

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 298**

51 Int. Cl.:

C07C 67/32 (2006.01)

C07C 69/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2017** **E 17160393 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018** **EP 3219700**

54 Título: **Procedimiento de producción de 4-metiloctanoato de etilo**

30 Prioridad:

16.03.2016 JP 2016052500

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

28.03.2019

73 Titular/es:

SHIN-ETSU CHEMICAL CO., LTD (100.0%)
6-1, Otemachi 2-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 100-0004, JP

72 Inventor/es:

MIYAKE, YUKI;
NAGAE, YUSUKE y
KINSHO, TAKESHI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 706 298 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de producción de 4-metiloctanoato de etilo

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir 4-metiloctanoato de etilo, que es una sustancia de feromonas de agregación del escarabajo rinoceronte del cocotero (Oryctes rhinoceros), una plaga de insectos de palmeras y otros.

2. Descripción de la técnica relacionada

- 10 El escarabajo rinoceronte del cocotero es una grave plaga de insectos de las palmeras, piñas, cocos, caña de azúcar y otros. Tiene una capacidad de perforación notablemente fuerte. Los adultos de esta plaga de insectos hacen un túnel en el brote apical de este tipo de plantas y permanecen en su interior con actividad alimenticia, de manera que la planta se marchita y muere en el momento en el que perforan y provocan la pérdida del punto de crecimiento. Esta especie se encuentra en una amplia área tal como el sudeste de Asia, Hawaii y ahora Guam. Aunque produce enormes daños a las plantas que pertenecen a la familia Palmae, no puede controlarse con facilidad mediante insecticidas y aún no se ha establecido un procedimiento de control efectivo. Por otro lado, el control con una sustancia de feromonas de agregación ha llamado la atención y se espera su uso.

- Se ha descubierto que una sustancia de feromonas de agregación del escarabajo rinoceronte del cocotero es 4-metiloctanoato de etilo (R. H. Hallett y col., J. Chem. Ecol. 1995, 21(10), 1549-1570). Se ha informado acerca de diversos procedimientos de síntesis de esta sustancia de feromonas de agregación. Por ejemplo, Gries y col. ha informado de que el 4-metiloctanoato de etilo puede obtenerse haciendo reaccionar un reactivo de Grignard preparado a partir de magnesio y 2-clorohexano con acrilato de etilo en presencia de tetrahidrofurano, triamida hexametilfosfórica, trimetilclorosilano y, como catalizador, cianuro de cobre (I) (G. Gries y col., Z. Naturforsch. 1994, 49c, 363-366). Valentine y col. también han informado de que el 4-metiloctanoato de etilo puede obtenerse realizando sucesivamente las siguientes cuatro etapas de: una reacción de Mannich entre 1-hexanal y una solución acuosa al 37 % de formalina, una reacción de reducción del aldehído, una reacción de redistribución de Johnson-Claisen y una reacción de hidrogenación (Valentine y col., J. Agricultural and Food Chemistry. 2007, 55, 5050-5052).

Sumario de la invención

- 30 Sin embargo, en la síntesis por Gries y col., se usa triamida hexametilfosfórica, que se sospecha que es cancerígena, y el rendimiento de producción es de solo el 56 %. Además, no es adecuada para la producción industrial, ya que un subproducto homoacoplado del reactivo de Grignard tiene un punto de ebullición muy cercado al del 4-metiloctanoato de etilo diana, por lo que la separación por destilación se vuelve complicada. Por otro lado, en la síntesis por Valentine y col., se usa la solución acuosa de formalina a alta concentración, por lo que puede generarse vapor de formaldehído, tóxico para el cuerpo humano, haciendo así que su manipulación sea difícil. Además, el rendimiento de producción es de solo el 55% como resultado de las cuatro etapas.

- 35 Teniendo en cuenta lo anterior, se ha realizado la invención. Un objeto de la invención es proporcionar un procedimiento para producir 4-metiloctanoato de etilo de alta pureza a bajo coste, en menos etapas, y con un mayor rendimiento.

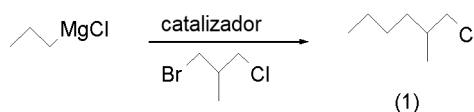
- Se ha descubierto que el 4-metiloctanoato de etilo puede obtenerse con alta pureza y alto rendimiento mediante síntesis con éster malónico de 1-cloro-2-metilhexano, que puede proporcionarse en grandes cantidades y a bajo coste, y después con una reacción de Krapcho, lo que conduce a completar la invención.

