



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 017**

51 Int. Cl.:
C07C 45/65 (2006.01)
C07C 47/277 (2006.01)
C07C 47/37 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05727496 .1**
96 Fecha de presentación : **25.03.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1731495**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.12.2006**

54 Título: **Método para la producción de derivados de monoacetal de ciclopropano y sus compuestos intermedios.**

30 Prioridad: **31.03.2004 JP 2004-104862**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.07.2011

73 Titular/es: **KURARAY Co., Ltd.**
1621, Sakazu
Kurashiki-shi, Okayama 710-8622, JP
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

72 Inventor/es: **Koyakumaru, Kenichi;**
Ueyama, Shingo;
Ujita, Katsuji;
Hayashibara, Tatsuhiko;
Nakagawa, Naoshi;
Akiba, Toshifumi y
Saito, Tatsuru

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 363 017 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

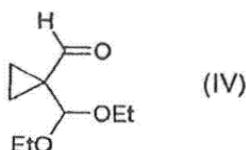
Método para la producción de derivados de monoacetal de ciclopropano y sus compuestos intermedios

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos métodos de producción de derivados de monoacetal de ciclopropano utilizables como materia prima para agentes antibacterianos, y sus compuestos intermedios.

Antecedentes de la invención

10 Los derivados de monoacetal de ciclopropano representados por la fórmula (III) representada más abajo (en adelante en este documento a veces abreviada como derivado de monoacetal de ciclopropano (III)), por ejemplo, 1-(dialcoximetil) ciclopropanocarbaldehído representado por la fórmula (IV) como un compuesto conocido



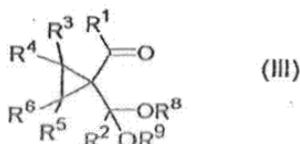
15 son útiles como materia prima para agentes antibacterianos. Un compuesto representado por la fórmula (IV) se sintetiza, por ejemplo, por monoacetalización de un compuesto dicarbonilo correspondiente a dicho compuesto en presencia de un catalizador ácido y usando un orto éster, y que produce, por medio de varias etapas, un azaespiroalcano sustituido con amino que es un intermedio para agentes antibacterianos sintéticos (véase el documento WO02/14278). Sin embargo, este método está asociado con problemas por la imposibilidad de evitar la contaminación con el compuesto dicarbonilo restante, que es un material de partida, un compuesto diacetal producido por una sobre-reacción, y otros similares.

20 Descripción de la invención

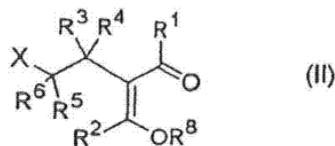
Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir industrialmente, y de forma ventajosa, un derivado de monoacetal de ciclopropano, en particular 1-(dialcoximetil) ciclopropanocarbaldehído, adecuadamente y también con menos etapas.

25 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos en una tentativa de conseguir el objeto anteriormente mencionado y han encontrado un método completamente nuevo de producir el derivado de monoacetal de ciclopropano (III) a partir de un nuevo compuesto carbonilo insaturado halogenado representado por la fórmula (II) mencionada más abajo (en adelante en este documento a veces abreviada como el compuesto carbonilo insaturado halogenado (II)). Por este método de producción, el derivado de monoacetal de ciclopropano (III) puede ser obtenido industrialmente, ventajosamente y adecuadamente, y también con menos etapas. Además, también se ha encontrado que el compuesto carbonilo insaturado halogenado (II) se puede obtener haciendo reaccionar el éter alcoxi-cíclico representado por la fórmula mencionada más abajo (I) (en adelante en este documento a veces abreviado como el éter alcoxi-cíclico (I) con un agente halogenante. Se ha encontrado que, mientras que se forman el diéster de sulfito o el diéster de sulfato como subproducto cuando se usan haluro de tionilo o haluro de sulfurilo como agente halogenante en la reacción del éter alcoxi-cíclico (I) con un agente halogenante, el subproducto puede eliminarse fácilmente tratando la mezcla de reacción con una disolución alcalina acuosa después de la finalización de la reacción, lo que causaba la terminación de la presente invención. En consecuencia, la presente invención proporciona lo siguiente.

