

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 763**

51 Int. Cl.:

C07C 49/657 (2006.01)

C07C 11/28 (2006.01)

C07C 207/02 (2006.01)

C07C 211/00 (2006.01)

C07C 46/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2012 PCT/US2012/041823**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012 WO12173909**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2012 E 12799844 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2718254**

54 Título: **Síntesis de derivados de metanuro de 7-acetileno-quinona y su aplicación como retardadores de la polimerización vinílica**

30 Prioridad:

13.06.2011 US 201113158958

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

25.09.2017

73 Titular/es:

**NALCO COMPANY (100.0%)
1601 West Diehl Road
Naperville, IL 60563-1198, US**

72 Inventor/es:

MASERE, JONATHAN

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 633 763 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

Síntesis de derivados de metanuro de 7-acetileno-quinona y su aplicación como retardadores de la polimerización vinílica

5

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere al proceso y a los métodos de síntesis de metanuros de 7-acetileno-quinona y al uso de dichos metanuros de quinona para inhibir y retardar la polimerización de los monómeros vinílicos. Como se describe en la patente de EE.UU. n.º 7.651.635, los metanuros de quinona se usan para inhibir la polimerización de monómeros de vinilo aromáticos. Estos monómeros se polimerizan de forma no deseada en diversas etapas de su fabricación, procesamiento, manipulación, almacenamiento y uso. Los monómeros de vinilo aromáticos sufren la polimerización autoiniciada a temperaturas elevadas, incluso en ausencia de promotores de la polimerización. Por lo tanto, la polimerización térmica no deseada es particularmente problemática, en especial, durante el proceso de purificación de los monómeros de vinilo aromáticos y durante las condiciones de parada de emergencia. Una polimerización no deseada da lugar a la pérdida del producto, porque se consume el valioso producto monomérico final. Además, la polimerización reduce la eficiencia de producción a medida que el polímero se deposita en el equipo de proceso. Esta obstrucción del equipo de proceso puede requerir el apagado para poderse retirar físicamente el polímero no deseado.

20

Para reducir al mínimo el problema de la polimerización no deseada, se han desarrollado dos categorías de compuestos, en concreto, inhibidores y retardadores. Los inhibidores previenen eficazmente la polimerización mientras que el proceso de purificación del monómero está funcionando sin interrupciones. Siempre que el proceso se esté ejecutando de manera continua, los inhibidores se inyectan de manera continua en la torre de purificación junto con la corriente de alimentación. Por el contrario, cuando el proceso es estático, los inhibidores no se pueden añadir a la torre de purificación para que dichos inhibidores se consuman rápidamente. En casos de paradas de emergencia, cuando no se puede añadir más inhibidor, el inhibidor añadido previamente se consumirá y agotará rápidamente. Sin inhibidores, la polimerización no deseada se acelera rápidamente provocando así la obstrucción del equipo, el consumo no deseado del producto monomérico final, planteando un alto riesgo para la seguridad debido a las reacciones de polimerización exotérmicas incontroladas. Aunque no son tan eficaces como los inhibidores, los retardadores reducen las velocidades de polimerización. Durante las condiciones de parada de emergencia, los retardadores normalmente no se consumen tan rápidamente, por lo que mantienen una cantidad baja de polímero formado. Como resultado de ello, un retardador es más fiable que un inhibidor durante las condiciones de parada de emergencia.

35

Al principio, solo se usaban retardadores tales como azufre, dióxido de azufre y dinitrofenoles (DNP) (incluyendo 2,6-dinitrofenol, 2,4-dinitrocresol y 2-sec-butil-4,6-dinitrofenol (DNBP)) para prevenir las reacciones de polimerización no deseadas. Más tarde, se usaron dos clases de inhibidores, en concreto, las dialquilhidroxilaminas (incluyendo la hidroxipropilhidroxilamina (HPPHA)) y radicales libres de nitroxidos estables. Para sacar el máximo partido de los inhibidores y retardadores, y debido a cuestiones de seguridad en el caso de un mal funcionamiento de la planta, los inhibidores se suelen combinar con retardadores.

40

A pesar de su eficacia y bajo coste, los retardadores de DNP son altamente tóxicos. Otra desventaja igualmente importante es que estos compuestos liberan emisiones de NO_x durante la incineración. Por lo tanto, existe la necesidad urgente de reemplazar estos retardadores. Una clase de compuestos menos tóxicos y retardadores ambientalmente más benignos que pueden sustituir a los DNP comprende los metanuros de quinona. Los metanuros de quinona reducen la velocidad de formación de polímeros en condiciones estáticas y, a diferencia de los inhibidores, su reabastecimiento no es necesario. Los retardadores de metanuro de quinona no son muy económicos a menos que se usen en combinación con inhibidores.

50

En la patente de EE.UU. n.º 4.003.800, hay ejemplos de compuestos de metanuro de quinona. Sin embargo, estos compuestos de metanuro de 7-alkil-quinona no son lo suficientemente estables para un uso sostenido en entornos industriales, en especial, en el caso de la parada de emergencia. Las metanuros de quinona estables son más deseables. Se pueden encontrar otras aplicaciones de metanuros de quinona en las patentes de EE.UU. n.º 5.583.247 y 7.045.647. En las patentes de EE.UU. n.º 5.446.220 y 6.024.894, se desvelan ejemplos anteriores de combinaciones de inhibidor y retardador que usan DNP. Se encontró que estas combinaciones fueron más eficaces que los DNP solos.