- En la invención, se proporciona un procedimiento para producir 4-metiloctanoato de etilo que comprende las etapas de: hacer reaccionar 1-cloro-2-metilhexano mediante síntesis con éster malónico para obtener 2-metilhexilmalonato de dietilo, y someter el 2-metilhexilmalonato de dietilo a una reacción de Krapcho para obtener 4-metiloctanoato de etilo.

- 45 De acuerdo con la invención, puede producirse 4-metiloctanoato de etilo de alta pureza a bajo coste, en menos etapas y con un mayor rendimiento.

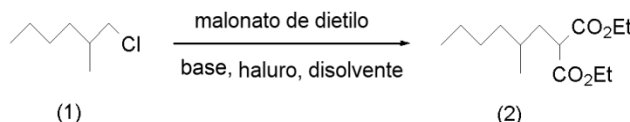
Descripción detallada de las realizaciones preferentes

- El material de partida 1-cloro-2-metilhexano (1) puede prepararse, por ejemplo, mediante una reacción de acoplamiento entre 1-bromo-3-cloro-2-metilpropano disponible en el mercado y cloruro de propilmagnesio disponible en el mercado.



El 1-cloro-2-metilhexano (1) se hace reaccionar con malonato de dietilo para obtener el 2-metilhexilmalonato de dietilo (2).

5 Esta síntesis con éster malónico puede realizarse haciendo reaccionar el 1-cloro-2-metilhexano (1) con malonato de dietilo en un disolvente en presencia de una base y un haluro.



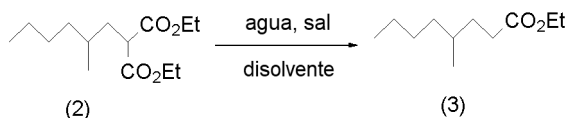
Los ejemplos de la base a usar para la síntesis con éster malónico incluyen carbonatos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de bario; hidruros tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio; alcóxidos tales como metóxido de litio, etóxido de litio, t-butoxido de litio, t-amilóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de sodio, t-amilóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butoxido de potasio y t-amilóxido de potasio; y amidas metálicas tales como amida de litio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, dicitclohexilamida de litio, amida de sodio, hexametildisilazida de sodio y hexametildisilazida de potasio. Desde el punto de vista de eliminar la alquilación y proporcionar de forma eficaz un cuerpo monoalquilado, se prefieren carbonatos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de bario. La base puede usarse en solitario o en combinación de dos o más. La base puede usarse en una cantidad de 0,5 mol a 2,5 mol por mol de 1-cloro-2-metilhexano desde el punto de vista de la reactividad.

Los ejemplos del haluro a usar para la síntesis con éster malónico incluyen yoduro de sodio, yoduro de potasio, bromuro de sodio y bromuro de potasio. Desde el punto de vista de la reactividad, se prefieren yoduros tales como yoduro de sodio y yoduro de potasio. Cuando en la etapa inicial de la reacción está presente una gran cantidad de 1-bromo-2-metilhexano o 1-yodo-2-metilhexano que tiene alta reactividad, el 2-metilhexilmalonato de dietilo (2), que es un producto de la síntesis con éster malónico, se hace reaccionar adicionalmente para producir un cuerpo dialquilado correspondiente como subproducto. Por otro lado, el cuerpo dialquilado con subproducto puede suprimirse haciendo uso de una marcada diferencia en reactividad hacia el malonato de dietilo que existe entre el 1-cloro-2-metilhexano y el 1-yodo-2-metilhexano, más específicamente yodando gradualmente el 1-cloro-2-metilhexano que tiene menor reactividad, y al mismo tiempo haciendo reaccionar instantáneamente el 1-yodo-2-metilhexano resultante con malonato de dietilo. El haluro puede usarse en solitario o en combinación de dos o más. El haluro puede usarse en una cantidad, preferentemente, de 0,001 mol a 2,0 mol por mol de 1-cloro-2-metilhexano desde el punto de vista de la reactividad.