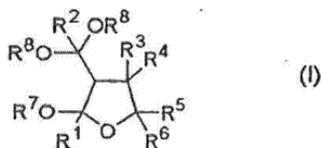
[1] Un método para producir un derivado de monoacetal de ciclopropano representado por la fórmula (III)



40 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo saturado que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes, un grupo alqueno o un grupo aralquilo, R⁸ representa un grupo hidrocarburo saturado que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes o un grupo aralquilo, y R⁹ representa un grupo hidrocarburo saturado que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes o un grupo aralquilo, que comprende la reacción de un compuesto carbonilo insaturado halogenado representado por la fórmula (II)



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ representan lo que se define anteriormente, y X representa un átomo de halógeno, con un alcoholato. [2] El método del [1] anteriormente mencionado, en el que el compuesto carbonilo insaturado halogenado (II) se obtiene haciendo reaccionar un éter alcoxi-cíclico representado por la fórmula (I)



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ representan lo que se define anteriormente, y R⁷ representa un grupo hidrocarburo saturado que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes o un grupo aralquilo, con un agente halogenante. [3] El método del [2] arriba mencionado, en la que el agente halogenante es un haluro de tionilo o un haluro de sulfurilo. [4] El método del [2] arriba mencionado, en la que el agente halogenante es haluro de acilo. [5] El método del [2] arriba mencionado, en la que el agente halogenante es el carbonato halogenado. [6] Un compuesto carbonilo insaturado halogenado (II).

Según la presente invención, puede producirse industrialmente y ventajosamente un derivado de monoacetal de ciclopropano, en particular 1-(dialcoximetil) ciclopropanocarbaldéhid, adecuadamente y también con menos etapas.

El mejor modo para representar la invención

El grupo hidrocarburo saturado representado por R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ o R⁹ es lineal, ramificado o cíclico, y su número de átomos de carbono es preferiblemente de 1 a 12, más preferiblemente de 1 a 6, y, por ejemplo, un grupo alquilo, tal como un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo terc-butilo, grupo hexilo, grupo octilo, grupo dodecilo y otros similares; un grupo cicloalquilo, tal como un grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo y otros similares; y pueden mencionarse otros similares. Estos grupos hidrocarburo saturados pueden tener uno o varios sustituyentes, y como tal sustituyente, por ejemplo, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, tal como el grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como el grupo metilo y otros similares, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como el grupo metoxi y un átomo de halógeno, tal como el átomo de cloro y otros similares; un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como el grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo butoxi y otros similares; y pueden mencionarse otros similares.

El grupo arilo representado por R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ o R⁹ preferiblemente tiene de 6 a 14 átomos de carbono, más preferiblemente de 6 a 10 y, por ejemplo, pueden ser mencionados el grupo fenilo, grupo naftilo, grupo antraceno y otros similares. Estos grupos arilo pueden tener uno o varios sustituyentes y cuando tal sustituyente, por ejemplo, un grupo hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, tal como el grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo terc-butilo, grupo hexilo, grupo octilo, grupo dodecilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo y otros similares; un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y opcionalmente tiene uno o varios sustituyentes (p.ej. un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo nitro y otros similares), tal como un grupo fenilo, grupo toliilo, grupo metoxifenilo, grupo clorofenilo, grupo bromofenilo, grupo nitrofenilo, grupo naftilo, grupo antraceno y otros similares; y pueden mencionarse otros similares.

El grupo alqueno representado por R¹, R², R³, R⁴, R⁵ o R⁶ es lineal o ramificado y preferiblemente tiene de 2 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a 6. Por ejemplo, pueden mencionarse el grupo alilo y otros similares.

El grupo aralquilo representado por R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ o R⁹ preferiblemente tiene de 7 a 18 átomos de carbono, más preferiblemente de 7 a 12. Por ejemplo, pueden mencionarse el grupo bencilo y otros similares.

El átomo de halógeno representado por X es un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de yodo, dada preferencia particular al átomo de cloro, al átomo de bromo y al átomo de yodo.

La presente invención se describe más detalladamente a continuación.

La etapa para obtener el compuesto carbonilo insaturado halogenado (II) (Etapa 1) haciendo reaccionar el éter alcoxi-cíclico (I) con un agente halogenante se explica primero.

El éter alcoxi-cíclico (I) que se usa en la presente invención se puede producir según un método conocido y, por ejemplo, el éter alcoxi-cíclico en el que R¹ y R² son átomos de hidrógeno se puede obtener fácilmente haciendo reaccionar el 2,3-dihidrofurano correspondiente con ortoformiato en presencia de un ácido de Lewis según el método descrito en el documento JP-A-8-133997.

