



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 745**

51 Int. Cl.:
C07C 29/147 (2006.01)
C07C 33/46 (2006.01)
C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07713673 .7**
96 Fecha de presentación : **16.01.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1978008**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.10.2008**

54 Título: **Método para producir bencendimetanol sustituido con halógeno.**

30 Prioridad: **24.01.2006 JP 2006-14720**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.10.2011

73 Titular/es:
SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED
27-1, Shinkawa 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-8260, JP

72 Inventor/es: **Hagiya, Koji**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 366 745 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 producir bencendimetanol sustituido con halógeno

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un método para producir un bencendimetanol sustituido con halógeno.

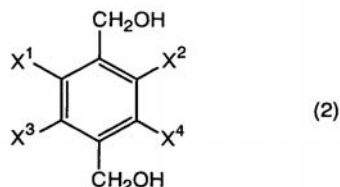
Técnica anterior

- 10 El bencendimetanol sustituido con halógeno es un importante compuesto que se usa como materia prima e intermedio de productos farmacéuticos y agroquímicos y especialmente el documento de EE.UU. 4927852 divulga que 2,3,5,6-tetrafluorobencendimetanol resulta útil como intermedio en pesticidas domésticos.

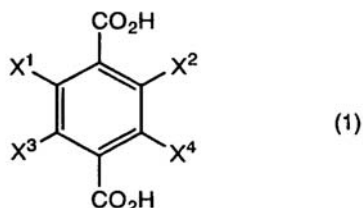
- 15 Como método para producir bencendimetanol sustituido con halógeno, el documento de EE.UU. 6759558 divulga un método que comprende hacer reaccionar ácido 2,3,5,6-tetrafluorotereftálico con borohidruro de sodio seguido de reacción con un agente alquilante, ácido sulfúrico, ácido alquilsulfónico o ácido aril sulfónico.

Divulgación de la invención

- 20 La presente invención proporciona un método para producir un bencendimetanol sustituido con halógeno representado por medio de la fórmula (II):



- 25 en la que X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, con la condición de que X^1 , X^2 , X^3 y X^4 no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo, haciendo reaccionar ácido tereftálico sustituido con halógeno representado por medio de la fórmula (1):



- 30 en la que X^1 , X^2 , X^3 y X^4 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, con un compuesto de borohidruro en un disolvente orgánico, seguido de poner en contacto la mezcla de reacción obtenida con cloruro de hidrógeno a 40-70 °C.

Mejor modo de llevar a cabo la presente invención

- 35 En el ácido tereftálico sustituido con halógeno representado por medio de la fórmula (1), ejemplos de átomo de halógeno representado por X^1 , X^2 , X^3 y X^4 incluyen un átomo de flúor, átomo de cloro y un átomo de bromo. Preferentemente, X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son átomos de flúor.

- 40 Ejemplos de ácido tereftálico sustituido con halógeno representado por medio de la fórmula (1) incluyen ácido 2-fluorotereftálico, ácido 2-clorotereftálico, ácido 2,5-difluorotereftálico, ácido 2,6-difluorotereftálico, ácido 2,3-difluorotereftálico, ácido 2,5-diclorotereftálico, ácido 2,6-diclorotereftálico, ácido 2,3-diclorotereftálico, ácido 2,3,5-trifluorotereftálico, ácido 2,3,5-triclorotereftálico, ácido 2,3,5,6-tetrafluorotereftálico, ácido 2,3,5,6-tetraclorotereftálico y ácido 2,3,5-tricloro-6-clorotereftálico.

- 45 El ácido tereftálico sustituido con halógeno representado por medio de la fórmula (1) se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con un método conocido tal como un método que comprende hidrolizar el correspondiente tereftalonitrilo sustituido con halógeno (por ejemplo, el documento de EE.UU. 5792887).

Ejemplos de compuesto de borohidruro incluyen un borohidruro de metal alcalino tal como borohidruro de sodio,

borohidruro de litio y borohidruro de potasio; y un borohidruro de metal alcalino-térreo tal como borohidruro de calcio y borohidruro de magnesio. A la vista de la disponibilidad, es preferible el borohidruro de metal alcalino y es más preferible el borohidruro de sodio.

5 Mientras que normalmente se usa un compuesto de borohidruro disponible comercialmente, se pueden usar los preparados de acuerdo con un método conocido. Por ejemplo, se puede preparar de forma sencilla borohidruro de sodio a partir de un éster de ácido bórico e hidruro de sodio. De manera alternativa, se pueden preparar otros compuestos de borohidruro mediante reacción de borohidruro de sodio y el correspondiente haluro de metal, y por ejemplo, se obtiene borohidruro de calcio mediante reacción de borohidruro de sodio y cloruro de calcio. Cuando se
10 preparar el compuesto de borohidruro para su uso, se pueden añadir los previamente preparados al sistema de reacción y se pueden preparar en el sistema de reacción.