Los ejemplos del disolvente a usar para la síntesis con éster malónico incluyen hidrocarburos tales como tolueno y hexano; éteres tales como tetrahidrofurano y éter dietílico; y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y acetonitrilo. Desde el punto de vista de la reactividad, se prefiere N,N-dimetilacetamida. El disolvente puede usarse en solitario o en combinación de dos o más. El disolvente puede usarse en una cantidad de 300 g a 2000 g por mol de 1-cloro-2-metilhexano desde el punto de vista de la reactividad.

La temperatura de la reacción para la síntesis con éster malónico es variable, dependiendo del disolvente que se use. Preferentemente, es de 35 °C a 189 °C desde el punto de vista de la reactividad.

El 2-metilhexilmalonato de dietilo (2) obtenido de esta manera se somete a una reacción de Krapcho para producir el 4-metiloctanoato de etilo (3). Esta reacción de Krapcho puede realizarse calentando el 2-metilhexilmalonato de dietilo (2) en un disolvente en presencia de una sal y agua.



Los ejemplos de la sal a usar para la reacción de Krapcho incluyen sales de litio tales como cloruro de litio, bromuro de litio y yoduro de litio; sales de sodio tales como fluoruro de sodio, cloruro de sodio, bromuro de sodio, yoduro de sodio, cianuro de sodio, acetato de sodio, nitrato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, carbonato de sodio, sulfato de sodio e hidrogenosulfato de sodio; sales de potasio tales

como cloruro de potasio, bromuro de potasio, yoduro de potasio, cianuro de potasio, acetato de potasio, nitrato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio, carbonato de potasio, sulfato de potasio e hidrogenosulfato de potasio; y sales de magnesio tales como cloruro de magnesio. La sal puede usarse en solitario o en combinación de dos o más. La sal puede usarse en una cantidad, preferentemente, de 1,0 mol a 5,0 mol por mol de 2-metilhexilmalonato de dietilo desde el punto de vista de la reactividad.

Con respecto al agua a usar para la reacción de Krapcho, la reacción procede incluso sin agua, pero la adición de agua tiende a aumentar la velocidad de la reacción. Puede añadirse agua en una cantidad, preferentemente, de 1,0 mol a 5,0 mol por mol de 2-metilhexilmalonato de dietilo desde el punto de vista de la reactividad.

Los ejemplos del disolvente a usar para la reacción de Krapcho incluyen un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido; un disolvente mixto del disolvente polar y un disolvente de hidrocarburo tal como tolueno o hexano; y un disolvente mixto del disolvente polar y un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano o éter dietílico. Desde el punto de vista de la reactividad, se prefiere N,N-dimetilacetamida. El disolvente puede usarse en una cantidad, preferentemente, de 300 g a 2000 g por mol de 2-metilhexilmalonato de dietilo desde el punto de vista de la reactividad.

La temperatura de la reacción de Krapcho difiere dependiendo del disolvente que se use. Preferentemente, es de 100 °C a 190 °C desde el punto de vista de la reactividad.

La etapa de síntesis con éster malónico y la etapa de reacción de Krapcho pueden realizarse por separado, de forma que el producto (2) de la síntesis con éster malónico puede aislarse y después someterse a la reacción de Krapcho. Sin embargo, se prefiere realizar, posteriormente a la etapa de síntesis con éster malónico, la etapa de reacción de Krapcho *in situ*, en otras palabras, realizar sucesivamente la reacción de síntesis con éster malónico y la reacción de Krapcho como una síntesis de un solo paso. El tiempo que lleva el tratamiento, concentración, recarga en un reactor y otros puede reducirse enormemente realizando sucesivamente las reacciones. Además, el disolvente usado en la síntesis con éster malónico puede usarse nuevamente en la reacción de Krapcho y una sal formada como subproducto en la síntesis con éster malónico puede usarse en la reacción de Krapcho, de manera que el número de reactivos necesarios para las reacciones puede reducirse enormemente y disminuir la cantidad de residuos, lo que conduce de esta manera a una reducción de la carga para el medio ambiente.

Ejemplos

La invención se describirá específicamente en lo sucesivo en el presente documento por los Ejemplos. No debe considerarse que la invención esté limitada a, o por, los Ejemplos.