Como agente halogenante que se usa en la Etapa 1 pueden mencionarse, por ejemplo, haluros de tionilo, tales como cloruro de tionilo, bromuro de tionilo y otros similares; haluros de sulfurilo, tales como cloruro de sulfurilo, bromuro de sulfurilo y otros similares; haluros de acilo, tales como cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de butirilo, cloruro de benzoilo y otros similares; carbonatos halogenados, tales como clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de propilo, clorocarbonato de isopropilo, clorocarbonato de butilo, clorocarbonato de isobutilo y otros similares.

Cuando el agente halogenante que se usa en la Etapa 1 es un haluro de tionilo o un haluro de sulfurilo, la cantidad que se usa está preferiblemente dentro del intervalo de 0,4 a 1,5 mol, más preferiblemente dentro del intervalo de 0,5 a 1,1 mol, por 1 mol del éter alcoxi-cíclico (I). El tiempo para la adición del haluro de tionilo o del haluro de sulfurilo es generalmente de 0,5 a 48 horas y, desde el aspecto de la eficacia de producción, preferiblemente de 1 a 20 horas. Cuando se usa un haluro de tionilo o un haluro de sulfurilo, la Etapa 1 se puede realizar a una temperatura dentro del intervalo de -20°C a 150°C. Sin embargo, se realiza preferiblemente, en particular, dentro del intervalo de temperaturas de 70°C a 150°C desde el aspecto de producción y tiempo de reacción. Aunque el tiempo de reacción puede variar según la temperatura de reacción, está generalmente dentro del intervalo de 1 a 24 horas después de la finalización de la adición.

Cuando el agente halogenante que se usa en la Etapa 1 es un haluro de acilo o un carbonato halogenado, la cantidad que se usa está preferiblemente dentro del intervalo de 0,8 a 5 mol, más preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 3 mol, por 1 mol del éter alcoxi-cíclico (I). El tiempo para la adición del haluro de acilo o del carbonato halogenado es generalmente de 0,5 a 24 horas y, desde el aspecto de la eficacia de producción, preferiblemente de 1 a 10 horas. Cuando el agente halogenante que se usa es un haluro de acilo o un carbonato halogenado, la temperatura en la Etapa 1 es preferiblemente de 0°C a 150°C, más preferiblemente de 40°C a 120°C. Aunque el tiempo de reacción puede variar según la temperatura de reacción, está generalmente dentro del intervalo de 1 a 24 horas después de la finalización de la adición.

La etapa 1 se realiza preferiblemente en presencia de un disolvente. Los disolventes utilizables no están particularmente limitados siempre que no afecten negativamente a la reacción y son, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y otros similares; hidrocarburos alifáticos, tales como pentano, hexano, ciclohexano, octano y otros similares; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano y otros similares; ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo y otros similares; y pueden mencionarse otros similares. Aunque la cantidad de disolvente que se usa no está particularmente limitada, está preferiblemente dentro del intervalo de 0,5 a 50 veces en masa, más preferiblemente de 1 a 10 veces en masa, según el éter alcoxi-cíclico (I).

La etapa 1 se puede realizar mezclando el éter alcoxi-cíclico (I) con un agente halogenante en un disolvente. Se puede añadir un catalizador además según la clase de agente halogenante que se use. Como catalizador utilizable en esta invención, se pueden mencionar bases orgánicas, tales como piridina y otros similares y alcoholes, tales como el etanol y otros similares. Cuando se añade el catalizador, su cantidad está preferiblemente dentro del intervalo de 0,1 a 20 % mol, más preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 5 % mol, basado en el éter alcoxi-cíclico (I).

Después de la finalización de la Etapa 1, la disolución de la reacción contiene el compuesto carbonilo no saturado halogenado (II) y, cuando se usa un haluro de tionilo o un haluro de sulfurilo como agente halogenante, la disolución de reacción contiene subproductos, tales como el diéster de sulfito, el diéster de sulfato y otros similares. La disolución puede usarse directamente para la siguiente etapa (Etapa 2) mencionada más abajo. Cuando sea necesario, después de la finalización de la Etapa 1, el compuesto carbonilo insaturado halogenado (II) puede ser aislado y purificado mediante una operación de purificación ordinaria, tal como la destilación, cromatografía de columna y otras similares. Por ejemplo, después de la finalización de la Etapa 1, el compuesto carbonilo insaturado halogenado (II) se puede aislar añadiendo la disolución de reacción obtenida con una disolución alcalina acuosa (p. ej. disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa), agitando la mezcla preferiblemente por debajo de 30°C, permitiendo la separación, concentración de la capa orgánica obtenida (p.ej. capa de tolueno), y la destilación del concentrado bajo presión reducida.

