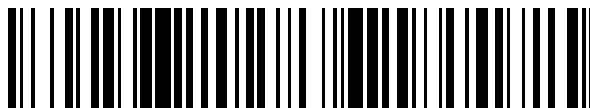


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 756**

21 Número de solicitud: 201531593

51 Int. Cl.:

C07D 295/037 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

05.11.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

10.05.2017

Fecha de concesión:

07.02.2018

45 Fecha de publicación de la concesión:

14.02.2018

73 Titular/es:

**JOFEMAR, S.A. (100.0%)
CTRA. MARCILLA KM 2
31350 PERALTA (Navarra) ES**

72 Inventor/es:

**GUINDULAIN BUSTO, Felix;
MORALES PALOMINO, Julian;
CABALLERO AMORES, Alvaro;
ARREBOLA HARO, Jose Carlos y
VARGAS CEBALLOS, Oscar**

74 Agente/Representante:

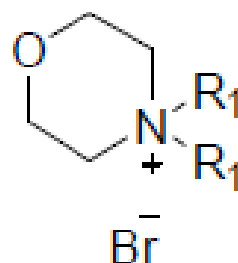
PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE BROMURO DE ALQUILMORFOLINIO**

57 Resumen:

Procedimiento de obtención de bromuro de alquilmorfolinio.

Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I, donde cada R_1 tiene el significado descrito en la descripción.



Fórmula I.

ES 2 611 756 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

Procedimiento de obtención de bromuro de alquilmorfolinio

DESCRIPCIÓN

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de bromuros de alquilmorfolinio, particularmente de bromuro de 4-propil-4-metilmorfolinio, a temperatura ambiente y a partir del bromuro de alquilo correspondiente y la 4-alquilmorfolina correspondiente.

10 **ESTADO DE LA TÉCNICA**

Los métodos de síntesis descritos para obtener bromuros de alquilmorfolinio implican principalmente la operación a temperaturas de 60 – 80 °C, temperaturas que están cercanas a los puntos de ebullición de los reactivos utilizados (bromuros de alquilo) y del disolvente empleado (acetona, acetonitrilo). La operación a estas temperaturas
15 conlleva un riesgo de seguridad, puesto que las mezclas de los vapores de bromuros de alquilo y oxígeno son explosivas.

Para evitar estos riesgos es necesario emplear una atmósfera inerte mediante la inyección continua de nitrógeno al sistema.

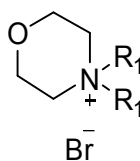
20

Por otro lado, la evaporación del aducto implica una disminución en el rendimiento, por lo que se hace necesaria la implementación de un sistema de reflujo acoplado al reactor.

25 Por tanto, sería deseable disponer de un método de preparación de bromuros de alquilmorfolinio, particularmente de 4-propil-4-metilmorfolinio, que permita trabajar a temperatura ambiente y sin la necesidad de operar bajo atmósfera inerte. Además, que permita obtener el producto con un buen rendimiento.

30 **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

Un aspecto de la invención se refiere al procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I:

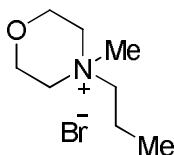


Fórmula I,

donde:

5 cada R₁ independientemente representa un grupo C₁₋₄alquilo, que comprende una etapa (i) de agitación de bromuro de C₁₋₄alquilo y 4- C₁₋₄alquilmorfolina a una temperatura de entre 20°C y 30 °C, y preferiblemente a una temperatura de 25 °C, .

En otra realización, la invención se refiere al procedimiento descrito anteriormente donde el compuesto de fórmula I se selecciona de un compuesto de fórmula II:



Fórmula II,

que comprende una etapa (i) de bromuro de n-propilo y 4-metilmorfolina de agitación a una temperatura de entre 20 °C y 30 °C, y preferiblemente a una temperatura de 25 °C.

En otra realización, la invención se refiere al procedimiento descrito en presencia de un disolvente, y preferiblemente en presencia de acetonitrilo.

En otra realización, la invención se refiere al procedimiento descrito anteriormente, que además comprende una etapa (ii) de cristalización caracterizada por que no hay agitación, se lleva a cabo a una temperatura de entre 20 °C y 30 °C, preferiblemente a una temperatura de 25 °C, y en un tiempo de entre 24 h y 120 h, preferiblemente en un tiempo de 72 h.

En otra realización la invención se refiere al procedimiento descrito anteriormente, que además comprende una etapa (iii) de secado a vacío, preferiblemente donde la etapa (iii) de secado a vacío se realiza para eliminar el disolvente, más preferiblemente donde la etapa (iii) de secado a vacío se lleva a cabo a una temperatura de entre 65 °C y 75 °C y en un tiempo que depende del volumen de disolvente a eliminar, aún más preferiblemente en un tiempo hasta que el volumen de disolvente a eliminar es inferior al 5%, y todavía más preferiblemente en un tiempo de dos horas.