55

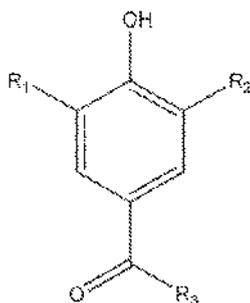
Como se enseña en las patentes de EE.UU. n.º 5.750.765, 5.670.692, 6.926.820 y 7.651.635, algunos metanuros de quinona han demostrado ser eficaces, y son una combinación de inhibidor-retardador no tóxica "verde" para su uso en la prevención de la polimerización prematura del estireno y otros monómeros de vinilo aromáticos. La solicitud de patente de EE.UU. publicada n.º 2009/0287013 discute la síntesis de uno de dichos metanuros de quinona, un método de fabricación que implica el uso de cianuro altamente tóxico que tiene que ser manejado con gran cuidado. Por lo tanto, hay una utilidad y un carácter novedoso claros en los métodos eficaces de síntesis de otros metanuros de quinona eficaces. Es igualmente importante la necesidad de retardadores que sean tan eficaces como el DNBP, pero tan seguros como los compuestos de metanuro de quinona de la técnica anterior.

65

Breve resumen de la invención

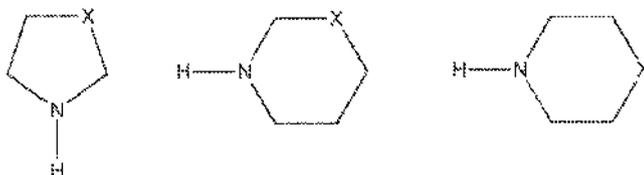
Al menos una realización de la invención se dirige a un método para la síntesis de metanuros de 7-acetileno-quinona. El método comprende las etapas de: a) realizar una reacción de condensación entre un 4-hidroxibenzaldehído 3,5-di-sustituido y una amina secundaria, formándose de este modo un compuesto intermedio de metanuro de quinona de amina secundaria; b) retirar el agua del compuesto intermedio de metanuro de quinona de amina secundaria en un disolvente de hidrocarburo alifático y también aromático de alto punto de ebullición por destilación azeotrópica a una temperatura de entre 100 y 160 °C; c) añadir el compuesto intermedio de metanuro de quinona de amina secundaria deshidratado a un medio orgánico que contenga un acetiluro metálico para formar un compuesto intermedio de base de Mannich; y d) añadir un agente de liberación al compuesto intermedio de base de Mannich, produciéndose un metanuro de 7-acetileno-quinona.

El 4-hidroxibenzaldehído 3,5-di-sustituido tiene la fórmula:



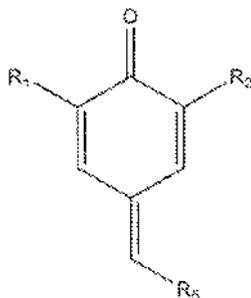
en la que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de alquilo C₄-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo y fenilalquilo C₇-C₁₅. Preferentemente, R₁ y R₂ son *terc*-butilo, *terc*-amilo, *terc*-octilo, ciclohexilo, α-metilbencilo o α,α-dimetilbencilo, siendo los más preferidos *terc*-butilo, *terc*-amilo o *terc*-octilo. R₃ es H.

La amina secundaria puede ser un grupo amino *N,N*-di-sustituido y, más concretamente, un grupo heterocíclico de 5 miembros y también un grupo heterocíclico de 6 miembros con las estructuras:



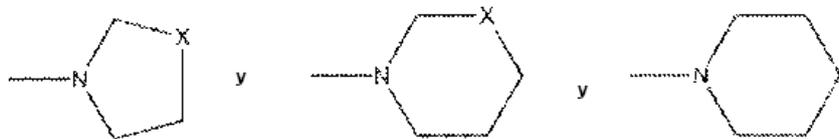
en las que X es CH₂, O, S, NR₄, estando R₄ seleccionado entre alquilo C₁-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo y fenilalquilo C₇-C₁₅. Más preferentemente, el grupo de amina secundaria heterocíclica en la reivindicación 1 es una amina en la que X es CH₂ y O. Lo más preferentemente, X es CH₂.

El compuesto intermedio de metanuro de quinona de amina secundaria puede ser una molécula de metanuro de 4-((amino *N,N*-di-sustituido)metileno)ciclohexa-2,5-dienona-quinona con la fórmula:



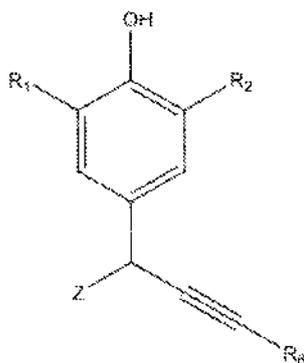
en la que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre alquilo C₄-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo y fenilalquilo C₇-C₁₅. Preferentemente, R₁ y R₂ son *terc*-butilo, *terc*-amilo, *terc*-octilo, ciclohexilo, α-metilbencilo o α,α-dimetilbencilo. Lo más preferentemente, R₁ y R₂ son *terc*-butilo, *terc*-amilo o *terc*-octilo.

La 4-((amino *N,N*-di-sustituido)metilen)ciclohexa-2,5-dienona puede tener R_5 que sea un grupo amino *N,N*-di-sustituido y, más concretamente, grupos heterocíclicos de 5 miembros y de 6 miembros con las estructuras:

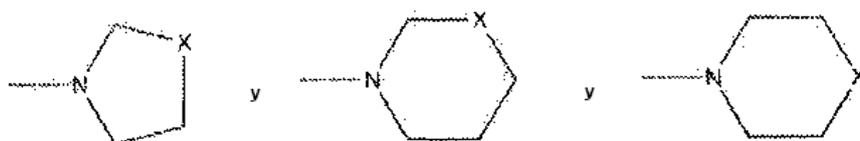


5 en las que X es CH_2 , O, S, NR_4 , estando R_4 seleccionado entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$, cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_{12}$, fenilo y fenilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{15}$. Más preferentemente, R_5 en la reivindicación 4 es un grupo heterocíclico de 5 miembros y también es un grupo heterocíclico de 6 miembros, en los que X es CH_2 y O. Lo más preferentemente, X es CH_2 .