A continuación se explica una etapa para obtener un derivado de monoacetal de ciclopropano (III) (Etapa 2) haciendo reaccionar el compuesto carbonilo insaturado halogenado (II) con alcoholato.

- El alcoholato que se usa en la Etapa 2 se puede obtener añadiendo un metal alcalino o un metal alcalino terreo, tal como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o similares, o una base al alcohol: $R^9 - OH$ en el que R^9 se representa como se define anteriormente. Como ejemplos de bases están, por ejemplo, hidruros de metal de alcalino, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y otros similares; hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y otros similares; hidruros de metal alcalino terreo, tal como hidruro de calcio y otros similares; hidróxidos de metal alcalino terreo, tales como hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio y otros similares; bases orgánicas, tales como piridina, 1,8-diazabicyclo [5.4.0] - 7-undeceno, aminas terciarias con un grupo hidrocarburo saturado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, *trin*-butilamina, *trin*-pentilamina, *trin*-hexilamina, *trin*-octilamina; y pueden usarse otros similares. El alcoholato se puede preparar en el sistema de reacción, o puede usarse un alcoholato preparado por separado. La cantidad del alcoholato que se usa está preferiblemente dentro del intervalo de 0,5 a 2 mol, más preferiblemente dentro del intervalo de 0,8 a 1,1 mol, por 1 mol del compuesto de carbonilo no saturado del halogenado (II).
- 15 Cuando el alcoholato se prepara independientemente, la cantidad del metal alcalino, metal alcalino terreo o de la base están preferiblemente dentro del intervalo de 0,5 a 2 mol, más preferiblemente dentro del intervalo de 0,8 a 1,1 mol, por 1 mol del compuesto carbonilo no saturado halogenado (II) que se usa en la Etapa 2. La cantidad del alcohol está preferiblemente dentro del intervalo de 0,5 a 50 mol, más preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 20 mol, por 1 mol del compuesto de carbonilo no saturado del halogenado (II) que se usa en la Etapa 2.
- 20 El alcoholato que se usa en la Etapa 2 se produce industrialmente y está comercialmente disponible. También puede usarse dicho producto. Su forma puede ser un sólido, puede estar como un polvo, bolitas y otros similares, o una disolución disuelta en el alcohol correspondiente. La cantidad de alcohol necesaria para la disolución está preferiblemente dentro del intervalo de 0,5 mol a 50 mol, más preferiblemente dentro del intervalo de 1 mol a 20 mol, por 1 mol del compuesto de carbonilo no saturado del halogenado (II). Aunque la concentración del alcoholato varía según la solubilidad en el alcohol que se usa, es preferiblemente de 1 a 50 % de masas, más preferiblemente de 5 a 30 % de masas. Cuando el alcoholato es un sólido, el alcohol correspondiente puede estar presente en el sistema de reacción si es necesario.
- 25 La etapa 2 se realiza preferiblemente en presencia de un disolvente. Los disolventes utilizables no están particularmente limitados siempre que no afecten negativamente a la reacción y, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y otros similares; hidrocarburos alifáticos, tales como pentano, hexano, ciclohexano, octano y otros similares; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano y otros similares; ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo y otros similares; y pueden mencionarse otros similares. Aunque la cantidad de disolvente que se usa no está particularmente limitada, está preferiblemente dentro del intervalo de 0,5 a 50 veces en masa, más preferiblemente de 1 a 10 veces en masa, según el compuesto carbonilo insaturado halogenado (II).
- 30 La temperatura en la Etapa 2 está preferiblemente dentro del intervalo de -78°C a 50°C , más preferiblemente -40°C a 30°C . Aunque el tiempo de reacción puede variar según la temperatura de reacción, está generalmente dentro del intervalo de 1 a 48 horas.
- 35 La etapa 2 se puede realizar mezclando el compuesto carbonilo insaturado halogenado (II) con un alcoholato en un disolvente. Según la estabilidad del derivado de monoacetal de ciclopropano producido (III) al alcoholato, se puede añadir el alcoholato a una disolución variada del compuesto carbonilo no saturado de halogenado (II), que es un material de partida, y el disolvente.
- 40 Cuando el agente halogenante que se usa en la Etapa 1 es un haluro de tionilo o haluro de sulfurilo, la disolución de la reacción obtenida después de la finalización de la Etapa 1 contiene, además del compuesto carbonilo no saturado de halogenado (II), el diéster de sulfito o el diéster de sulfato, que es un subproducto. Cuando esta disolución de reacción se usa directamente en la Etapa 2 sin purificación, estos subproductos (el diéster de sulfito y el diéster de sulfato) pueden eliminarse añadiendo una disolución alcalina acuosa a la disolución de reacción obtenida después de la finalización de la Etapa 2, y calentando la mezcla a 30°C a 150°C para su descomposición. La disolución alcalina acuosa que se usa es preferiblemente una disolución acuosa de una sal de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y otros similares. La cantidad de la disolución alcalina acuosa que se usa está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 20 veces en mol de diéster de sulfito o diéster de sulfato, según la sal de metal alcalino contenida en ésta. La concentración de la disolución alcalina acuosa está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 50 % en masa, más preferiblemente dentro del intervalo de 5 a 20 % en masa. La temperatura de la descomposición está más preferiblemente dentro del intervalo de 40°C a 80°C . Aunque el tiempo de descomposición no está limitado en particular siempre que la temperatura sea como la mencionada anteriormente, es preferiblemente de 5 minutos a 24 horas, en particular preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 10 horas, desde el aspecto de la eficacia de producción.
- 45
- 50
- 55
- 60