En otra realización la invención se refiere al procedimiento descrito anteriormente que comprende:

- 5 (i) una etapa de agitación de bromuro de n-propilo y 4-metilmorfolina a una temperatura de entre 20 °C y 30 °C, y preferiblemente a una temperatura de 25 °C;
- (ii) una etapa de cristalización caracterizada por que no hay agitación, se lleva a cabo a una temperatura de entre 20 °C y 30 °C, preferiblemente a una temperatura de 25 °C, y en un tiempo de entre 24 h y 120 h, preferiblemente en un tiempo de 72 h; y
- 10 (iii) una etapa de secado a vacío, preferiblemente donde la etapa (iii) de secado a vacío se realiza para eliminar el disolvente, más preferiblemente donde la etapa (iii) de secado a vacío se lleva a cabo a una temperatura de entre 65 °C y 75 °C y en un tiempo que depende del volumen de disolvente a eliminar, aún más preferiblemente en un tiempo hasta que el volumen de disolvente a eliminar es inferior al 5%, y todavía más preferiblemente en un tiempo de dos horas.

15

Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de bromuro de alquilmorfolinio, preferiblemente del bromuro de N-propil-N-metilmorfolinio mediante el cual es posible obtener alto rendimiento del producto, a la vez que el coste energético y los riesgos de seguridad

20 son reducidos.

20

El bromuro de N-propil-N-metilmorfolinio obtenido por dicho procedimiento tiene su aplicación en la fabricación de baterías de flujo basadas en Br, por ejemplo, las baterías Zn-Br. En estos sistemas de almacenamiento de energía, el Bromuro de N-propil-N-metilmorfolinio actúa como agente complejante del Bromo gaseoso que se

25 forma durante la operación de carga de la batería.

25

Adicionalmente, por sus propiedades químicas este compuesto es considerado como "líquido iónico" a temperatura ambiente (RTILs) y puede ser empleado en los campos

30 de aplicación habituales de este tipo de especies, destacando como disolventes respetuosos del medio ambiente para la síntesis química, (bio) catálisis, tecnologías de separación y como disolventes/plantillas para preparación de nanomateriales.

30

En las definiciones anteriores, el término C₁₋₄alquilo, como grupo o parte de un grupo,

35 significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos

35

de C e incluye los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus
variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o
pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la
invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la
invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se
pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los
inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

En el método descrito se hace reaccionar 4-metilmorfolina (molécula base) con
bromuro de n-propilo (aducto) disueltos en acetonitrilo. La cantidad de molécula base
es tal que su concentración inicial es de 2,4 M y el aducto se agrega, generalmente,
en un 50 % de exceso.

Agitación: Una vez agregados todos los reactivos se pone en marcha la agitación,
mediante un agitador de palas a 300 rpm. La reacción no es exotérmica y tampoco
demanda calor por lo que el único consumo energético es el debido a la agitación.
Esta etapa, que tiene como objetivo poner en contacto íntimo la molécula base y el
aducto, se lleva a cabo generalmente durante 3 – 5 horas, como se muestra luego en
los ejemplos.

Cristalización: La mayor parte del producto se obtiene en la primera etapa; sin
embargo, la siguiente etapa, de cristalización, es esencial pues es cuando comienza
la etapa de nucleación y la sal precipita. La etapa de cristalización implica una
formación adicional de sal complejante. En esta etapa ni se agrega ni se extrae calor
del sistema y se realiza en ausencia de agitación. La cinética a baja temperatura de la
reacción es más lenta, por lo que la etapa de cristalización puede durar varios días,
como tiempo óptimo de cristalización se han propuesto 72 horas.

- Secado: Para la última etapa del método, el secado, como paso preliminar se elimina el líquido no reaccionado mediante vertido fuera del reactor. Sin embargo, fracciones residuales del líquido, principalmente Acetonitrilo, quedan ocluidos en los cristales del producto sólido. El sólido húmedo se seca en un horno de vacío a 70 °C durante dos horas o hasta que el contenido residual es inferior al 5%

Ejemplo 1.

Exceso de Bromuro de n-Propilo	0 %
Tiempo de Agitación	3 h
Tiempo de Cristalización	72 h
Rendimiento	52 %

Ejemplo 2.

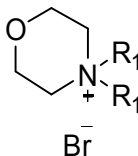
Exceso de Bromuro de n-Propilo	50 %
Tiempo de Agitación	5 h
Tiempo de Cristalización	72 h
Rendimiento	60 %

Ejemplo 3.

