiplete.

Ejemplo 1: Fabricación de 3-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-propino

Ejemplo 1.1: Uso de H₃PO₄ como catalizador

- 5 Se añadieron 25 µl (0,04 mmoles) de ácido fosfórico (17 % en peso/peso en acetona) a 22,6 g (399 mmoles) de alcohol propargílico a 22 °C. La disolución se transfirió a un embudo de goteo. Se transfirieron 58,8 ml de IPM (600 mmoles) a un segundo embudo de goteo. Ambas disoluciones se añadieron simultáneamente en el plazo de 45 minutos al reactor de vidrio. La temperatura interna se mantuvo entre 15 °C y 20 °C durante la adición de los reactantes. Después de la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a 15 °C durante aproximadamente 15 minutos.
- 10 Finalmente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida (40 °C, 40 mbar) y el producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvieron 47,86 g de 3-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-propino con una pureza del 96,0 %, el rendimiento basado en alcohol propargílico fue del 89,85 %.

Ejemplo 1.2: Uso de p-TsOH·H₂O como catalizador

- 15 Se disolvieron 10 mg (0,05 mmoles) de p-TsOH monohidrato en 22,43 g (396 mmoles) de alcohol propargílico a 22 °C. La disolución se transfirió a un embudo de goteo. Se transfirieron 56,93 ml de IPM (581 mmoles) a un segundo embudo de goteo. Ambas disoluciones se añadieron simultáneamente en el plazo de 40 minutos al reactor de vidrio. La temperatura interna se mantuvo entre 15 °C y 20 °C durante la adición del reactante. Se añadieron 100 ml de una disolución saturada de bicarbonato sódico en el plazo de 5 minutos y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos. La disolución se extrajo con 20 ml de n-hexano. Finalmente, la fase orgánica se concentró a
- 20 presión reducida (40 °C, 40 mbar) y el producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvieron 48,6 g de 3-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-propino en bruto con una pureza del 87,6 %, el rendimiento basado en alcohol propargílico fue del 83,9 %.

Ejemplo 1.3: Uso de cantidad reducida de p-TsOH·H₂O como catalizador

- 25 Se repitió el Ejemplo 1.2 con la misma cantidad de catalizador, pero en lugar de 22,43 g de alcohol propargílico se usaron 372 g (6,6 moles) de alcohol propargílico y en lugar de 56,93 ml de IPM 959 ml (9,8 moles) de IPM. Adicionalmente, la mezcla de reacción se agitó durante otros 15 minutos a 15 °C después de completarse la adición de los reactantes. Con esta pequeña cantidad de catalizador, su neutralización con disolución de bicarbonato sódico como en el Ejemplo 1.2 no fue necesaria. Se obtuvieron 852,8 g de 3-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-propino en bruto con una pureza del 89,9 %, el rendimiento basado en alcohol propargílico fue del 91,0 %.

Ejemplo 1.4: Uso de Amberlyst® 15 como catalizador

- 30 En un reactor con camisa refrigerado a 10 °C se añadieron 820 mg de Amberlyst 15. Se añadieron una mezcla de 372 g (6,6 moles) de alcohol propargílico y 958,5 ml de IPM (9,8 moles) en el plazo de 45 minutos al reactor. La temperatura interna se mantuvo a 10 °C durante la adición de los reactantes. Después de la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a 10 °C durante aproximadamente 15 minutos. El catalizador se separó mediante filtración y la
- 35 mezcla de reacción se concentró a presión reducida (40 °C, 40 mbar). El producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvieron 881,65 g de 3-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-propino en bruto con una pureza del 90,3 %, el rendimiento basado en alcohol propargílico fue del 94,6 %.

Ejemplo 1.5: Uso de Amberlyst® 15 como catalizador – Modo continuo

- 40 Se bombeó alcohol propargílico (230,4 g, 4,0 moles) y 458,3 g de IPM (6,1 moles) a través de un reactor de lecho fijo (longitud: 10 cm, diámetro: 9 mm) lleno de 100 mg de Amberlyst®15 (velocidad de alimentación de alcohol propargílico = 1 ml / min, velocidad de alimentación de IPM = 2,5 ml / min) a 10 °C durante 4 horas. Durante 1 hora se recogió una disolución de 343,1 g. El exceso de IPM se destiló a presión reducida (40 °C, 40 mbar) y el producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvo 3-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-propino en bruto (243,2 g) con una pureza del 95,9 % (rendimiento del 91,0 % basado en alcohol propargílico).

Ejemplo 1.6: Uso de H₂SO₄ como catalizador

- 45 Se añadieron 5 µl (4 µmoles) de ácido sulfúrico (8 % en peso/peso) a 22,6 g (399 mmoles) de alcohol propargílico a 22 °C. La disolución se transfirió a un embudo de goteo. Se transfirieron 58,75 ml de IPM (599 mmoles) a un segundo embudo de goteo. Ambas disoluciones se añadieron simultáneamente en el plazo de 45 minutos al reactor de vidrio. La temperatura interna se mantuvo entre 15 °C y 20 °C durante la adición de los reactantes. Después de la
- 50 adición, la mezcla de reacción se mantuvo a 15 °C durante aproximadamente 15 minutos. Finalmente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida (40 °C, 40 mbar) y el producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvieron 51,0 g de 3-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-propino con una pureza del 87,4 %, el rendimiento basado en alcohol propargílico fue del 87,2 %.