La disolución de la reacción así obtenida se puede someter a una preparación general en la química de síntesis orgánica, tal como la neutralización, extracción y otras similares, y se puede purificar por destilación y otros similares para aislar el derivado de monoacetal de ciclopropano (III). El derivado de monoacetal de ciclopropano (III) obtenido puede producir al azaespiroalcano sustituido con amino, que es un intermedio para agentes antibacterianos sintéticos, por un método conocido, como el método descrito en el documento WO02/14278 o un método análogo a éste.

Ejemplos

La presente invención se explica más detalladamente a continuación respecto al Ejemplo de Referencia y a los Ejemplos, que no deben ser interpretados como restrictivos.

Ejemplo de Referencia 1

Producción de 3-(dietoximetil) - 2-etoxitetrahydrofurano

Fue añadido ortoformiato de trietilo (1465 g, 9,89 mol) a un matraz de tres bocas de 3 L equipado con un termómetro y un agitador, y se enfrió a de 10°C a 12°C. Fue añadido cloruro de hierro (1,172 g, 0,00723 mol) como catalizador y la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos. Entonces, fue añadido gota a gota 2,3-dihydrofurano (630 g, 8,99 mol) a la mezcla durante 5,5 horas manteniendo la temperatura interior a de 10°C a 15°C, y la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 1 hora. La disolución de reacción fue analizada por cromatografía de gases. Como consecuencia, fue producido 3-(dietoximetil) - 2-etoxitetrahydrofurano (1837 g, 8,42 mol). El rendimiento según el 2,3-dihydrofurano fue del 93,7 %. La disolución de reacción fue transferida a un matraz equipado con una columna de destilación (diámetro interior 2,5 cm, altura 30 cm) empaquetada con anillos de Raschig de cerámica, y destilado bajo presión reducida para dar 3-(dietoximetil) - 2-etoxitetrahydrofurano (1348,7 g, pureza del 99,7 %) como una fracción destilada (una temperatura superior de 93°C a 94°C a un nivel de presión reducido de 0,67 kPa (5 mmHg)).

Ejemplo 1

Producción de 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal

Fue añadido tolueno (466 g) y 3-(dietoximetil) - 2-etoxitetrahydrofurano (200,0 g, 0,916 mol) obtenido por el método del Ejemplo de Referencia 1 a un matraz de tres bocas de 2 L equipado con un termómetro y un agitador, y la mezcla fue calentada de 90°C a 95°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Fue añadido gota a gota cloruro de tionilo (114,5 g, 0,962 mol) a la mezcla durante 4 horas. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla fue agitada durante 1 hora. La disolución de reacción obtenida fue añadida a una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa al 12 % en masa (370,6 g) manteniendo la temperatura líquida por debajo de 30°C, y la mezcla fue agitada durante 30 minutos y dividida. La capa acuosa fue extraída con tolueno (285 g), el extracto fue combinado con la capa orgánica obtenida antes para dar una disolución de tolueno (898 g). La disolución de tolueno fue analizada por cromatografía de gases. Como consecuencia, fue producido el 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal (126,6 g). El rendimiento según el 3-(dietoximetil) - 2-etoxitetrahydrofurano fue del 85,2 %. La disolución de tolueno fue concentrada y el concentrado se destiló bajo presión reducida para dar el 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal crudo (54,9 g, pureza del 95,1 %) con las propiedades siguientes.

¹H-RMN (CDCl₃, ppm, TMS) δ: 1,40 (t, 3H, J=7 Hz), 2,65-2,80 (m, 2H), 3,50-3,65 (m, 2H), 4,20 (q, 2H, J=7 Hz), 7,10 (s, 1H), 9,20 (s, 1H).