<Ejemplo 1: Producción de 2-metilhexilmalonato de dietilo>

Etóxido de sodio (93,57 g, 1,38 mol), yoduro de potasio (1,83 g, 0,011 mol), N,N-dimetilacetamida (770 g) y tetrahidrofurano (330 g) se pusieron en un reactor a temperatura ambiente y se agitaron a 25 °C durante 30 minutos. Después de agitar, se añadió gota a gota malonato de dietilo (220,23 g, 1,38 mol) a 60 °C o menos, y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 1,5 horas. Después, se añadió gota a gota 1-cloro-2-metilhexano (148,12 g, 1,10 mol) a 70 °C. Después, la mezcla resultante se calentó a reflujo a 89 °C con agitación durante 35 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 50 °C o menos, se añadieron hexano (220 g) y agua (880 g) a la mezcla de reacción para terminar la reacción. La mezcla de reacción se separó en fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, se sometió a adición de agua (880 g) y después se separó de nuevo. La fase orgánica se concentró a presión reducida para retirar el hexano. El residuo se destiló a presión reducida para obtener 2-metilhexilmalonato de dietilo (206,16 g, 0,798 mol) con un rendimiento del 72,6 %.

[Espectro de resonancia magnética nuclear] ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 0,86 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09-1,16 (1H, m), 1,19-1,31 (5H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,34-1,43 (1H, m), 1,65 (1H, ddd, 6,9, 8,3, 14,0 Hz), 1,93 (1H, ddd, 5,3, 8,6, 14,0 Hz), 3,41 (1H, dd, J = 6,9, 8,8 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,3 Hz); ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 14,02, 14,02, 14,04, 19,21, 22,79, 28,92, 30,74, 35,78, 36,36, 50,09, 61,18, 61,23, 169,65, 169,83

[Espectro de masas] El-Espectro de masas (70 eV): m/z 259 (M++1), 213, 174, 160, 133, 29 [Espectro de absorción de infrarrojos] (NaCl): ν = 2959, 2931, 1752, 1733, 1465, 1369, 1241, 1177, 1151, 1033

<Ejemplo 2: Producción de 2-metilhexilmalonato de dietilo>

t-Butóxido de potasio (694,30 g, 6,19 mol), yoduro de potasio (164,35 g, 0,99 mol), N,N-dimetilacetamida (3465 g) y tetrahidrofurano (1485 g) se pusieron en un reactor a temperatura ambiente y se agitaron a 25 °C durante 30 minutos. Después de agitar, se añadió gota a gota malonato de dietilo (991,05 g, 6,19 mol) a 60 °C o menos y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 30 minutos. Después, se añadió gota a gota 1-cloro-2-metilhexano (666,52 g, 4,95 mol) a 90 °C o menos. Después de que se completara la adición gota a gota, la mezcla resultante se calentó a reflujo a 92 °C con agitación durante 11 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 50 °C o menos, se añadieron hexano (1485 g) y agua (3960 g) a la mezcla de reacción para terminar la reacción. La mezcla de reacción se separó en fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, se sometió a adición

de agua (3960 g) y después se separó de nuevo. La fase orgánica se concentró a presión reducida para retirar el hexano. El residuo se destiló a presión reducida para obtener 2-metilhexilmalonato de dietilo (906,81 g, 3,51 mol) con un rendimiento del 70,9 %.

[Espectro de resonancia magnética nuclear] ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 0,86 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09-1,16 (1H, m), 1,19-1,31 (5H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,34-1,43 (1H, m), 1,65 (1H, ddd, 6,9, 8,3, 14,0 Hz), 1,93 (1H, ddd, 5,3, 8,6, 14,0 Hz), 3,41 (1H, dd, J = 6,9, 8,8 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,3 Hz); ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 14,02, 14,02, 14,04, 19,21, 22,79, 28,92, 30,74, 35,78, 36,36, 50,09, 61,18, 61,23, 169,65, 169,83

[Espectro de masas] EI-Espectro de masas (70 eV): m/z 259 (M++1), 213, 174, 160, 133, 29 [Espectro de absorción de infrarrojos] (NaCl): ν = 2959, 2931, 1752, 1733, 1465, 1369, 1241, 1177, 1151, 1033