Ejemplo 2: Fabricación de 2-metoxi-2-prop-2-iniloxi-butanoEjemplo 2.1: Uso de H₃PO₄ como catalizador

Se cargó una mezcla de 130 mg (0,3 µmoles) de ácido fosfórico (19 % en peso/peso en acetona) y 22,80 g (399 mmoles) de alcohol propargílico en un embudo de goteo. Se transfirieron 53,5 g (598 mmoles) de 2-metoxi-but-2-eno (96,2 % según CG) a un segundo embudo de goteo. Ambas disoluciones se añadieron simultáneamente en el plazo de 30 minutos al matraz refrigerado (8 °C). La temperatura interna se mantuvo entre 8 °C y 12 °C durante la adición de los reactantes. La mezcla de reacción se mantuvo a 10 °C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con 0,5 g de carbonato sódico y se concentró a presión reducida (40 °C, 80 mbar). El producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvieron 58,0 g de 2-metoxi-2-prop-2-iniloxi-butano en bruto con una pureza del 85,5 % (rendimiento del 96,9 % basado en alcohol propargílico).

Ejemplo 3: Fabricación de 1-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-pent-2-inoEjemplo 3.1: Uso de amida de litio – preparada con estireno - como base

Se añadieron 883 mg (126 mmoles) de litio granulado en el plazo de 5 minutos a 107 g (6,30 moles) de amoniaco líquido a -38 °C. La mezcla se agitó hasta que no flotó más litio (después de aproximadamente 10 minutos). Se obtuvo una disolución azul oscura de litio en amoniaco líquido. Se añadieron 14,6 g (140 mmoles) de estireno en porciones en el plazo de 20 minutos. El final de la formación de amida de litio pudo reconocerse por la decoloración de la mezcla de reacción. Se añadieron 9,9 g (70 mmoles) de 3-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-propino (90,8 % según CG) con un embudo de goteo a la mezcla de reacción a -38 °C en el plazo de 20 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a -38 °C durante aproximadamente 1 hora. Se añadieron 14 g (126 mmoles) de bromoetano con un embudo de goteo a la mezcla de reacción en el plazo de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 1 hora. Se añadieron 100 ml de n-hexano a la mezcla de reacción y el amoniaco líquido se evaporó bajo presión normal en el plazo de 16 horas. Se añadieron 70 ml de agua a la mezcla de reacción a 22 °C, y la mezcla se agitó hasta que se disolvió toda la sal. La fase orgánica se separó y se secó sobre 2 g de sulfato de magnesio anhidro. La disolución se concentró a presión reducida (40 °C, 40 mbar) y el producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvieron 10,6 g de 1-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-pent-2-ino con una pureza del 84,4 % (rendimiento del 81,8 %, basado en 3-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-propino).

Ejemplo 3.2: Uso de amida de litio - preparada con isopreno - como base

Se añadieron 259 mg (37 mmoles) de litio granulado en el plazo de 5 minutos a 47,7 g (1,9 moles) de amoniaco líquido a -40 °C. La mezcla se agitó hasta que no flotó más litio (después de aproximadamente 10 minutos). Se obtuvo una disolución azul oscura de litio en amoniaco líquido. Se añadieron 4,0 ml (40 mmoles) de isopreno en porciones en el plazo de 10 minutos. El final de la formación de amida de litio pudo reconocerse por la decoloración de la mezcla de reacción. Se añadieron 2,9 g (20 mmoles) de 3-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-propino (88,9 % según CG) con un embudo de goteo a la mezcla de reacción a -40 °C en el plazo de 20 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a -40 °C durante aproximadamente 1 hora. Se añadieron 8,9 g (80 mmoles) de bromoetano con un embudo de goteo a la mezcla de reacción en el plazo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 1 hora. Se añadieron 20 ml de n-hexano a la mezcla de reacción y el amoniaco líquido se evaporó bajo presión normal en el plazo de 5 horas. Se añadieron 20 ml de agua a la mezcla de reacción a 22 °C, y la mezcla se agitó hasta que se disolvió toda la sal. La fase orgánica se separó y se secó sobre 2 g de sulfato de magnesio anhidro. La disolución se concentró a presión reducida (40 °C, 40 mbar) y el producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvieron 3,3 g de 1-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-pent-2-ino en bruto con una pureza del 75,6 % (rendimiento 80,0 % basado en 3-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-propino).