Ejemplo 2

Producción de 1-(dietoximetil) ciclopropanocarbaldehido

Fue añadido tolueno (100 g) y 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal crudo (50,01 g, 47,5 g de contenido puro, 0,292 mol) obtenido en el Ejemplo 1 a un matraz de tres bocas de 300 ml equipado con un termómetro y un agitador, y la mezcla fue enfriada a 10°C. Una disolución de etanol de etóxido de sodio (101,5 g, 20 % en masa, 0,298 mol) fue añadida gota a gota manteniendo la temperatura interior de 10°C a 15°C. La disolución de reacción obtenida fue añadida gota a gota a agua desgasificada (99,9 g) manteniendo de 10°C a 15°C, y la mezcla fue ajustada a pH=9-10 con una disolución de ácido clorhídrico acuoso 0,5 N y una disolución de hidróxido de sodio acuoso 0,05 N. La capa orgánica fue dividida. La capa acuosa fue extraída con tolueno (80 g), y el extracto y la capa orgánica obtenidos antes fueron combinados y se concentraron bajo presión reducida por debajo de 70°C para dar el 1-(dietoximetil) ciclopropanocarbaldehido crudo (53,0 g, 47,3 g de contenido puro, 0,275 mol, rendimiento 92,3 %).

Del 1- (dietoximetil) ciclopropanocarbaldehído crudo obtenido, 50 g fueron cargados junto con *tri*-*n*-octilamina (1,20 g) en un matraz equipado con una columna Vigreux de 20 cm, y se destiló bajo presión reducida para dar 37,3 g de 1- (dietoximetil) ciclopropanocarbaldehído (pureza del 99,1 %) como una fracción del destilado (una temperatura superior de 73°C a 74°C a un nivel de presión reducido de 1,2 kPa (9 mmHg)).

5

Ejemplo 3

Producción de 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal

10 Fue añadido tolueno (583 g) y 3-(dietoximetil) - 2-etoxitetrahydrofurano (250,8 g, 1,15 mol) obtenido por el método del Ejemplo de Referencia 1 a un matraz de tres bocas de 2 L equipado con un termómetro y un agitador, y la mezcla fue calentada bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno (temperatura del líquido 117°C). Fue añadido gota a gota cloruro de tionilo (143,1 g, 1,20 mol) a la mezcla durante 4 horas. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla fue agitada durante 1 hora, fue enfriada, y la disolución de reacción fue analizada por cromatografía de gases. Como consecuencia, fue producido el 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal (161,1 g, 0,991 mol, rendimiento 86,2 %).

15

Ejemplo 4

20 Producción de 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal

Fue añadido tolueno (116,6 g) y 3-(dietoximetil) - 2-etoxitetrahydrofurano (50,16 g, 0,229 mol) obtenido por el método del Ejemplo de Referencia 1 a un matraz de tres bocas de 300 ml equipado con un termómetro y un agitador, y la mezcla fue calentada de 85°C a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Fue añadido gota a gota cloruro de tionilo (13,64 g, 0,115 mol) a la mezcla durante 4 horas para producir la reacción, y fue añadido cloruro de tionilo (2,73 g) a esto. La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 1 hora y se enfrió para dar una disolución de reacción que contiene 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal (151,7 g, 32,5 g de contenido puro, rendimiento 87,3 %).

25

Ejemplo 5

30 Producción de 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal

Fue añadido tolueno (468 g) y 3-(dietoximetil) - 2-etoxitetrahydrofurano (200,5 g, 0,916 mol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 a un matraz de tres bocas de 1 L equipado con un termómetro y un agitador, y la mezcla fue calentada de 85°C a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Fue añadido gota a gota cloruro de tionilo (109,0 g, 0,916 mol) a la mezcla durante 4 horas. Después de la adición gota a gota, la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 1 hora y se enfrió. La disolución de reacción fue ajustada a pH 8-9 con agua (275 g) que contenía carbonato de sodio (10,6 g) manteniendo más debajo de 30°C. La capa orgánica fue dividida y se concentró más debajo de 70°C bajo presión reducida para dar el 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal crudo (189,13 g, 116,0 g de contenido puro, 0,713 mol, rendimiento 78 %). El contenido de sulfito de dietilo en el 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal crudo obtenido fue 16,11 g (0,117 mol).