10 El compuesto intermedio de base de Mannich puede tener la fórmula molecular:

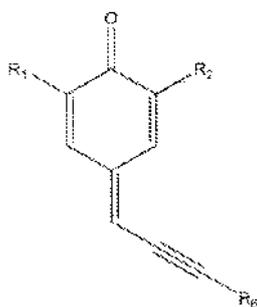


15 en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de alquilo $\text{C}_4\text{-C}_{18}$, cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_{12}$, fenilo y fenilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{15}$. En al menos una realización, R_1 y R_2 son *terc*-butilo, *terc*-amilo, *terc*-octilo, ciclohexilo, α -metilbencilo o α,α -dimetilbencilo, siendo los más preferidos *terc*-butilo, *terc*-amilo o *terc*-octilo. En al menos una realización, R_6 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$, cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_{12}$, fenilo, fenilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{15}$ y grupo fenilo sustituido -Ph-R_7 . Preferentemente R_7 es -COOH y -COOR_8 , en el que R_8 se selecciona independientemente de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$, cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_{12}$, fenilo y fenilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{15}$. Z puede ser un grupo de amino secundario *N,N*-di-sustituido y, más concretamente, puede ser un grupo heterocíclico de 5 miembros y de 6 miembros con las estructuras:



25 X puede ser CH_2 , O, S, NR_4 , y R_4 se selecciona de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$, cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_{12}$, fenilo y fenilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{15}$, y cualquier combinación de los mismos. Z puede ser un grupo heterocíclico de 5 miembros y/o un grupo heterocíclico de 6 miembros, en el que X es CH_2 y O. Más preferentemente, X en la reivindicación 9 es CH_2 . El agente de liberación puede ser un ácido. Más preferentemente, el agente de liberación es ácido *p*-toluenosulfónico.

30 Al menos una realización de la invención se dirige a un método de retardo de la polimerización de monómeros vinílicos en un líquido que comprende dichos monómeros y un compuesto de metanuro de quinona con la fórmula:

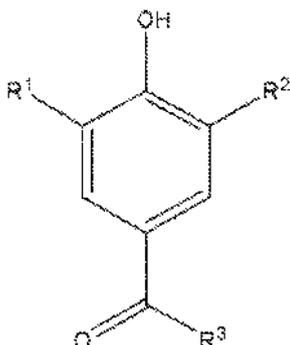


5 en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de alquilo C_4-C_{18} , cicloalquilo C_5-C_{12} , fenilo y fenilalquilo C_7-C_{15} . Más preferentemente, R_1 y R_2 son *terc*-butilo, *terc*-amilo, *terc*-octilo, ciclohexilo, α -metilbencilo o α,α -dimetilbencilo, siendo los más preferidos *terc*-butilo, *terc*-amilo o *terc*-octilo. R_6 puede ser H, alquilo C_1-C_{18} , cicloalquilo C_5-C_{12} , fenilo, fenilalquilo C_7-C_{15} y grupo fenilo sustituido -Ph- R_7 , en el que Ph es un grupo fenilo - C_6H_4 . R_7 es -COOH y -COOR₈, en el que R_8 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_{18} , cicloalquilo C_5-C_{12} , fenilo y fenilalquilo C_7-C_{15} . La cantidad de metanuro de quinona añadida al monómero puede variar de 1 a 10.000 partes por millón de dicho monómero.

10 **Descripción detallada de la invención**

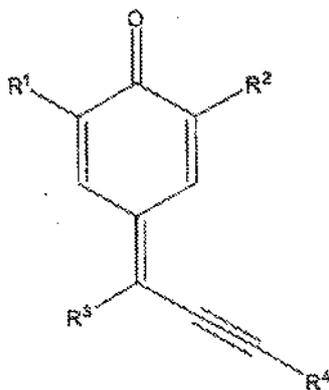
Para los fines de la presente solicitud, la definición de estos términos es la siguiente:

15 "4-hidroxibenzaldehído 3,5-di-sustituido" significa una molécula de acuerdo con la fórmula:



20 en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_4-C_{18} , cicloalquilo C_5-C_{12} , fenilo y fenilalquilo C_7-C_{15} y, preferentemente, R_1 y R_2 son *terc*-butilo, *terc*-amilo, *terc*-octilo, ciclohexilo, α -metilbencilo o α,α -dimetilbencilo, siendo los más preferidos *terc*-butilo, *terc*-amilo o *terc*-octilo. R_3 es H.

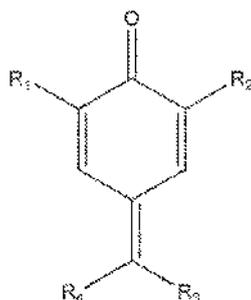
"Metanuro de 7-acetileno-quinona" significa una molécula de acuerdo con la fórmula:



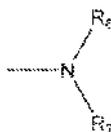
25 en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_4-C_{18} , cicloalquilo C_5-C_{12} , fenilo y fenilalquilo C_7-C_{15} y, preferentemente, R_1 y R_2 son *terc*-butilo, *terc*-amilo, *terc*-octilo, ciclohexilo, α -metilbencilo o α,α -dimetilbencilo,

siendo los más preferidos *terc*-butilo, *terc*-amilo o *terc*-octilo. R₃ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo y fenilalquilo C₇-C₁₅; lo más preferentemente R₃ es H, R₄ es H, alquilo C₁-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo, fenilalquilo C₇-C₁₅ y grupo fenilo sustituido -Ph-R₅, en el que Ph es un grupo fenilo -C₆H₄; y R₅ es -COOH y -COOR₆, en el que R₆ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo y fenilalquilo C₇-C₁₅.