Ejemplo 3.3: Uso de amida de litio - preparada con mirceno - como base

Se añadieron 0,89 g (127 mmoles) de litio granulado en el plazo de 15 minutos a 200 ml (8 moles) de amoniaco líquido a -37 °C. La mezcla se agitó hasta que no flotó más litio (después de aproximadamente 15 minutos). Se obtuvo una disolución azul oscura de litio en amoniaco líquido. Se añadieron 12,6 g (91 mmoles) de mirceno en porciones en el plazo de 30 minutos. El final de la formación de amida de litio pudo reconocerse por la decoloración de la mezcla de reacción. Se añadieron 10,0 g (71 mmoles) de 3-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-propino (90,8 % según CG) con un embudo de goteo a la mezcla de reacción a -37 °C en el plazo de 30 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a -37 °C durante aproximadamente 1 hora. Se añadieron 14,0 g (126 mmoles) de bromoetano con un embudo de goteo a la mezcla de reacción en el plazo de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 1 hora. Se añadieron 157 ml de n-hexano a la mezcla de reacción y el amoniaco líquido se evaporó bajo presión normal en el plazo de 15 horas. Se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción a 22 °C, y la mezcla se agitó hasta que se disolvió toda la sal. La fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida (40 °C, 40 mbar). El producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvieron 25,8 g de 1-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-pent-2-ino en bruto (rendimiento del 83,0 % basado en 3-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-propino).

Ejemplo 3.4: Uso de amida de litio - preparada con 1,3-pentadieno - como base

Se añadieron 0,89 g (127 mmoles) de litio granulado en el plazo de 20 minutos a 100 ml (4 moles) de amoniaco líquido a -37 °C. La mezcla se agitó hasta que no flotó más litio (después de aproximadamente 15 minutos). Se obtuvo una disolución cian oscuro de litio en amoniaco líquido. Se añadieron 6,34 g (92 mmoles) de piperileno (= 1,3-pentadieno) en porciones en el plazo de 30 minutos. El final de la formación de amida de litio pudo reconocerse por la decoloración de la mezcla de reacción. Se añadieron 10,1 g (71 mmoles) de 3-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-propino (89,7 % según CG) con un embudo de goteo a la mezcla de reacción a -37 °C en el plazo de 30 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a -37 °C durante aproximadamente 1 hora. Se añadieron 14,0 g (126 mmoles) de bromoetano con un embudo de goteo a la mezcla de reacción en el plazo de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 1 hora. Se añadieron 100 ml de n-hexano a la mezcla de reacción y el amoniaco líquido se evaporó bajo presión normal en el plazo de 1,5 horas. Se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción a 22 °C, y la mezcla se agitó vigorosamente hasta que se disolvió toda la sal. La fase acuosa se extrajo una vez con 50 ml de n-hexano. La fase orgánica se secó sobre 5 g de sulfato de sodio anhidro. La disolución se concentró a presión reducida (40 °C, 60 mbar) y el producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvieron 11,3 g de 1-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-pent-2-ino en bruto con una pureza del 87,5 % (rendimiento del 85,3 % basado en 3-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-propino).

Ejemplo 3.5: Uso de yoduro de etilo en lugar de bromuro de etilo

Se añadieron 0,89 g (127 mmoles) de litio granulado en el plazo de 15 minutos a 100 ml (4 moles) de amoniaco líquido a -37 °C. La mezcla se agitó hasta que no flotó más litio (después de aproximadamente 15 minutos). Se obtuvo una disolución azul oscura de litio en amoniaco líquido. Se añadieron 5,94 g (86,3 mmoles) de isopreno en porciones en el plazo de 30 minutos. El final de la formación de LiNH₂ pudo reconocerse por la decoloración de la mezcla de reacción y se añadieron 10,69 g (70,1 mmoles) de 3-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-propino a la mezcla de reacción a -37 °C en el plazo de 30 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a -37 °C durante aproximadamente 1 hora. Se añadió yoduro de etilo (20,05 g, 126 mmoles) con un embudo de goteo a la mezcla de reacción en el plazo de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 1 hora. Se añadió n-hexano (100 ml) a la mezcla de reacción y el amoniaco líquido se evaporó bajo presión normal en el plazo de 1,5 horas. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción a 22 °C, y la mezcla se agitó vigorosamente hasta que se disolvió toda la sal. La fase acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de n-hexano. La fase orgánica se secó sobre 5 g de sulfato de sodio anhidro. La disolución se concentró a presión reducida (40 °C, 60 mbar) y el producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvo 1-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-pent-2-ino en bruto (13,21 g) con una pureza del 72,95 % (rendimiento del 88,0 % basado en 3-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-propino).

Ejemplo 4: Fabricación de 1-(1-metoxi-1-metil-propoxi)-pent-2-inoEjemplo 4.1: Uso de amida de litio - preparada con isopreno - como base