<Ejemplo 3: Producción de 2-metilhexilmalonato de dietilo>

Carbonato de potasio (345,53 g, 2,50 mol), yoduro de potasio (3,32 g, 0,02 mol), N,N-dimetilacetamida (1400 g), malonato de dietilo (480,51 g, 3,00 mol) y 1-cloro-2-metilhexano (269,30 g, 2,00 mol) se pusieron en un reactor a temperatura ambiente y se calentaron a 130 °C. Después de que la temperatura alcanzara 130 °C, la mezcla resultante se agitó durante 7 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 50 °C o menos, se añadieron hexano (400 g) y agua (1600 g) a la mezcla de reacción para terminar la reacción. La mezcla de reacción se separó en fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, se sometió a adición de agua (400 g) y después se separó de nuevo. La fase orgánica se concentró a presión reducida para retirar el hexano. El residuo se destiló a presión reducida para obtener 2-metilhexilmalonato de dietilo (436,61 g, 1,69 mol) con un rendimiento del 84,4 %.

[Espectro de resonancia magnética nuclear] ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 0,86 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09-1,16 (1H, m), 1,19-1,31 (5H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,34-1,43 (1H, m), 1,65 (1H, ddd, 6,9, 8,3, 14,0 Hz), 1,93 (1H, ddd, 5,3, 8,6, 14,0 Hz), 3,41 (1H, dd, J = 6,9, 8,8 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,3 Hz); ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 14,02, 14,02, 14,04, 19,21, 22,79, 28,92, 30,74, 35,78, 36,36, 50,09, 61,18, 61,23, 169,65, 169,83

[Espectro de masas] EI-Espectro de masas (70 eV): m/z 259 (M++1), 213, 174, 160, 133, 29 [Espectro de absorción de infrarrojos] (NaCl): ν = 2959, 2931, 1752, 1733, 1465, 1369, 1241, 1177, 1151, 1033

<Ejemplo 4: Producción de 2-metilhexilmalonato de dietilo>

Carbonato de potasio (6,91 g, 0,050 mol), yoduro de sodio (0,060 g, 0,4 mmol), N,N-dimetilacetamida (28 g), malonato de dietilo (9,61 g, 0,06 mol) y 1-cloro-2-metilhexano (5,39 g, 0,040 mol) se pusieron en un reactor a temperatura ambiente y se calentaron a 130 °C. Después de que la temperatura alcanzara 130 °C, la mezcla resultante se agitó durante 10 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 50 °C o menos, se añadieron hexano (8 g) y agua (32 g) a la mezcla de reacción para terminar la reacción. La mezcla de reacción se separó en fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, se sometió a adición de agua (8 g) y después se separó de nuevo. La fase orgánica se concentró a presión reducida para retirar el hexano. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2-metilhexilmalonato de dietilo (9,22 g, 0,0357 mol) con un rendimiento del 89,3%.

[Espectro de resonancia magnética nuclear] ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 0,86 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09-1,16 (1H, m), 1,19-1,31 (5H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,34-1,43 (1H, m), 1,65 (1H, ddd, 6,9, 8,3, 14,0 Hz), 1,93 (1H, ddd, 5,3, 8,6, 14,0 Hz), 3,41 (1H, dd, J = 6,9, 8,8 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,3 Hz); ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 14,02, 14,02, 14,04, 19,21, 22,79, 28,92, 30,74, 35,78, 36,36, 50,09, 61,18, 61,23, 169,65, 169,83

[Espectro de masas] EI-Espectro de masas (70 eV): m/z 259 (M++1), 213, 174, 160, 133, 29 [Espectro de absorción de infrarrojos] (NaCl): ν = 2959, 2931, 1752, 1733, 1465, 1369, 1241, 1177, 1151, 1033

<Ejemplo 5: Producción de 2-metilhexilmalonato de dietilo>

Carbonato de sodio (5,30 g, 0,050 mol), yoduro de potasio (0,066 g, 0,4 mmol), N,N-dimetilacetamida (28 g), malonato de dietilo (9,61 g, 0,06 mol) y 1-cloro-2-metilhexano (5,39 g, 0,040 mol) se pusieron en un reactor a temperatura ambiente y se calentaron a 130 °C. Después de que la temperatura alcanzara 130 °C, la mezcla resultante se agitó durante 22 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 50 °C o menos, se añadieron hexano (8 g) y agua (32 g) a la mezcla de reacción para terminar la reacción. La mezcla de reacción se separó en fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, se sometió a adición de agua (8 g) y después se separó de nuevo. La fase orgánica se concentró a presión reducida para retirar el hexano. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2-metilhexilmalonato de dietilo (7,78 g, 0,0301 mol) con un rendimiento del 75,3 %.