“Producto intermedio de metanuro de 4-((amino di-sustituido)metilen)ciclohexa-2,5-dienona-quinona” significa una molécula con la siguiente fórmula estructural:



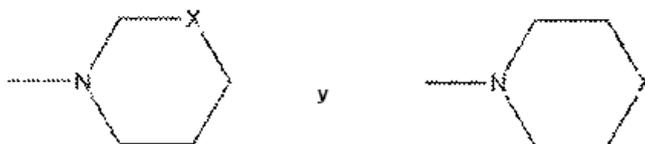
en la que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre alquilo C₄-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo y fenilalquilo C₇-C₁₅ y, preferentemente, R₁ y R₂ son *terc*-butilo, *terc*-amilo, *terc*-octilo, ciclohexilo, α-metilbencilo o α,α-dimetilbencilo, siendo los más preferidos *terc*-butilo, *terc*-amilo o *terc*-octilo; R₃ es un grupo dialquilamino con la siguiente estructura:



en la que R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo y fenilalquilo C₇-C₁₅; y/o R₃ también puede ser un grupo heterocíclico de 5 miembros con la siguiente estructura:

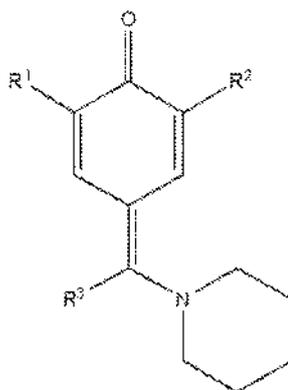


Además, R₃ también puede ser un grupo heterocíclico de 6 miembros con la siguiente estructura:



en la que X es CH₂, O, S, NR₈, siendo R₈ seleccionado de alquilo C₁-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo y fenilalquilo C₇-C₁₅, más preferentemente, R₃ es un grupo heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros en el que X es CH₂ y O. Lo más preferentemente, X es CH₂. Preferentemente, R₃ es un grupo heterocíclico de 6 miembros, es decir, piperidinilo. R₄ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo y fenilalquilo C₇-C₁₅; lo más preferentemente, R₄ es H, preferentemente, el compuesto intermedio de 4-((amino di-sustituido)metilen)ciclohexa-2,5-dienona es derivado de metanuro de 7-piperidinil-quinona.

“Metanuro de 7-piperidinil-quinona” significa una molécula de acuerdo con la fórmula:



5 en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de alquilo C_4 - C_{18} , cicloalquilo C_5 - C_{12} , fenilo y fenilalquilo C_7 - C_{15} y, preferentemente, R_1 y R_2 son *terc*-butilo, *terc*-amilo, *terc*-octilo, ciclohexilo, α -metilbencilo o α,α -dimetilbencilo, siendo los más preferidos *terc*-butilo, *terc*-amilo o *terc*-octilo. R_3 se selecciona independientemente de H, alquilo C_1 - C_{18} , cicloalquilo C_5 - C_{12} , fenilo y fenilalquilo C_7 - C_{15} ; lo más preferentemente, R_3 es H.

10 "Alcoxi" significa un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento, unido a la fracción molecular precursora a través de un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.

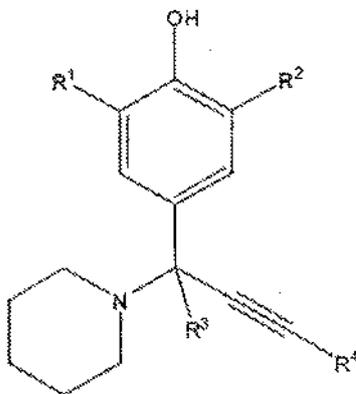
15 "Alquilo" significa un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada mediante la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. Los grupos alquilo representativos incluyen metilo, etilo, *n*- e *iso*-propilo, *n*-, *sec*-, *iso*- y *terc*-butilo, *n*-octilo y similares.

"Cicloalquilo" significa un grupo derivado de un compuesto de anillo carbocíclico saturado monocíclico o bicíclico mediante la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. Los cicloalquilo representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]heptanilo y similares.

20 "Tiempo de inducción" significa el período de tiempo en el que, en un sistema cerrado ideal, una composición de materia impide suficientemente la formación de un determinado polímero durante una reacción dada.

25 "Inhibidor" significa una composición de materia que inhibe la formación del polímero particular durante un tiempo de inducción, pero también después de que haya transcurrido el tiempo de inducción, la formación del polímero en particular se produce esencialmente a la misma velocidad que se formaría en ausencia de la composición de materia.

30 "Compuesto intermedio de base de Mannich" significa el producto de reacción de Mannich formado haciendo reaccionar adecuadamente una sal de acetiluro metálico con el compuesto intermedio de metanuro de 7-piperidinil-quinona preferido, teniendo el compuesto intermedio de base de Mannich una fórmula molecular de:



35 en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de alquilo C_4 - C_{18} , cicloalquilo C_5 - C_{12} , fenilo y fenilalquilo C_7 - C_{15} y, preferentemente, R_1 y R_2 son *terc*-butilo, *terc*-amilo, *terc*-octilo, ciclohexilo, α -metilbencilo o α,α -dimetilbencilo, siendo los más preferidos *terc*-butilo, *terc*-amilo o *terc*-octilo; y R_3 se selecciona independientemente de H, alquilo C_1 - C_{18} , cicloalquilo C_5 - C_{12} , fenilo y fenilalquilo C_7 - C_{15} . Preferentemente, R_3 es H; y R_4 es H, alquilo C_1 - C_{18} , cicloalquilo C_5 - C_{12} , fenilo, fenilalquilo C_7 - C_{15} y grupo fenilo sustituido -Ph- R_5 y; R_5 es -COOH y -COOR₆, en el que R_6

se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo y fenilalquilo C₇-C₁₅.

“Fenilo” significa un grupo carbocíclico, aromático, de fórmula C₆H₅, en la que uno o más de los átomos de H pueden estar reemplazados por un grupo alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno o haloalquilo C₁-C₄.

“Fenilalquilo” significa un grupo fenilo como se define en el presente documento, unido a la fracción molecular precursora a través de un grupo alquileo. Los grupos fenilalquilo representativos incluyen fenilmetilo, feniletilo, fenilpropilo y similares.

“Agente de liberación” significa una composición química que proporciona el metanuro de 7-acetileno-quinona al ponerla en contacto con la base de Mannich.

“Retardador” significa una composición de materia que no tiene un tiempo de inducción, sino que, una vez añadida a la reacción dada, la composición de materia reduce la velocidad de polimerización con respecto a la velocidad a la que se habría formado el polímero no deseado en ausencia de la composición de materia.