35

40

Ejemplo 6

45 Producción de 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal con cloruro de acetilo

Fue añadido el 3-(dietoximetil) - 2-etoxitetrahydrofurano (20,01 g, 91,7 mmol) obtenido por el método del Ejemplo de Referencia 1, tolueno (46,02 g) y etanol (126,2 mg, 2,74 mmol) a un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con un termómetro, un agitador y un condensador dimroth, y la mezcla fue calentada a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Fue añadido gota a gota cloruro de acetilo (15,11 g, 192,5 mmol) a la mezcla durante 1 hora. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se hizo reaccionar a 80°C durante 6 horas y se analizó por cromatografía de gases. Como consecuencia, fue producido 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal (13,8 g, 84,9 mmol, rendimiento 92,6 %).

50

Ejemplo 7

Producción de 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal con cloruro de acetilo

La operación fue llevada a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 6 salvo que el cloruro de acetilo fue añadido a las 4 horas. Como consecuencia, la producción de 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal fue del 89,7 %.

60

Ejemplo 8

Producción de 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal con clorocarbonato de etilo

5 Fue añadido 3-(dietoximetil) - 2-etoxitetrahydrofurano (20,03 g, 91,8 mmol) obtenido por el método del Ejemplo de Referencia 1, tolueno (46,0 g) y piridina (0,22 g, 2,8 mmol) a un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con un termómetro, un agitador y un condensador dimroth, y la mezcla fue calentada a de 100°C a 106°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Fue añadido gota a gota clorocarbonato de etilo (19,92 g, 183,5 mmol, mol de 2 veces con relación a 3-(dietoximetil) - 2-etoxitetrahydrofurano) a la mezcla durante 1 hora. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se hizo reaccionar a la misma temperatura durante 6 horas, y la disolución de reacción fue analizada por cromatografía de gases. Como consecuencia, la proporción de conversión de 3-(dietoximetil) - 2-etoxitetrahydrofurano fue del 100 %, y fue producido 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal (14,3 g, 87,9 mmol, rendimiento 95,8 %).

Ejemplo 9

15 Producción de 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal con clorocarbonato de etilo

La operación fue llevada a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 8 salvo que la cantidad de clorocarbonato de etilo era 1,3 veces molar con relación al material de partida. Como consecuencia, la proporción de conversión de 3-(dietoximetil) - 2-etoxitetrahydrofurano fue del 97,1 %, y fue obtenido el 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal en un rendimiento del 90,5 %.

Ejemplo 10

Producción de 1-(dietoximetil) ciclopropanocarbaldehido

25 Fue añadido 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal crudo (189,13 g, 116,0 g de contenido puro, 0,713 mol) obtenido en el Ejemplo 5 y tolueno (232 g) a un matraz de cuatro bocas en 2 L equipado con un termómetro y un agitador, y la mezcla fue enfriada de 10°C a 15°C con agitación. Fue añadida gota a gota una disolución de etanol de etóxido de sodio (311,6 g, 14,6 % en masa, 0,669 mol) a la mezcla manteniendo la temperatura interior de 10°C a 15°C. Después de la finalización de la adición gota a gota, fue añadida gota a gota la disolución de reacción a agua (232 g) manteniendo de 10°C a 15°C para producir la división para dar una disolución que contiene 1-(dietoximetil) ciclopropanocarbaldehido (567,3 g, 105,9 g de contenido puro, 0,614 mol, rendimiento 86,3 %). De la solución, 425,6 g (79,4 g de contenido puro, 0,461 mol; el contenido de sulfito de dietilo 12,09 g, 87,5 mmol) se agitaron junto con hidróxido de sodio (28,4 g, 0,71 mol) y agua (261 g) a 70°C durante 4 horas para descomponer el sulfito de dietilo, y la mezcla fue dividida. La capa acuosa después de la división fue extraída con tolueno (79,4 g), y el extracto fue combinado con la capa orgánica obtenida antes. La capa orgánica combinada fue lavada con agua (87 g), y se concentró por debajo de 70°C bajo presión reducida. Como consecuencia, se obtuvieron 105,63 g del 1-(dietoximetil) ciclopropanocarbaldehido crudo (contenido 76,0 g, 0,441 mol). El rendimiento basado en 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal fue del 82,4 %.