Normalmente, la cantidad usada de compuesto de borohidruro es de 1 mol o más por cada 1 mol de ácido tereftálico con sustitución de halógeno representado por medio de la fórmula (1). Mientras que no existe límite superior alguno,
15 desde el punto de vista de la eficiencia económica, es prácticamente 5 moles o menos y preferentemente de 2 a 3 moles o menos.

Ejemplos de disolvente orgánico incluyen disolventes de éter tales como éter dietílico, éter metílico y terc-butílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter diisopropílico y dimetoxietano y disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y clorobenceno, y otros disolventes son preferidos, y dimetoxietano es más preferible. Mientras que la cantidad usada de disolvente orgánico no se encuentra particularmente limitada, normalmente es de 1 a 100 partes en peso por cada 1 parte en peso del ácido tereftálico sustituido con halógeno representado por medio de la fórmula (1):
20

25 Normalmente, la temperatura de reacción es de -20 a 200 °C, y preferentemente de 0 a 100 °C.

La reacción del ácido tereftálico con sustitución de halógeno representado por la fórmula (1) y el compuesto de borohidruro se lleva a cabo mezclando el disolvente orgánico, el ácido tereftálico con sustitución de halógeno representado por la fórmula (1) y el compuesto de borohidruro. El orden de mezcla no se encuentra particularmente limitado, y sus ejemplos incluyen un método que comprende añadir el ácido tereftálico con sustitución de halógeno representado por medio de la fórmula (1) o una mezcla del ácido tereftálico con sustitución de halógeno representado por medio de la fórmula (1) y el disolvente orgánico en una mezcla del disolvente orgánico y el compuesto de borohidruro.
30

35 Normalmente, el tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas.

Mientras la reacción normalmente se lleva a cabo a presión normal, se puede llevar a cabo bajo presión. Se puede comprobar el avance de la reacción por medios analíticos convencionales tales como cromatografía de gases y cromatografía de líquidos de alta eficacia.
40

El bencendimetanol con sustitución de halógeno deseado representado por medio de la fórmula (2) se puede obtener poniendo en contacto la mezcla de reacción obtenida por medio de la reacción del ácido tereftálico con sustitución de halógeno representado por medio de la fórmula (1) y el compuesto de borohidruro con cloruro de hidrógeno a 40-70 °C.
45

Como cloruro de hidrógeno, se puede usar cloruro de hidrógeno gas, ácido clorhídrico y una disolución de disolvente orgánico de cloruro de hidrógeno, y desde el punto de vista de operatividad y disponibilidad, se prefiere ácido clorhídrico. Se puede usar ácido clorhídrico disponible comercialmente como tal y se puede mezclar con un gas inerte en la reacción, un disolvente orgánico, agua o similar para ser usado. Cuando se usa ácido clorhídrico, se usa preferentemente uno que presente una concentración elevada de cloruro de hidrógeno y se prefiere ácido clorhídrico concentrado. Ejemplos de disolución de disolvente orgánico de cloruro de hidrógeno incluyen una disolución de cloruro de hidrógeno/dioxano, cloruro de hidrógeno/tetrahidrofurano y cloruro de hidrógeno/dimetoxietano.
50

Normalmente, la cantidad usada de cloruro de hidrógeno es de 1 mol o más por cada 1 mol de compuesto de borohidruro usado en la reacción anteriormente mencionada del ácido tereftálico sustituido con halógeno representado por la fórmula (1) y el compuesto de borohidruro. Mientras que el límite superior no se encuentra particularmente limitado, es prácticamente 10 moles o menos desde el punto de vista económico y de eficacia de volumen.
55

El contacto de la mezcla de reacción obtenida en la reacción anteriormente mencionada del ácido tereftálico con sustitución de halógeno representado por medio de la fórmula (1) y el compuesto de borohidruro con cloruro de hidrógeno se lleva a cabo, por ejemplo, por medio de un método que comprende añadir cloruro de hidrógeno a la mezcla de reacción ajustada a 40-70 °C. Se puede usar la mezcla de reacción como tal y después añadir sobre ella el disolvente de éter anteriormente mencionado y el disolvente de hidrocarburo aromático anteriormente mencionado.
60
65

El tiempo de contacto de la mezcla de reacción y el cloruro de hidrógeno es normalmente de 0,5 a 24 horas.