[Espectro de resonancia magnética nuclear] ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 0,86 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09-1,16 (1H, m), 1,19-1,31 (5H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,34-1,43 (1H, m), 1,65 (1H, ddd, 6,9, 8,3, 14,0 Hz), 1,93 (1H, ddd, 5,3, 8,6, 14,0 Hz), 3,41 (1H, dd, J = 6,9, 8,8 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,3 Hz); ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 14,02, 14,02, 14,04, 19,21, 22,79, 28,92,

30,74, 35,78, 36,36, 50,09, 61,18, 61,23, 169,65, 169,83

[Espectro de masas] El-Espectro de masas (70 eV): m/z 259 (M⁺⁺¹), 213, 174, 160, 133, 29 [Espectro de absorción de infrarrojos] (NaCl): ν = 2959, 2931, 1752, 1733, 1465, 1369, 1241, 1177, 1151, 1033

<Ejemplo 6: Producción de 4-metiloctanoato de etilo>

5 Carbonato de cesio (16,29 g, 0,050 mol), yoduro de potasio (0,066 g, 0,4 mmol), N,N-dimetilacetamida (56 g), malonato de dietilo (9,61 g, 0,06 mol) y 1-cloro-2-metilhexano (5,39 g, 0,040 mol) se pusieron en un reactor a temperatura ambiente y se calentaron a 130 °C. Después de que la temperatura alcanzara 130 °C, la mezcla resultante se agitó durante 8 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 50 °C o menos, se añadieron hexano (8 g) y agua (32 g) a la mezcla de reacción para terminar la reacción. La mezcla de reacción se separó en

10 fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, se sometió a adición de agua (8 g) y después se separó de nuevo. La fase orgánica se concentró a presión reducida para retirar el hexano. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener, como intermedio, 2-metilhexilmalonato de dietilo (4,37 g, 0,0169 mol) con un rendimiento del 42,3 % y, como producto final, 4-metiloctanoato de etilo (3,10 g, 0,0166 mol) con un rendimiento del 41,66 %. El 2-metilhexilmalonato de dietilo aislado (4,37 g, 0,0169 mol), cloruro de sodio (1,05 g, 0,018 mol), agua (0,59 g, 0,032 mol) y N,N-dimetilacetamida (15,16 g) se añadieron al reactor a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó a reflujo a 139 °C. Después de que se iniciara el reflujo, la mezcla se agitó en condiciones de temperatura de reflujo durante 13,5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 50 °C o menos, se añadieron hexano (7,22 g) y agua (12,03 g) a la mezcla de reacción para terminar la reacción. La mezcla de reacción se separó en fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se separó de la fase

20 acuosa, se sometió a adición de agua (12,03 g) y después se separó de nuevo. La fase orgánica se concentró a presión reducida para retirar el hexano. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 4-metiloctanoato de etilo (3,05 g, 0,0164 mol). como resultado de las dos etapas, se obtuvo 4-metiloctanoato de etilo (6,15 g, 0,033 mol) con un rendimiento del 82,5 %.

25 [Espectro de resonancia magnética nuclear] ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 0,86 (3H, t, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,08-1,15 (1H, m), 1,20-1,32 (6H, m), 1,24 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,36-1,46 (2H, m), 1,60-1,69 (1H, m), 2,21-2,34 (2H, m), 4,11 (2H, c, J = 6,9 Hz); ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 14,06, 14,21, 19,26, 22,91, 29,13, 31,90, 32,17, 32,35, 36,31, 60,12, 174,12

[Espectro de masas] El-Espectro de masas (70 eV): m/z 186 (M⁺), 157, 141, 101, 88, 73, 29 [Espectro de absorción de infrarrojos] (NaCl): ν = 2958, 2928, 1738, 1463, 1377, 1251, 1177, 1109, 1037