Se añadieron 890 mg (127 mmoles) de litio granulado en el plazo de 5 minutos a 100 ml (4,0 moles) de amoniaco líquido a -40 °C. La mezcla se agitó hasta que no flotó más litio (después de aproximadamente 10 minutos). Se obtuvo una disolución azul oscura de litio en amoniaco líquido. Se añadieron 5,94 g (86,6 mmoles) de isopreno en porciones en el plazo de 10 minutos, mientras que la disolución se volvió blanca al final de la adición. La mezcla se agitó durante 25 minutos a -38 °C. Se añadieron 9,1 g (69,5 mmoles) de 2-metoxi-2-prop-2-iniloxi-butano (97,4 % según CG) con un embudo de goteo a la mezcla de reacción a -38 °C en el plazo de 25 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a -38 °C durante aproximadamente 1 hora. Se añadieron 14 g (128,5 mmoles) de bromoetano con un embudo de goteo a la mezcla de reacción en el plazo de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 1 hora. Se añadieron 100 ml de n-hexano a la mezcla de reacción y el amoniaco líquido se evaporó bajo presión normal en el plazo de 1 hora y 30 minutos. Se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción a 40 °C, y la mezcla se agitó hasta que se disolvió toda la sal. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con 127 ml de n-hexano. Las fases orgánicas se secaron sobre 0,5 g de sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida (40 °C, 60 mbar), y el producto en bruto (1-(1-metoxi-1-metil-propoxi)-pent-2-ino) se analizó por CG. Se obtuvieron 10,54 g de 1-(1-metoxi-1-metil-propoxi)-pent-2-ino en bruto con una pureza del 87,1 % (rendimiento del 77,6 % basado en 2-metoxi-2-prop-2-iniloxi-butano).

Ejemplo 5: Fabricación de 2-pentin-1-ol a partir de 1-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-pent-2-inoEjemplo 5.1: Uso de ácido p-toluenosulfónico como catalizador

Se diluyeron 5,0 g (25,7/24,387 mmoles) de 1-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-pent-2-ino (pureza: 80,4 % según CG) a 20 °C en 100 ml de n-hexano (calidad industrial). Se añadieron 20 mg de ácido para-toluenosulfónico monohidratado y 500 µl (27,8 mmoles) de agua desionizada con agitación a 22 °C a la disolución. La mezcla se mantuvo a 22 °C durante aproximadamente 1 hora y 45 minutos. Se añadieron 500 mg (4,7 mmoles) de carbonato sódico y la mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 5 minutos. El residuo de sal se separó mediante filtración. Finalmente, la disolución se concentró a presión reducida (40 °C, 50 mbar) y el producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvieron

2,23 g de 2-pentin-1-ol en bruto (pureza: 78,62 % según CG) (rendimiento 85,5 % basado en 1-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-pent-2-ino).

Ejemplo 5.2: Uso de disolución acuosa al 8 % en peso de H₂SO₄ como catalizador

5 Se diluyeron 5,0 g (25,7 mmoles) de 3 (80,4 % según CG) a 20 °C en 100 ml de n-hexano. Se añadieron 93 µl (0,1 mmoles) de ácido sulfúrico (8 % en peso/peso) y 440 µl (24,4 mmoles) de agua con agitación a 22 °C a la disolución. La mezcla se mantuvo a 22 °C durante aproximadamente 1 hora y 30 minutos. La disolución se neutralizó con 500 mg (4,7 mmoles) de carbonato sódico y el residuo de sal se separó mediante filtración. Finalmente, la disolución se concentró a presión reducida (40 °C, 50 mbar) y el producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvieron 2,26 g de 2-pentin-1-ol en bruto con una pureza del 81,2 % (rendimiento del 85,3 % basado en 1-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-pent-2-ino).

Ejemplo 5.3: Uso de Amberlyst 15 como catalizador

15 Se añadieron 25 mg de Amberlyst® 15 [Amberlyst 15 WET] bajo una atmósfera de argón a 22 °C a una mezcla de 7,5 g (45,6 mmoles) de 1-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-pent-2-ino (pureza: 95 % según CG) y 3,75 ml (208 mmoles) de agua desionizada. La mezcla se mantuvo con agitación a 22 °C durante aproximadamente 1 hora y 30 minutos. El catalizador se separó mediante filtración. Se extrajo 2-pentin-1-ol con una cantidad total de 60 ml de éter dietílico y la fase orgánica se secó sobre 5 g de sulfato de sodio anhidro. La disolución se concentró a presión reducida (40 °C, 50 mbar) y el producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvieron 3,85 g de 2-pentin-1-ol en bruto con una pureza del 95,0 % (rendimiento del 95,3 % basado en 1-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-pent-2-ino).

20 Ejemplo 5.4: Uso de disolución acuosa al 8 % en peso de H₂SO₄ como catalizador y el dímero 1-(1-metil-1-pent-2-iniloxi-etoxi)-pent-2-ino como material de partida adicional

25 Se añadieron 213 µl (0,2 mmoles) de disolución acuosa al 8 % en peso de ácido sulfúrico y 1169 µl (65 mmoles) de agua con agitación a 22 °C a 12,7 g (total 61,1 mmoles de 1-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-pent-2-ino) de una mezcla de 1-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-pent-2-ino (72,5 % según CG) y 1-(1-metil-1-pent-2-iniloxi-etoxi)-pent-2-ino (3,5 % según CG). La emulsión se mantuvo a 22 °C durante aproximadamente 1 hora y 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se purificó por destilación de balón a balón (P = 65 mbar / temperatura del horno 97-100 °C) y el producto final se analizó por CG. Se destilaron dos fracciones de 2-pentin-1-ol con una pureza del 99,7 % y 89,4 % (el rendimiento después de la destilación fue del 94,5 % basado en 1-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-pent-2-ino + 1-(1-metil-1-pent-2-iniloxi-etoxi)-pent-2-ino).