5 Mientras el contacto de la mezcla de reacción y el cloruro de hidrógeno se lleva a cabo a presión normal, se puede llevar a cabo bajo presión. Se puede comprobar el progreso de la reacción por medios analíticos convencionales tales como cromatografía de gases y cromatografía de líquidos de alta eficacia.

10 Tras completar la reacción el bencendimetanol con sustitución de halógeno representado por medio de la fórmula (2) se puede aislar, si fuese necesario añadiendo agua o un disolvente insoluble en agua, llevando a cabo la extracción y la concentración de la fase orgánica obtenida. El bencendimetanol con sustitución de halógeno aislado representado por medio de la fórmula (2) se puede purificar aun más por medios de purificación convencionales, tales como re-cristalización y cromatografía en columna.

15 Ejemplos de bencendimetanol sustituido con halógeno obtenido de este modo representado por medio de la fórmula (2) incluyen 2-fluoro-1,4-bencendimetanol, 2-cloro-1,4-bencendimetanol, 2,5-difluoro-1,4-bencendimetanol, 2,6-difluoro-1,4-bencendimetanol, 2,3-difluoro-1,4-bencendimetanol, 2,5-dicloro-1,4-bencendimetanol, 2,6-dicloro-1,4-bencendimetanol, 2,3-dicloro-1,4-bencendimetanol, 2,3,5-trifluoro-1,4-bencendimetanol, 2,3,5-tricloro-1,4-bencendimetanol, 2,3,5,6-tetrafluorobencendimetanol, 2,3,5,6-tetraclorobencendimetanol y 2,3,5-trifluoro-6-clorobencendimetanol.

20 Ejemplos

A continuación se ilustra la presente invención con más detalle por medio de los Ejemplos siguientes. La presente invención no se encuentra limitada a estos Ejemplos. El análisis se llevó a cabo por medio de un método de calibración absoluto de cromatografía líquida de alta eficacia.

25 **Ejemplo 1**

En un matraz de 200 ml, se introdujeron 2,58 g de borohidruro de sodio y 25 g de dimetoxietano a temperatura ambiente y se calentó la mezcla obtenida a 50 °C. Se añadió gota a gota una disolución mixta de 6,1 g de ácido 30 2,3,5,6-tetrafluorotereftálico y 20 g de dimetoxietano a la mezcla durante 1 hora, mientras se agitaba a la misma temperatura para llevar a cabo la reacción durante 7 horas a 60 °C. Tras añadir 20 g de tolueno a la mezcla de reacción y enfriar la mezcla obtenida a 50 °C, se añadieron a la misma, gota a gota, 8,5 g de ácido clorhídrico acuoso 35 % en peso, durante 1 hora y se agitó la mezcla resultante y se mantuvo durante 6 horas a 60 °C. Se añadieron 30 g de agua a la mezcla resultante. Tras dejar la mezcla en reposo, se separó la mezcla en una fase 35 orgánica y una fase acuosa. Se sometió a extracción la fase acuosa dos veces con 30 g de acetato de etilo y se mezclaron las fases oleosas obtenidas con la fase orgánica previamente obtenida. Tras la mezcla, se lavó la fase orgánica con 10 g de carbonato de potasio saturado y posteriormente con 10 g de agua, y se concentró la fase orgánica para obtener el sólido. Se recristalizó el sólido con tolueno y hexano para obtener 5,35 g de un sólido en forma de polvo de color blanco que contenía 2,3,5,6-tetrafluorobencendimetanol. La pureza de 2,3,5,6-tetrafluorobencendimetanol fue de 95,1 % y su rendimiento fue de 95 %.

40 Ejemplo 2

En un matraz de 200 ml, se introdujeron 2,3 g de borohidruro de sodio y 25 g de dimetoxietano a temperatura ambiente y se calentó la mezcla obtenida a 50 °C. Se añadió gota a gota una disolución mixta de 6,1 g de ácido 45 2,3,5,6-tetrafluorotereftálico y 30 g de dimetoxietano a la mezcla durante 1 hora, mientras se agitaba a la misma temperatura para llevar a cabo la reacción durante 2 horas a 60 °C. Se añadieron a la mezcla de reacción 15,5 g de disolución de ácido clorhídrico 14 % en peso/dioxano, gota a gota, durante 3 horas, y posteriormente se agitó la mezcla resultante y se mantuvo a la misma temperatura durante 5 horas. Tras enfriar la mezcla obtenida a 25 °C, se añadieron a la misma 30 g de ácido clorhídrico 5 % en peso y se separó la mezcla en una fase orgánica y una fase 50 acuosa. Se sometió a extracción la fase acuosa dos veces con 30 g de tolueno y se mezclaron las fases oleosas obtenidas con la fase orgánica previamente obtenida. Tras la mezcla, se lavó la fase orgánica con 10 g de agua, y se concentró la fase orgánica para obtener el sólido. Se recristalizó el sólido con tolueno y hexano para obtener 5,6 g de un sólido en forma de polvo de color blanco que contenía 2,3,5,6-tetrafluorobencendimetanol. La pureza de 2,3,5,6-tetrafluorobencendimetanol fue de 87,0 % y su rendimiento fue de 90 %.