Exceso de Bromuro de n-Propilo	50 %
Tiempo de Agitación	3 h
Tiempo de Cristalización	72 h
Rendimiento	67 %

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I:

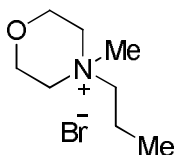


Fórmula I,

donde:

cada R_1 independientemente representa un grupo C_{1-4} alquilo, que comprende una etapa (i) de agitación de bromuro de C_{1-4} alquilo y 4- C_{1-4} alquilmorfolina a una temperatura de entre 20°C y 30 °C.

2.- El procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula I se selecciona de un compuesto de fórmula II:



Fórmula II

3.- El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde la etapa de agitación (i) se lleva a cabo a una temperatura de 25 °C.

4.- El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además comprende una etapa (ii) de cristalización caracterizada por que no hay agitación, se lleva a cabo a una temperatura de entre 20 °C y 30 °C, y en un tiempo de entre 24 h y 120 h.

5.- El procedimiento según la reivindicación 4, donde la etapa de cristalización (ii) se lleva a cabo a una temperatura de 25 °C.

6.- El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 5, donde la etapa de cristalización (ii) se lleva a cabo en un tiempo de 72 h.

7.- El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que además comprende una etapa (iii) de secado a vacío.



- ②① N.º solicitud: 201531593
②② Fecha de presentación de la solicitud: 05.11.2015
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07D295/037** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	O Russina et al, Journal of Molecular Liquids 2013, vol 187, pp 252-259. "Physico-chemical properties and nanoscale morphology in N-alkyl-N-methylmorpholinium dicyanamide room temperature ionic liquids", página 253	1-7
A	C Chiappe et al, Journal of Physical Chemistry B 2011, vol 115, pp 9653-0661. "Influence of structural variations in cationic and anionic moieties on the polarity of ionic liquids", ver información suplementaria	1-7
A	K Paduszynski et al, Journal Chemical Thermodynamics 2013, vol 60, pp 169-178. "Experimental and theoretical study on infinite dilution activity coefficients of various solutes in piperidinium ionic liquids", página 170	1-7

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
16.02.2017

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, ESPACENET

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 16.02.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-7	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-7	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	O Russina et al, Journal of Molecular Liquids 2013, vol 187, pp 252-259. "Physico-chemical properties and nanoscale morphology in N-alkyl-N-methylmorpholinium dicyanamide room temperatura ionic liquids", página 253	2013
D02	C Chiappe et al, Journal of Physical Chemistry B 2011, vol 115, pp 9653-0661. "Ingluence of structural variations in cationic and anionic moieties on the polarity of ionic liquids", ver información suplementaria	2011
D03	K Paduszynski et al, Journal Chemical Thermodynamics 2013, vol 60, pp 169-178. "Experimental and theoretical study on infinite dilution activity coefficients of various solutes in piperidinium ionic liquids", página 170	2013

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud reivindica un procedimiento de obtención de bromuro de 4-dialquilmorfolina, concretamente de bromuro de 4-metilpropilmorfolina (reivindicaciones 1 y 2) por reacción de bromuro de propilo con 4-metilmorfolina y posterior cristalización, el procedimiento se caracteriza porque la reacción transcurre a temperatura ambiente (reivindicaciones 3-7).

El documento D1 divulga, ver página 253 columna izquierda, apartado 2.1, la síntesis de bromuros de N-alquilmetilmorfolina (esquema 1), se hace reaccionar el bromuro de alquilo con N-metilmorfolina en acetonitrilo a una temperatura de 70°C.

El documento D2 divulga, ver información suplementaria, la misma reacción y se lleva a cabo a 70°C.

El documento D3 divulga, ver página 170 columna izquierda apartado 2.1, la síntesis del bromuro de pentilmetilpiperidina, reacción análoga a la de la solicitud, en acetonitrilo a 80°C.

En D1 además se señala que en el caso de bromuros de cadena alquílica corta, que tienen un punto de evaporación bajo, es necesario utilizar un exceso del bromuro para prevenir la evaporación debida a la temperatura de la reacción.

No se ha encontrado divulgada la reacción a temperatura 25-30°C, además se deduce que la reacción a menor temperatura, tal como se reivindica en la solicitud, representa un avance técnico en el proceso puesto que conlleva un ahorro de energía y de reactante, por otra parte un técnico en la materia utilizaría condiciones usuales en síntesis orgánica que suponen realizar la reacción a la temperatura de reflujo del disolvente, por lo que no sería obvio elegir temperatura ambiente como opción.

En conclusión, se considera que la invención es nueva e inventiva de acuerdo con los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.