Ejemplo 5.5: Uso de disolución acuosa al 8 % en peso de H₂SO₄ como catalizador

30 Se añadieron 180 µl (0,16 mmoles) de disolución acuosa al 8 % en peso de ácido sulfúrico y 900 µl (50 mmoles) de agua con agitación a 22 °C a 10,8 g (59 mmoles) de 1-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-pent-2-ino. La emulsión se mantuvo a 22 °C durante aproximadamente 1 hora y 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se purificó por destilación de balón a balón (P = 65 mbar / temperatura del horno 97-100 °C) y el producto final se analizó por CG. Se destilaron dos fracciones de 2-pentin-1-ol con una pureza del 97,3 % y 89,5 % (el rendimiento después de la destilación fue del 89,8 % basado en 1-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-pent-2-ino).

Ejemplo 6: Fabricación de 2-pentin-1-ol a partir de 1-(1-metoxi-1-metil-propoxi)-pent-2-ino

Ejemplo 6.1: Uso de disolución acuosa al 8 % en peso de H₂SO₄ como catalizador

40 Se llenó un matraz de 3 bocas con 2,89 (16,7 mmoles) de 1-(1-metoxi-1-metil-propoxi)-pent-2-ino (98,6 % según CG), 60 µl (0,05 mmoles) de ácido sulfúrico (8 % en peso/peso) y 285 µl (15,8 mmoles) de agua. La disolución se agitó a 22 °C durante aproximadamente 1 hora y 30 minutos. La disolución se neutralizó con 500 mg (4,7 mmoles) de carbonato sódico y entonces se secó sobre 500 mg de sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración del residuo de sal, la mezcla se concentró a presión reducida (40 °C, 50 mbar) y el producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvieron 1,35 g de 2-pentin-1-ol en bruto con una pureza del 92,8 % (rendimiento del 89,0 % basado en 1-(1-metoxi-1-metil-propoxi)-pent-2-ino).

45 Ejemplo 6.2: Uso de disolución acuosa al 8 % en peso de H₂SO₄ como catalizador

50 Se llenó un matraz de 3 bocas con 2,89 (16,7 mmoles) de 1-(1-metoxi-1-metil-propoxi)-pent-2-ino, 60 µl (0,05 mmoles) de disolución acuosa al 8 % en peso de ácido sulfúrico y 285 µl (15,8 mmoles) de agua. La disolución se agitó a 22 °C durante aproximadamente 1 hora y 30 minutos. La disolución se neutralizó con 500 mg (4,7 mmoles) de carbonato sódico y entonces se secó sobre 500 mg de sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración del residuo de sal, la mezcla se concentró a presión reducida (40 °C, 50 mbar) y el producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvo 2-pentin-1-ol en bruto (1,35 g) con una pureza del 92,8 % (rendimiento del 89,0 % basado en 1-(1-metoxi-1-metil-propoxi)-pent-2-ino).

Ejemplos comparativosEjemplo comparativo A: Síntesis de 2-pentin-1-ol usando THP como grupo protectorA.1 Preparación de 2-prop-2-iniloxi-tetrahidropirano por uso de Amberlyst 15 como catalizador

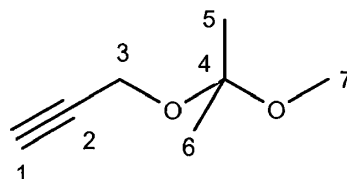
5 Se llenó un reactor con camisa refrigerado a 10 °C con 150 mg de Amberlyst 15. Se añadió una mezcla de 7,53 g (133 mmoles) de alcohol propargílico y 17,66 g de THP (199 mmoles) en el plazo de 45 minutos. La temperatura interna se mantuvo a 10 °C durante la adición de los reactantes. La mezcla de reacción se mantuvo a 10 °C durante aproximadamente 15 minutos. El catalizador se separó mediante filtración y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida (40 °C, 40 mbar) y el producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvo 2-prop-2-iniloxi-tetrahidropirano en bruto (20,89 g) con una pureza del 87,1 % (rendimiento del 97,6 % basado en alcohol propargílico).

A.2 Preparación de 2-pent-2-iniloxi-tetrahidro-pirano en amoniaco líquido, amida de litio preparada con isopreno

15 Se añadieron 0,89 g (127 mmoles) de litio granulado en el plazo de 5 minutos a 100 ml (4 moles) de amoniaco líquido a -38 °C. La mezcla se agitó hasta que no flotó más litio (después de aproximadamente 10 minutos). Se obtuvo una disolución azul oscura de litio en amoniaco líquido. Se añadió isopreno (5,94 g, 86 mmoles) en porciones en el plazo de 20 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a -38 °C durante aproximadamente 15 minutos. El final de la formación de amida de Li pudo reconocerse por la decoloración de la mezcla de reacción. Se añadieron 11,33 g (70 mmoles) de 2-prop-2-iniloxi-tetrahidropirano mediante un embudo de goteo a la mezcla de reacción a -38 °C en el plazo de 20 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a -38 °C durante aproximadamente 1 hora. Se añadió bromuro de etilo 14,0 g (126 mmoles) mediante un embudo de goteo a la mezcla de reacción en el plazo de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 1 hora. Se añadieron 100 ml de n-hexano a la mezcla de reacción y el amoniaco líquido se evaporó bajo presión normal en el plazo de 1,5 horas. Se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción a 22 °C, y la mezcla se agitó hasta que se disolvió toda la sal. La fase acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de n-hexano. La fase orgánica se secó sobre 5 g de sulfato de sodio anhidro. La disolución se concentró a presión reducida (40 °C, 60 mbar) y el producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvo 2-pent-2-iniloxi-tetrahidro-pirano en bruto (12,4 g) con una pureza del 90,1 % (rendimiento del 94,3 % basado en 2-prop-2-iniloxi-tetrahidropirano).