En caso de que las definiciones anteriores o una descripción expuesta en otra parte de la presente solicitud sea incompatible con un significado (explícito o implícito) que se use comúnmente, que aparezca en un diccionario o que esté expuesto en una fuente incorporada por referencia en la presente solicitud, se entiende que los términos de la solicitud y de las reivindicaciones en particular se interpretarán de acuerdo con la definición o la descripción de la presente solicitud, y no de acuerdo con la definición común, la definición del diccionario o la definición que se haya incorporado por referencia. A la luz de lo anterior, en el caso de que un término solo pueda entenderse si se interpreta según un diccionario, si el término está definido por la “*Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*”, 5ª edición, (2005), (publicada por Wiley, John & Sons, Inc.), dicha definición será la que rijan cómo se definirá el término en las reivindicaciones.

En al menos una realización, se sintetiza un metanuro de 7-acetileno-quinona de acuerdo con el siguiente método. Se somete un 4-hidroxibenzaldehído sustituido (tal como, por ejemplo, 3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxibenzaldehído) a una reacción de condensación con una amina secundaria (tal como, por ejemplo, piperidina), como se enseña en las patentes de EE.UU. n.º 5.670.692 y 5.750.765. La reacción de condensación produce un compuesto intermedio de metanuro de quinona de amina secundaria tal como metanuro de 7-piperidinil-quinona. Se retira el agua (azeotrópicamente o de otro modo) del compuesto intermedio de metanuro de quinona de amina secundaria, y, a continuación, se añade el compuesto intermedio a un medio orgánico que contenga un acetiluro metálico, seguido de un tratamiento ácido acuoso. Esto convierte el compuesto intermedio de metanuro de quinona de amina secundaria en un compuesto intermedio de base de Mannich. Se añade un agente de liberación al compuesto intermedio de base de Mannich que produce un metanuro de 7-acetileno-quinona.

El uso de compuestos intermedios de base de Mannich de metanuros de quinona se mencionó en las patentes de EE.UU. n.º 5.670.692 y 5.750.765. En este caso, sin embargo, se hace reaccionar el compuesto intermedio de base de Mannich con cianohidrina de acetona altamente tóxica durante la síntesis de metanuro de 7-ciano-quinona. Dicho método implica la deshidratación de 3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxibenzaldehído antes de la adición de la amina secundaria. En al menos una realización, la invención excluye esta etapa de deshidratación.

En al menos una realización, la reacción de condensación se produce en presencia de un disolvente de alcano, preferentemente, *n*-heptano. En al menos una realización, el medio orgánico es un disolvente aromático, preferentemente tolueno, etilbenceno o xilenos. En al menos una realización, el compuesto intermedio de metanuro de quinona de amina secundaria se añade a una cantidad equimolar de acetiluro metálico. En al menos una realización, el agente de liberación es ácido *p*-toluenosulfónico. En al menos una realización, el agente de liberación está dentro del disolvente de tolueno. En al menos una realización, al menos una de las etapas se realiza a una temperatura de entre 100 y 160 °C.

En al menos una realización, el metanuro de 7-acetileno-quinona funciona como retardador durante las condiciones de parada. En al menos una realización, el metanuro de 7-acetileno-quinona funciona como un inhibidor durante la destilación continua de los monómeros. En al menos una realización, este inhibidor inhibe la polimerización de monómeros de vinilo aromáticos tales como monómeros de estireno. En al menos una realización, este inhibidor inhibe la polimerización de monómeros de vinilo aromáticos, por ejemplo, monómeros de estireno durante la destilación.

Aunque la invención no es el único método de síntesis de metanuro de 7-acetileno-quinona, es muy superior a los métodos de la técnica anterior. Los métodos de la técnica anterior descritos en la patente de EE.UU. n.º 6.046.220 son métodos de síntesis más complejos y más caros. Los métodos implican el uso de cloruro de 2-trimetilsililetóximetilo como agente de protección para el grupo hidroxilo del 3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxibenzaldehído. El agente protector cloruro de 2-trimetilsilietóximetilo es muy costoso. En una etapa posterior, se produce un trimetilsililacetiluro de litio nucleófilo mediante la puesta en contacto de trimetilsililacetileno con *n*-butil-litio. El reactivo de *n*-butil-litio requiere un manejo cuidadoso, porque es explosivo si se expone a la humedad, al dióxido de carbono o al oxígeno. Por lo tanto, la reacción tiene que llevarse a cabo a -78 °C. En otra etapa adicional, el agente de

liberación ácido trifluoroacético tiene que ponerse en contacto con el penúltimo producto a -78 °C para producir el producto final.

5 Aunque las patentes de EE.UU. n.º 5.750.765, 5.670.692, 6.926.820 y 7.651.635 describen el uso de metanuros de quinona como retardadores, no describen el uso de compuestos de metanuro de 7-acetieno-quinona. Además, no predicen los efectos inesperadamente superiores de estos metanuros de quinona en comparación con otros metanuros de quinona.

10 Con fines ilustrativos, a continuación, se dará, a modo de ejemplo y sin limitación, un ejemplo de producción de un prototipo de compuestos de metanuro de 7-acetieno-quinona de acuerdo con la invención, así como la determinación de la eficacia retardadora del prototipo.

EJEMPLO 1

15 **Síntesis de 2,6-di-*terc*-butil-4-(3-fenilprop-2-iniliden)ciclohexa-2,5-dienona (metanuro de 7-fenilacetileno-quinona (7-Phace-QM))**

(a) 2,6-di-*terc*-butil-4-(piperidin-1-ilmetilén)ciclohexa-2,5-dienona

20 En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml dotado con una trampa de Dean-Stark, un condensador, una barra de agitación magnética y un tapón, se añadieron los siguientes reactivos: 24,3 g (100 mmol) de 3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxibenzaldehído y 150 ml de *n*-heptano. A continuación, se montó en el matraz un embudo de goteo cargado con 21,7 ml (200 mmol) de piperidina.