30 <Ejemplo 7: Producción de 4-metiloctanoato de etilo>

2-Metilhexilmalonato de dietilo (401,74 g, 1,56 mol), cloruro de sodio (97,22 g, 1,66 mol), agua (54,04 g, 3,00 mol) y N,N-dimetilacetamida (1399,26 g) se pusieron en un reactor a temperatura ambiente y se calentaron a reflujo a 139 °C. Después de que se iniciara el reflujo, la mezcla resultante se agitó en condiciones de temperatura de reflujo durante 13,5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 50 °C o menos, se añadieron hexano (666,43 g) y

35 agua (1110,71 g) a la mezcla de reacción para terminar la reacción. La mezcla de reacción se separó en fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, se sometió a adición de agua (1110,71 g) y después se separó de nuevo. La fase orgánica se concentró a presión reducida para retirar el hexano. El residuo se destiló a presión reducida para obtener 4-metiloctanoato de etilo (561,57 g, 3,01 mol) con un rendimiento del 96,9 %.

40 [Espectro de resonancia magnética nuclear] ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 0,86 (3H, t, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,08-1,15 (1H, m), 1,20-1,32 (6H, m), 1,24 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,36-1,46 (2H, m), 1,60-1,69 (1H, m), 2,21-2,34 (2H, m), 4,11 (2H, c, J = 6,9 Hz); ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 14,06, 14,21, 19,26, 22,91, 29,13, 31,90, 32,17, 32,35, 36,31, 60,12, 174,12

[Espectro de masas] El-Espectro de masas (70 eV): m/z 186 (M⁺), 157, 141, 101, 88, 73, 29 [Espectro de absorción de infrarrojos] (NaCl): ν = 2958, 2928, 1738, 1463, 1377, 1251, 1177, 1109, 1037

45 <Ejemplo 8: Producción de 4-metiloctanoato de etilo>

Carbonato de potasio (552,84 g, 4,00 mol), yoduro de potasio (6,64 g, 0,04 mol), N,N-dimetilacetamida (2800 g), malonato de dietilo (961,02 g, 6,00 mol) y 1-cloro-2-metilhexano (538,60 g, 4,00 mol) se pusieron en un reactor a temperatura ambiente y se calentaron a 130 °C. Después de que la temperatura alcanzara 130 °C, la mezcla resultante se agitó durante 9 horas. Después, mientras la mezcla se mantenía a 130 °C, la mezcla se sometió a

50 adición de agua (139,04 g, 7,72 mol). La mezcla resultante se calentó a reflujo a 116 °C con agitación durante 12 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 50 °C o menos, se añadieron hexano (800 g) y agua (3200 g) a la mezcla de reacción para terminar la reacción. La mezcla de reacción se separó en fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, se sometió a adición de agua (800 g) y después se separó de nuevo. La fase orgánica se concentró a presión reducida para retirar el hexano. El residuo se destiló a presión reducida para

55 obtener 4-metiloctanoato de etilo (594,34 g, 3,19 mol) con un rendimiento en dos etapas de 79,8 %.

[Espectro de resonancia magnética nuclear] ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 0,86 (3H, t, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,08-1,15 (1H, m), 1,20-1,32 (6H, m), 1,24 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,36-1,46 (2H, m), 1,60-1,69 (1H, m), 2,21-2,34 (2H, m), 4,11 (2H, c, J = 6,9 Hz); ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 14,06, 14,21, 19,26, 22,91, 29,13,

ES 2 706 298 T3

31,90, 32,17, 32,35, 36,31, 60,12, 174,12

[Espectro de masas] El-Espectro de masas (70 eV): m/z 186 (M^+), 157, 141, 101, 88, 73, 29 [Espectro de absorción de infrarrojos] (NaCl): ν = 2958, 2928, 1738, 1463, 1377, 1251, 1177, 1109, 1037

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de 4-metiloctanoato de etilo que comprende las etapas de:

hacer reaccionar 1-cloro-2-metilhexano a través de síntesis con éster malónico para obtener 2-metilhexilmalonato de dietilo; y

5 someter el 2-metilhexilmalonato de dietilo a una reacción de Krapcho para obtener 4-metiloctanoato de etilo.

2. El procedimiento de producción de 4-metiloctanoato de etilo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción de Krapcho se realiza *in situ*, posteriormente a la etapa de hacer reaccionar 1-cloro-2-metilhexano.