A.3 Preparación de 2-pentin-1-ol a partir de 2-pent-2-iniloxi-tetrahidro-pirano catalizado con disolución acuosa al 8 % en peso de H₂SO₄

30 Se añadieron 200 µl (0,2 mmoles) de disolución acuosa al 8 % en peso de ácido sulfúrico, 200 µl (11 mmoles) de agua y 20 ml (789 mmoles) de metanol con agitación a 22 °C a 1,0 g (5,4 mmoles) de 2-pent-2-iniloxi-tetrahidro-pirano. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo (temperatura: 65 °C) durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con 0,5 g de carbonato sódico. El metanol se evaporó a presión reducida (40 °C, 60 mbar). El residuo se diluyó en 100 ml de acetato de etilo y la mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración del residuo de sal, la disolución se evaporó a presión reducida (40 °C, 60 mbar) y el producto en bruto se analizó por CG. Se obtuvo 2-pentin-1-ol en bruto (0,5 g) con una pureza del 82,2 % (rendimiento del 91,3 % basado en 2-pent-2-iniloxi-tetrahidro-pirano).

Datos analíticos

40 IR (ATR, cm⁻¹): 3293 (w, -CCH), 2993, 2944 (m, -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH₂-), 2832 (w, -OCH₃), 2121 (w, -CCH), 1461 (m, -CH₂-), 1379 (s).

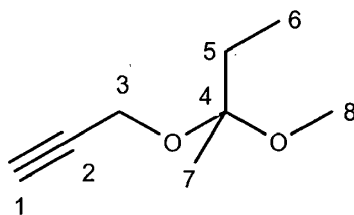
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 4,11 (d, J = 2,5 Hz, 2H, H3), 3,23 (s, 3H, H7), 2,39 (t, J = 2,5 Hz, 1H, H1), 1,38 (s, 6H, H5, H6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 100,9 (C4), 80,9 (C2), 73,1 (C1, ¹J_{C,H} = 243 Hz), 49,0 (C3), 48,8 (C7), 24,3 (C5, C6).

EM (EI) m/z (intensidad rel., %): 113 [M⁺ - CH₃, 15], 97 [M⁺ - OCH₃, 27], 73 [M⁺ - C(CH₃)₂(OCH₃), 55].

45 Microanálisis: calc. para C₇H₁₂O₂ (MW 128,17), C 65,60, H 9,44, O 24,97; hallado: C 64,82, H 9,08, O 25,81.

ES 2 606 282 T3



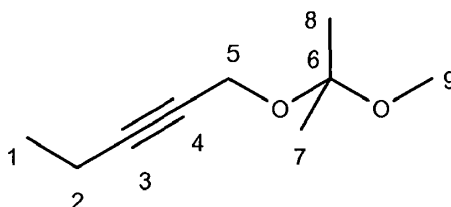
IR (ATR, cm^{-1}): 3294 (w, -CCH), 2975, 2945 (m, - CH_3 , - $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, - $\text{CH}_2\text{-}$), 2832 (w, - OCH_3), 2121 (w, -CCH), 1463 (m, - $\text{CH}_2\text{-}$), 1381 (s).

5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 4,10 - 3,96 (m, 2H, H3), 3,14 (s, 3H, H8), 2,31 (t, J = 2,5 Hz, 1H, H1), 1,63 - 1,55 (q, J = 7,4 Hz, 2H, H5), 1,22 (s, 3H, H7), 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H6).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 103,1 (C4), 80,9 (C2), 73,0 (C1, $^1J_{\text{C,H}}$ = 258 Hz), 48,6 (C3), 48,5 (C8), 29,4 (C5), 20,7 (C7), 8,5 (C6).

EM (EI) m/z (intensidad rel., %): 127 [M^+ - CH_3 , 9], 87 [M^+ - $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$, 91].

Microanálisis: calc. para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$ (MW 142,20), C 67,57, H 9,92, O 22,50; hallado: C 66,65, H 9,97, O 22,90.



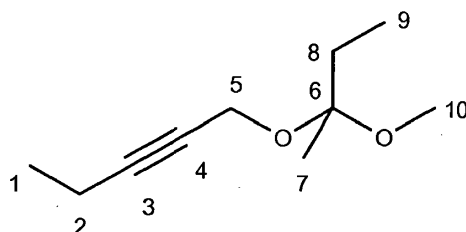
10 IR (ATR, cm^{-1}): 2990, 2940, 2880 (m, - CH_3 , - $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, - $\text{CH}_2\text{-}$), 2830 (w, - OCH_3), 2210 (w, -CCH), 1459 (m, - $\text{CH}_2\text{-}$), 1379 (s).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 4,09 (t, J = 2,1 Hz, 2H, H5), 3,23 (s, 3H, H9), 2,27-2,19 (m, 2H, H2), 1,37 (s, 6H, H7, H8), 1,14 (t, J = 7,4 Hz, 3H, H1).