25 Se usó un bloque calefactor para calentar la suspensión en *n*-heptano de 3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxibenzaldehído a 140 °C. Se calentó la suspensión durante 30 minutos. Al matraz, se añadió piperidina gota a gota. Se retiraron aproximadamente 2 ml de agua, el subproducto de la reacción de condensación, mediante destilación azeotrópica, usando una trampa de Dean-Stark.

30 En experimentos adicionales, se omitió la deshidratación inicial del 3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxibenzaldehído antes de la adición de la piperidina. En su lugar, se añadió piperidina al matraz tan pronto como la temperatura del baño de calentamiento alcanzó los 140 °C.

35 En el transcurso de los 30 minutos posteriores a la adición completa de la piperidina, se detuvo la liberación del agua, y la mezcla de reacción se volvió de color verde oliva intenso. Se transfirió la solución caliente cuidadosamente a un vaso de precipitados y se dejó enfriar. Se formaron cristales a medida que la solución se enfriaba. Se usó filtración al vacío para recuperar el producto sólido de 2,6-di-*terc*-butil-4-(piperidin-1-ilmetilén)ciclohexa-2,5-dienona de color verde oliva. Para retirar el exceso de piperidina, se lavó el producto dos veces con *n*-heptano y luego se colocó en un matraz de fondo redondo de tres bocas para un uso inmediato.

40

(b) 2,6-di-*terc*-butil-4-(3-fenil-1-(piperidin-1-il)prop-2-inil)fenol

45 Se preparó fenilacetiluro de sodio de la siguiente manera; se cargó un matraz de tres bocas de 1 l, dotado de un condensador, un tapón y un agitador magnético, con 13,5 ml (120 mmol) de fenilacetileno y 100 ml de tolueno. Se añadieron trozos de metal de sodio recién cortados al matraz, y se calentó el contenido hasta 140 °C bajo reflujo. Se usó un bloque calefactor. Una vez consumido todo el sodio, se formó una suspensión de color beige. En un método alternativo, se usó bromuro de etilmagnesio, un reactivo de Grignard, en lugar del metal de sodio. En otro método más, se usó hidruro de sodio. La suspensión se enfrió hasta 25 °C.

50

55 Al matraz que contenía la suspensión en tolueno de 2,6-di-*terc*-butil-4-(piperidin-1-ilmetilén)ciclohexa-2,5-dienona recién preparada, se transfirió la suspensión de fenilacetiluro de sodio mientras se agitaba vigorosamente el contenido del matraz. Se observó una ligera efervescencia y, en diez minutos, se formó una solución de color rojo vino. Se calentó la mezcla de reacción hasta 120 °C a reflujo. Tras calentar la mezcla durante 30 minutos, se transfirió la solución a un vaso de precipitados que contenía una mezcla de agua y hielo picado. Se transfirió el contenido a un embudo de separación. Se escurrió la capa acuosa, y se obtuvo la base de Mannich, 2,6-di-*terc*-butil-4-(3-fenil-1-(piperidin-1-il)prop-2-inil)fenol en la fase orgánica.

(c) 2,6-di-*terc*-butil-4-(3-fenilprop-2-iniliden)ciclohexa-2,5-dienona (7-Phace-QM)

60

65 Se transfirió la capa orgánica que contenía la base de Mannich 2,6-di-*terc*-butil-4-(3-fenil-1-(piperidin-1-il)prop-2-inil)fenol a un matraz de tres bocas de 1 l equipado con un tapón, una barra de agitación magnética, un embudo de goteo y un condensador. Se colocó el matraz sobre un bloque calefactor. Se calentó el contenido a reflujo a 120 °C, mientras se añadía gota a gota una solución acuosa de 20,2 g (1,07 mmol) de ácido *p*-toluenosulfónico. Después de una hora, se completó la adición de ácido *p*-tolueno-sulfónico. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente.

Se usó un embudo de separación para recuperar la capa orgánica. Se lavó la capa acuosa con tolueno y se combinaron las capas orgánicas. A la capa orgánica recuperada, se añadió sulfato de magnesio anhidro seguido de filtración. Se recogió la materia filtrada y se retiró el disolvente al vacío. 7-Phace-QM se obtuvo en forma de un sólido marrón.

5 Se sometió una solución del producto 7-Phace-QM a análisis de CG-EM. En el espectro de masas, hubo un ión precursor con relación m/z de 318, que está en conformidad con el peso molecular de 2,6-di-*terc*-butil-4-(3-fenilprop-2-iniliden)ciclohexa-2,5-dienona, 7-Phace-QM, el prototipo de metanuro de acetileno-quinona.

10 **(d) Síntesis de un solo recipiente de 2,6-di-*terc*-butil-4-(3-fenilprop-2-iniliden)ciclohexa-2,5-dienona (7-Phace-QM)**

15 Se añadieron, a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 litro dotado de una trampa de Dean-Stark, un condensador, una barra de agitación magnética y un tapón, 24,3 g (100 mmol) de 3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxibenzaldehído y 150 ml de *n*-heptano. A continuación se instaló en el matraz un embudo de goteo que contenía 21,7 ml (200 mmol) de piperidina.

20 Se usó un bloque calefactor para calentar la suspensión en *n*-heptano de 3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxibenzaldehído a 140 °C mientras se añadió piperidina al matraz gota a gota. Se calentó la suspensión durante 30 minutos. Se retiraron aproximadamente 2 ml de agua, el subproducto de la reacción de condensación, mediante destilación azeotrópica, usando una trampa de Dean-Stark. Tras la eliminación del agua, se separaron por destilación 100 ml de *n*-heptano. Se añadió tolueno (100 ml) al matraz. A continuación, se añadió al matraz una suspensión de fenilacetiluro de sodio (100 mmol), preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (b). Se agitó la mezcla bajo reflujo hasta que se formó una suspensión de color oscuro.