55 Ejemplo Comparativo 1

En un matraz de 200 ml, se introdujeron 2,58 g de borohidruro de sodio y 25 g de dimetoxietano a temperatura ambiente y se calentó la mezcla obtenida a 50 °C. Se añadió gota a gota una disolución mixta de 6,1 g de ácido 60 2,3,5,6-tetrafluorotereftálico y 20 g de dimetoxietano a la mezcla durante 1 hora, mientras se agitaba a la misma temperatura para llevar a cabo la reacción durante 7 horas a 60 °C. Tras añadir 25 g de tolueno a la mezcla de reacción y enfriar la mezcla obtenida a 25 °C, se añadieron a la misma 8,5 g de ácido clorhídrico acuoso 35 % en peso, gota a gota, durante 1 hora a 25-30 °C y se agitó la mezcla resultante y se mantuvo durante 6 horas a 25-30 65 °C. Se añadieron 30 g de agua a la mezcla obtenida. Tras dejar la mezcla en reposo; se separó la mezcla en una fase orgánica y en una fase acuosa. Se sometió a extracción la fase acuosa dos veces con 30 g de acetato de etilo y

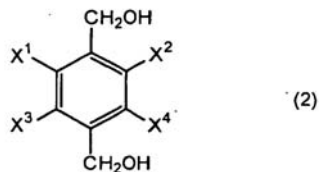
- 5 se mezclaron las fases oleosas obtenidas con la fase orgánica previamente obtenida. Tras la mezcla, se lavó la fase orgánica con 10 g de carbonato de potasio saturado y posteriormente con 10 g de agua, y se concentró la fase orgánica para obtener el sólido que contenía 2,3,5,6-tetrafluorobencendimetanol. El rendimiento de 2,3,5,6-tetrafluorobencendimetanol fue de 33 %. De manera alternativa, se formó alcohol 4-carboxi-2,3,5,6-tetrafluorobencílico como subproducto con un rendimiento de 29 % y permaneció un 38 % de materia prima de ácido 2,3,5,6-tetrafluorotereftálico.

Aplicación industrial

- 10 De acuerdo con la presente invención, el becendimetanol con sustitución de halógeno que es importante como intermedio de productos farmacéuticos y agroquímicos o similares, se puede producir con buen rendimiento y, por tanto, resulta útil desde el punto de vista industrial.

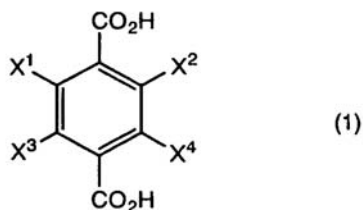
REIVINDICACIONES

1. Un método para producir bencendimetanol con sustitución de halógeno representado por medio de la fórmula (2):



5 en la que X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son iguales o diferentes y cada uno representa de forma independiente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, con la condición de que X^1 , X^2 , X^3 y X^4 no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo,

haciendo reaccionar ácido tereftálico sustituido con halógeno representado por medio de la fórmula (1):



10 en la que X^1 , X^2 , X^3 y X^4 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, con un compuesto de borohidruro en un disolvente orgánico, seguido de poner en contacto la mezcla de reacción obtenida con cloruro de hidrógeno a 40-70 °C.

15 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son átomos de flúor.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto de borohidruro es un borohidruro de metal alcalino.

20 4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el borohidruro de metal alcalino es borohidruro de sodio.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el disolvente orgánico es un disolvente de éter.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el disolvente de éter es dimetoxietano.

25 7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad usada del compuesto de borohidruro es de 1 a 5 moles por cada 1 mol de ácido tereftálico sustituido con halógeno representado por medio de la fórmula (1).

8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se usa ácido clorhídrico como cloruro de hidrógeno.

30 9. El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la cantidad usada de cloruro de hidrógeno es de 1 a 10 moles por cada 1 mol de compuesto de borohidruro usado en la reacción del ácido tereftálico sustituido con halógeno representado por medio de la fórmula (1) y el compuesto de borohidruro.