15 RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 100,6 (C6), 87,0 (C3), 76,1 (C4), 49,5 (C5), 48,7 (C9), 24,4 (C7, C8), 13,7 (C1), 12,6 (C2).

EM (EI) m/z (intensidad rel., %): 141 [M^+ - CH_3 , 9], 125 [M^+ - OCH_3 , 7], 73 [M^+ - $\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OCH}_3)$, 65], 67 [M^+ - $\text{CH}_2\text{CCCH}_2\text{CH}_3$, 19].

Microanálisis: calc. para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$ (MW 156,23), C 69,19, H 10,32, O 20,48; hallado: C 68,53, H 10,20, O 21,18.



20 IR (ATR, cm^{-1}): 2976, 2941, 2883, 2832 (s, - CH_3 , - $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, - $\text{CH}_2\text{-}$), 2832 (w, - OCH_3), 2210 (w, -CCH), 1461 (m, - $\text{CH}_2\text{-}$), 1379 (s).

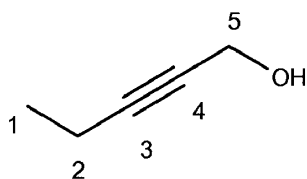
25 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 4,01 - 3,99 (q, J = 1,1, 2,1 Hz, 2H, H5), 3,14 (s, 3H, H10), 2,20 - 2,11 (m, 2H, H2), 1,63 - 1,55 (q, J = 7,5 Hz, 2H, H8), 1,22 (s, 3H, H7), 1,09 - 1,04 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H1), 0,86 - 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H9).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 101,9 (C3), 85,9 (C6), 75,1 (C4), 48,2 (C10), 47,4 (C5), 28,4 (C8), 19,8 (C7), 12,8 (C1), 11,6 (C2), 7,5 (C9).

EM (EI) m/z (intensidad rel., %): 155 [M^+ - CH_3 , 1], 141 [M^+ - CH_2CH_3 , 11], 87 [M^+ - $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$, 55], 67 [M^+ - $\text{CH}_2\text{CCCH}_2\text{CH}_3$, 34].

30 Microanálisis: calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2$ (MW 170,25), C 70,55, H 10,66, O 18,79; hallado: C 69,54, H 10,55, O 20,19.

ES 2 606 282 T3



IR (ATR, cm^{-1}): 3327 (s, OH), 2977, 2938, 2878 (s, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$), 2230 (w, $-\text{CCH}$), 1455 (s, $-\text{CH}_2-$), 1319 (s).

5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 4,25 (t, J = 2,1 Hz, 2H, H5), 2,28 - 2,18 (m, 2H, H2), 2,02 (s, 1H, OH), 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H1).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 87,8 (C3), 77,7 (C4), 51,3 (C5), 13,8 (C1), 12,4 (C2).

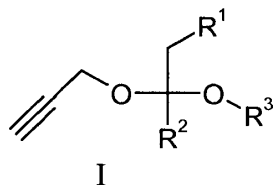
EM (EI) m/z (intensidad rel., %): 83 [M^+ - H, 27], 65 [M^+ - H_2O , 9], 55 [M^+ - CH_2CH_3 , 36], 39 [M^+ - CH_2CH_3 , -OH, 28].

Microanálisis: calc. para $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$ (MW 84,12), C 71,39, H 9,59, O 19,02; hallado: C 70,20, H 9,46, O 20,10.

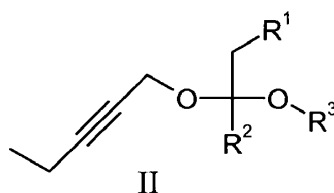
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la fabricación de 2-pentin-1-ol a partir de 2-propin-1-ol que comprende las siguientes etapas:

a) preparar un cetal de fórmula I a partir de 2-propin-1-ol en presencia de un catalizador de ácido;



5 b) hacer reaccionar el cetal de fórmula I con un haluro de alquilo seleccionado del grupo que consiste en cloruro de etilo, bromuro de etilo y yoduro de etilo dando el cetal de fórmula II en presencia de amoniaco y un compuesto de litio seleccionado del grupo que consiste en amida de litio, alquil-litio y aril-litio;



10 c) hacer reaccionar el cetal de fórmula II dando 2-pentin-1-ol en presencia de un catalizador de ácido y un disolvente prótico;

en las que R¹ es H o alquilo C₁₋₆ lineal, R² es alquilo C₁₋₆ lineal o alquilo C₃₋₆ ramificado y R³ es alquilo C₁₋₆ lineal.

2. El proceso según la reivindicación 1, en el que el catalizador de ácido usado en la etapa a) está seleccionado del grupo que consiste en ácidos de Brønsted y ácidos sólidos, y/o en el que el catalizador de ácido usado en la etapa c) está seleccionado del grupo que consiste en ácidos de Brønsted y ácidos sólidos.