25 Se redujo la temperatura hasta 120 °C. Para efectuar la etapa tratamiento ácido y la etapa de liberación de piperidina consecutivamente en el mismo recipiente, se añadió gota a gota al matraz una solución acuosa de 200 mmol de ácido *p*-toluenosulfónico, produciendo una solución de color rojo vino. A continuación, se enfrió la solución hasta 25 °C y se transfirió a un embudo de separación. Se separó la capa acuosa y se obtuvo la solución orgánica que contenía 7-Phace-QM.

30 **(e) Síntesis en un solo recipiente de 2,6-di-*terc*-butil-4-(3-fenilprop-2-iniliden)ciclohexa-2,5-dienona (7-Phace-QM) usando pirrolidina como amina secundaria**

35 En lugar de la piperidina, se usó pirrolidina con 3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxibenzaldehído para sintetizar el siguiente compuesto intermedio de metanuro 7-pirrolidinil-quinona siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 (d). El resto del procedimiento de un solo recipiente para la obtención de 7-Phace-QM es como se detalla en el Ejemplo 1 (d).

40 **EJEMPLO 2**

45 Se realizó una comparación de los resultados entre una muestra de un retardador de la técnica anterior, metanuro de 7-fenil-quinona, y una muestra del retardador de la invención, metanuro de 7-fenilacetileno-quinona. Se añadió una muestra de cada retardador a una dosis de 100 ppm con respecto al peso del monómero. Se dispuso cada una de las muestras de retardadores en un reactor de tanque agitado de manera continua que simula el cambiador de calor de una torre de destilación propensa a la obstrucción por polimerización durante una parada. Se calentó cada muestra hasta 120 °C y se sometió a un tiempo de residencia de 0,5 horas. La muestra de la técnica anterior produjo 6.429 ppm de polímero no deseado, mientras que el retardador de la invención solo tenía 4.236 ppm de polímero no deseado. Esto demuestra que el retardador de la invención tiene un rendimiento superior en comparación con el retardador de la técnica anterior.

50 En comparación con DNBP, se sabe que los metanuros de 7-acetileno-quinona son menos tóxicos. Los retardadores de la invención no solo son más seguros, sino que también pertenecen a una clase de compuestos con una historia de uso como fármacos orales y subcutáneos. Frente a otros metanuros de quinona, los metanuros de 7-acetileno-quinona requieren menos material de partida tóxico durante el proceso de fabricación, además de la seguridad como productos.

55 Se entiende que todos los intervalos y parámetros desvelados en el presente documento abarcan todas y cada una de las subunidades que se encuentran en los mismos, y cada número entre los extremos. Por ejemplo, se ha de considerar que un intervalo de "1 a 10" incluye todos y cada uno de los subintervalos que hay entre (e incluyendo) el valor mínimo de 1 y el valor máximo de 10; es decir, todos los subintervalos que comienzan con un valor mínimo de 1 o más, (por ejemplo, de 1 a 6,1), y que acaban con un valor máximo de 10 o menos, (por ejemplo, de 2,3 a 9,4, de 3 a 8, de 4 a 7) y, finalmente, a cada número 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 contenido dentro del intervalo.

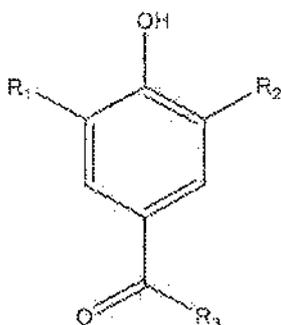
60

REIVINDICACIONES

1. Un método para la síntesis de metanuros de 7-acetileno-quinona, comprendiendo el método las etapas de:

- 5 a) realizar una reacción de condensación entre un 4-hidroxibenzaldehído 3,5-di-sustituido y una amina secundaria, formándose de este modo un compuesto intermedio de metanuro de quinona de amina secundaria;
 b) retirar el agua del compuesto intermedio de metanuro de quinona de amina secundaria en un disolvente de hidrocarburo alifático y también aromático de alto punto de ebullición por destilación azeotrópica a una temperatura de entre 100 y 160 °C;
 10 c) añadir el compuesto intermedio de metanuro de quinona de amina secundaria deshidratado a un medio orgánico que contiene un acetiluro metálico para formar un compuesto intermedio de base de Mannich, y
 d) añadir un agente de liberación al compuesto intermedio de base de Mannich, para proporcionar un metanuro de 7-acetileno-quinona,
 en el que el 4-hidroxibenzaldehído 3,5-di-sustituido tiene la siguiente fórmula:

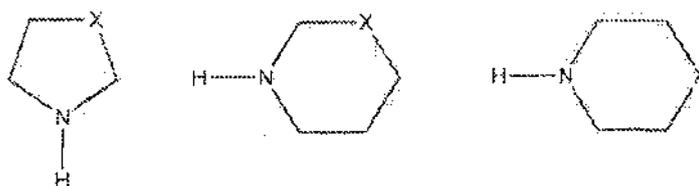
15



en la que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de alquilo C₄-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo y fenilalquilo C₇-C₁₅; R₃ es H.

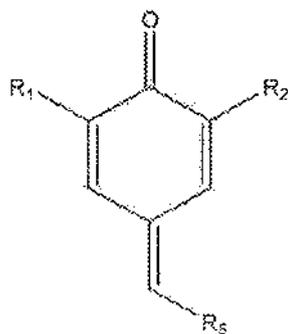
- 20 2. El método de la reivindicación 1, en el que R₁ y R₂ son *terc*-butilo, *terc*-amilo, *terc*-octilo, ciclohexilo, α-metilbencilo o α,α-dimetilbencilo, siendo los más preferidos *terc*-butilo, *terc*-amilo o *terc*-octilo.