Ejemplo 11

Producción de 1-(dietoximetil) ciclopropanocarbaldehido

45 Bajo una atmósfera de nitrógeno, fue añadido tolueno (10,0 g), etanol (4,16 g, 90,3 mmol) y 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal (5,00 g, 4,80 g de contenido puro, 29,6 mmol) obtenido en el Ejemplo 1 a un matraz de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro y un agitador, y la mezcla fue enfriada a -30°C a -25°C. Fue añadida gota a gota una disolución de etanol de hidróxido de sodio (11,0 g, 11,0 % en masa, 30,2 mmol) a la mezcla más de 1 hora manteniendo a -30°C a -25°C. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 1 hora, y la disolución de reacción fue analizada por cromatografía de gases. Como consecuencia, fue producido 1-(dietoximetil) ciclopropanocarbaldehido (4,25 g, 24,7 mmol, rendimiento 83,4 %).

Ejemplo 12

55 Producción de 1-(dietoximetil) ciclopropanocarbaldehido

60 Bajo una atmósfera de nitrógeno, fue añadido tolueno (10,0 g), etanol (4,16 g, 90,3 mmol) y 4-cloro-2-etoximetilidenbutanal (5,00 g, 4,80 g de contenido puro, 29,6 mmol) obtenido en el Ejemplo 1 a un matraz de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro y un agitador, y la mezcla fue calentada de 40°C a 45°C. Una disolución de etanol del hidróxido de sodio (11,0 g, 11,0 % en masa, 30,2 mmol) fue añadida gota a gota a la mezcla durante 1 hora manteniendo a de 40°C a 45°C. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 1 hora, y la disolución de reacción fue analizada por cromatografía de gases. Como consecuencia, fue producido 1-(dietoximetil) ciclopropanocarbaldehido (4,70 g, 27,3 mmol, rendimiento 92,2 %).

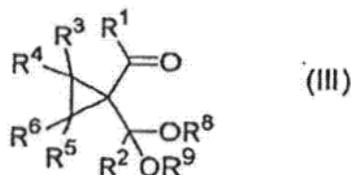
Aplicabilidad Industrial

5 El derivado de monoacetal de ciclopropano que se puede producir por el método de la presente invención es útil como materia prima para el azaespiroalcano sustituido con amino que es una materia prima para agentes antibacterianos sintéticos.

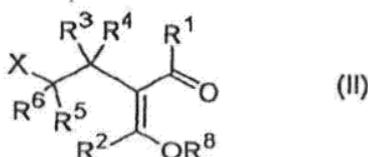
Esta solicitud está basada en la solicitud de patente N^o. 2004-104862 presentada en Japón.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un derivado de monoacetal de ciclopropano representado por la fórmula (III):

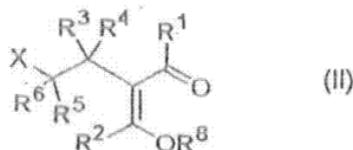


5 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo saturado que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes, un grupo alqueno o un grupo aralquilo, R⁸ representa un grupo hidrocarburo saturado que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes o un grupo aralquilo, y R⁹ representa un grupo hidrocarburo saturado que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes o un grupo aralquilo, que comprende la reacción de un compuesto carbonilo insaturado halogenado representado por la fórmula (II)

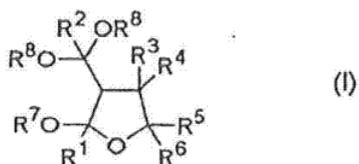


en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ representan lo que se define anteriormente, y X representa un átomo de halógeno, con un alcoholato.

15 2. El método de la reivindicación 1, en la que el compuesto carbonilo insaturado halogenado representado por la fórmula (II):



20 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo saturado que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes, un grupo alqueno o un grupo aralquilo, R⁸ representa un grupo hidrocarburo saturado que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes o un grupo aralquilo, y X representa un átomo de halógeno, se obtiene haciendo reaccionar un éter alcoxi-cíclico representado por la fórmula (I)



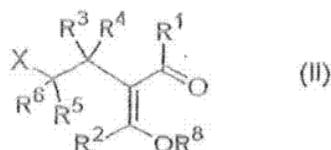
25 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ representan lo que se define anteriormente, y R⁷ representa un grupo hidrocarburo saturado que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes o un grupo aralquilo, con un agente halogenante.

30 3. El método de la reivindicación 2, en el que el agente halogenante es el haluro de tionilo o el haluro de sulfurilo.

4. El método de la reivindicación 2, en el que el agente halogenante es el haluro de acilo.

5. El método de la reivindicación 2, en el que el agente halogenante es el carbonato halogenado.

35 6. Un compuesto carbonilo insaturado halogenado representado por la fórmula (II):



5 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representa, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo saturado que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes, un grupo alquenilo o un grupo aralquilo, R^8 representa un grupo hidrocarburo saturado que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes o un grupo aralquilo, y X representa un átomo de halógeno.