15 3. El proceso según la reivindicación 2, en el que el catalizador de ácido tiene una pK_A ≤ 4, preferentemente en el que el catalizador de ácido tiene una pK_A ≤ 2,5.

4. El proceso según la reivindicación 2, en el que el ácido de Brønsted está seleccionado del grupo que consiste en p-TsOH, H₂SO₄ y H₃PO₄.

20 5. El proceso según la reivindicación 2, en el que el ácido sólido está seleccionado del grupo que consiste en ácidos de Brønsted sobre un soporte, intercambiadores catiónicos fuertes ácidos y polímeros que tienen grupos ácidos.

6. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la etapa a) se lleva a cabo en ausencia de un disolvente orgánico y/o en el que la etapa b) se lleva a cabo en ausencia de un disolvente orgánico.

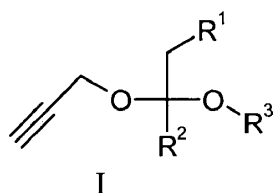
25 7. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 a 35 °C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 3 a 25 °C, más preferentemente a una temperatura en el intervalo de 5 a 20 °C.

8. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura y una presión de manera que el amoniaco sea líquido bajo las condiciones de reacción.

9. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la etapa c) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 a 50 °C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 5 a 30 °C.

30 10. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R¹ es H o metilo, y R² y R³ son metilo.

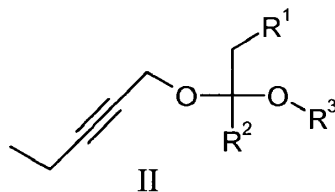
11. Un compuesto de fórmula I



en la que R^1 es H o alquilo C_{1-6} lineal, R^2 es alquilo C_{1-6} lineal o alquilo C_{3-6} ramificado y R^3 es alquilo C_{1-6} lineal; con la condición de que R^1 no sea H, cuando R^2 y R^3 son metilo.

12. El compuesto de fórmula I según la reivindicación 11, en el que $R^1 = R^2 = R^3 =$ metilo.

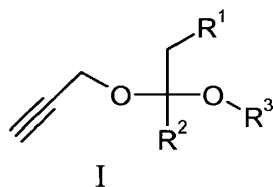
13. Un compuesto de fórmula II



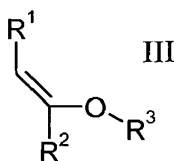
en la que R^1 es H o alquilo C_{1-6} lineal, R^2 es alquilo C_{1-6} lineal o alquilo C_{3-6} ramificado y R^3 es alquilo C_{1-6} lineal.

14. El compuesto de fórmula II según la reivindicación 13, en el que $R^1 =$ H o metilo y $R^2 = R^3 =$ metilo.

15. Un proceso para la fabricación de cetales de fórmula I,

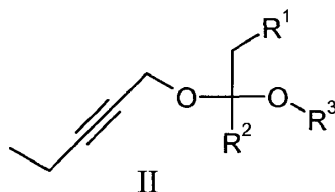


10 que comprende la etapa de hacer reaccionar 2-propin-1-ol con un compuesto de fórmula III en presencia de un catalizador de ácido

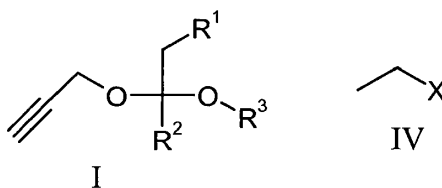


en las que R^1 es H o alquilo C_{1-6} lineal, R^2 es alquilo C_{1-6} lineal o alquilo C_{3-6} ramificado y R^3 es alquilo C_{1-6} lineal; y en el que este proceso se lleva a cabo en ausencia de un disolvente orgánico.

15 16. Un proceso para la fabricación de cetales de fórmula II,



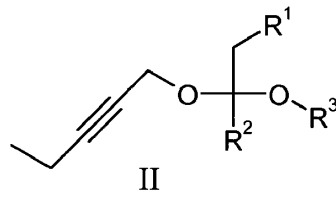
que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con un compuesto de fórmula IV en presencia de amoníaco y un compuesto de litio seleccionado del grupo que consiste en amida de litio, alquil-litio y aril-litio,



20 en las que R^1 es H o alquilo C_{1-6} lineal, R^2 es alquilo C_{1-6} lineal o alquilo C_{3-6} ramificado, R^3 es alquilo C_{1-6} lineal; y X es Cl, Br o I.

17. El proceso según la reivindicación 16, en el que X es Br.

25 18. Un proceso para la fabricación de 2-pentin-1-ol que comprende la etapa de escindir el grupo protector de hidroxilo del compuesto de fórmula II para obtener 2-pentin-1-ol usando un catalizador de ácido en un disolvente prótico,



en la que R¹ es H o alquilo C₁₋₆ lineal, R² es alquilo C₁₋₆ lineal o alquilo C₃₋₆ ramificado y R³ es alquilo C₁₋₆ lineal.

19. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en el que R¹ es H o metilo, y R² y R³ son metilo.

Fig. 1