- 25 3. El método de la reivindicación 1, en el que la amina secundaria es un grupo amino *N,N*-di-sustituido y, más concretamente al menos uno de los grupos que consiste en un grupo heterocíclico de 5 miembros y/o un grupo heterocíclico de 6 miembros con las siguientes estructuras, respectivamente:

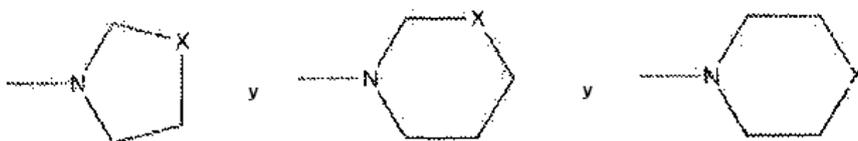


- 30 y cualquier combinación de los mismos, donde X es CH₂, O, S, NR₄; R₄ es uno seleccionado de alquilo C₁-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo y fenilalquilo C₇-C₁₅, y cualquier combinación de los mismos, y el grupo de amina secundaria heterocíclico es una amina en la que X es CH₂ y O.

- 35 4. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto intermedio de metanuro de quinona de amina secundaria es una molécula de metanuro de 4-((amino *N,N*-di-sustituido)metileno)ciclohexa-2,5-dienona-quinona con la siguiente fórmula estructural:



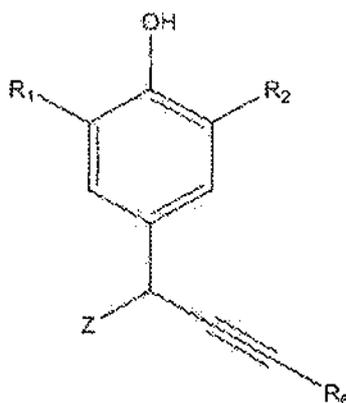
5 en la que R₁ y R₂ son un elemento seleccionado de la lista de alquilo C₄-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo, fenilalquilo C₇-C₁₅, y cualquier combinación de los mismos, y R₅ es un grupo amino *N,N*-di-sustituido, un grupo heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros con las siguientes estructuras:



10 y cualquier combinación de los mismos, donde X es CH₂, O, S, NR₄; R₄ es uno seleccionado de alquilo C₁-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo, fenilalquilo C₇-C₁₅, y cualquier combinación de los mismos, y R₅ es un grupo heterocíclico de 5 miembros y/o un grupo heterocíclico de 6 miembros, en el que X es CH₂ y O.

15 5. El método de la reivindicación 4, en el que R₁ y R₂ son *terc*-butilo, *terc*-amilo, *terc*-octilo, ciclohexilo, α -metilbencilo o α,α -dimetilbencilo.

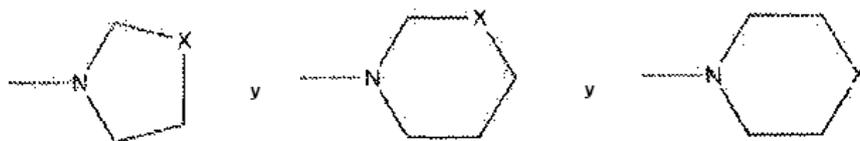
6. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto intermedio de base de Mannich tiene la siguiente fórmula molecular:



20 en la que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de alquilo C₄-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo, fenilalquilo C₇-C₁₅, y cualquier combinación de los mismos, y R₆ se selecciona de H, alquilo C₁-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo, fenilalquilo C₇-C₁₅, grupo fenilo sustituido, grupo -Ph-R₇, y cualquier combinación de los mismos, y R₇ es -COOH y -COOR₈, en los que R₈ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo y fenilalquilo C₇-C₁₅.

7. El método de la reivindicación 6, en el que R₁ y R₂ se seleccionan de *terc*-butilo, *terc*-amilo, *terc*-octilo, ciclohexilo, α -metilbencilo, α,α -dimetilbencilo, y cualquier combinación de los mismos.

30 8. El método de la reivindicación 6, en el que Z es un grupo amino secundario *N,N*-di-sustituido y/o un grupo heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros con las siguientes estructuras:

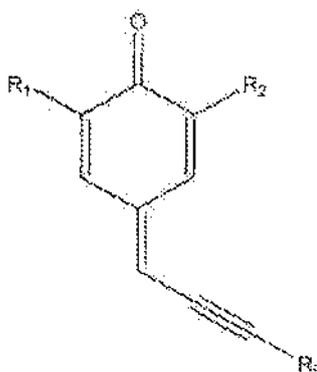


y cualquier combinación de los mismos, donde X es CH₂, O, S, NR₄ y cualquier combinación de los mismos, y R₄ se selecciona de alquilo C₁-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo, fenilalquilo C₇-C₁₅ y cualquier combinación de los mismos.

5 9. El método de la reivindicación 8, en el que Z se selecciona del grupo que consiste en un grupo heterocíclico de 5 miembros y un grupo heterocíclico de 6 miembros, en el que X es CH₂ y O, y cualquier combinación de los mismos.

10 10. El método de la reivindicación 1, en el que el agente de liberación es un ácido y/o ácido *p*-tolueno-sulfónico.

11. Un método de retardo de la polimerización de monómeros vinílicos en un líquido que comprende dichos monómeros y un compuesto de metanuro de quinona con la fórmula:



15 en la que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de alquilo C₄-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo y fenilalquilo C₇-C₁₅.

20 12. El método de la reivindicación 11, en el que R₁ y R₂ son *terc*-butilo, *terc*-amilo, *terc*-octilo, ciclohexilo, α -metilbencilo, α,α -dimetilbencilo, siendo los más preferidos *terc*-butilo, *terc*-amilo, *terc*-octilo.

25 13. El método de la reivindicación 11, en el que R₆ es H, alquilo C₁-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo, fenilalquilo C₇-C₁₅ y grupo fenilo sustituido -Ph-R₇, en el que Ph es un grupo fenilo -C₆H₄, R₇ es -COOH, y -COOR₈ en el que R₈ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₁₈, cicloalquilo C₅-C₁₂, fenilo y fenilalquilo C₇-C₁₅.

14. El método de la reivindicación 11, en el que la cantidad de dicho metanuro de quinona añadido al monómero varía de 1 a 10.000 partes por millón de dicho monómero.