

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 051**

51 Int. Cl.:

C07C 67/307 (2006.01)

C07C 69/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04764111 .3**

96 Fecha de presentación: **13.08.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1658259**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.05.2006**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ésteres dialquílicos de ácido α -fluoro-malónico**

30 Prioridad:

18.08.2003 DE 10337885

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

04.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

04.12.2012

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)
ALFRED-NOBEL-STRASSE 50
40789 MONHEIM, DE**

72 Inventor/es:

**GÜNTHER, ANDREAS;
WEINTRITT, HOLGER y
BÖHM, STEFAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 392 051 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).

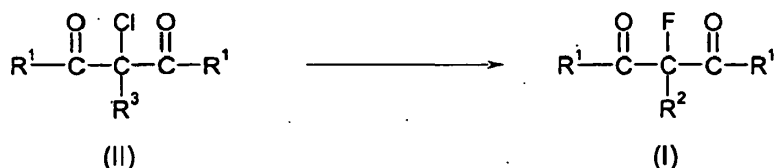
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de ésteres dialquílicos de ácido α -fluoro-malónico

La invención se refiere a un nuevo y ventajoso procedimiento para la preparación de ésteres dialquílicos de α -fluoromalónico.

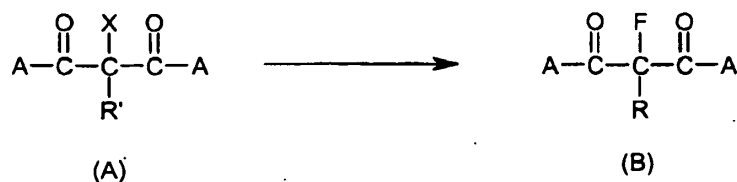
- 5 Los ésteres dialquílicos de α -fluoromalónico son productos intermedios que se usan, por ejemplo, para la preparación de 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (véase el documento EP-A-0 970 057). La 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina es un producto intermedio importante para la preparación de principios activos que se usan como productos fitosanitarios (véanse los documentos EP-A-0 882 043 y EP-A-0 937 050).

- 10 Se sabe ya que los α -fluoro- β -cetoésteres de fórmula (I) pueden obtenerse a partir de α -cloro- β -cetoésteres de fórmula (II) mediante reacción con un producto de adición de fluoruro de hidrógeno a una trialquilamina a temperaturas de 103 °C a 130 °C a presión (véase el documento DE-A -100 41 618).



- 15 Una desventaja esencial de este procedimiento es que el trabajar a presión requiere un elevado gasto en aparatos y medidas de seguridad técnica especiales. Por este motivo, este procedimiento no es adecuado para la aplicación a escala industrial.

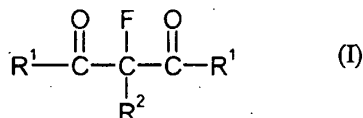
En otro procedimiento (véase el documento DE-A-42 37 882), la preparación de compuestos de α -fluoro- β -dicarbonilo de fórmula (B) se realiza a partir de compuestos de dicarbonilo de fórmula (A) mediante reacción con un producto de adición de fluoruro de hidrógeno a una trialquilamina a temperaturas de 20 °C a 100 °C.



- 20 En este procedimiento es desventajoso, en el caso de la preparación de ésteres dialquílicos de ácido α -fluoromalónico, el largo tiempo de reacción que, a pesar de la aplicación de altos excesos de fluoruro de hidrógeno y trietilamina, asciende a 72 horas.

- 25 Era pues objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación de ésteres dialquílicos de ácido α -fluoromalónico que hiciera posible la preparación con buenos rendimientos sin la aplicación de presión positiva y tiempos de reacción más cortos a pesar de los menores excesos de fluoruro de hidrógeno y trietilamina, mediante lo cual se mejora el rendimiento espacio-tiempo. Especialmente había que encontrar un procedimiento que fuera más respetuoso con el medioambiente mediante un menor consumo de compuestos de partida.

Se ha encontrado ahora que se obtiene éster dialquílico de ácido α -fluoromalónico de fórmula general (I)

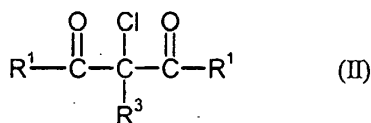


- 30 en la que

R^1 representa alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y

R^2 representa hidrógeno o flúor,

cuando se hace reaccionar un compuesto de dicarbonilo de fórmula general (II)



en la que

R¹ tiene el significado especificado anteriormente y

R³ representa hidrógeno, flúor o cloro,

5 con 1,4 a 2 equivalentes en moles de un producto de adición de fluoruro de hidrógeno a trietilamina a temperaturas de 103 °C a 115 °C a 800 a 1200 mbar (80 a 120 kPa).

En los compuestos de fórmula (II) R¹ representa especialmente metoxi o etoxi.

En los compuestos de fórmula (II) R¹ representa con especial preferencia etoxi.

En los compuestos de fórmula (I) R² representa especialmente hidrógeno.

10 Las definiciones de restos anteriormente indicadas o especificadas en intervalos preferidos sirven tanto para los compuestos de partida de fórmula (II) como también correspondientemente para los productos finales de fórmula (I).

Se considera realmente sorprendente que en el procedimiento según la invención, que se realiza a presión normal y sólo con bajos excesos de fluoruro de hidrógeno y trietilamina, pueda obtenerse un rendimiento espacio-tiempo de hasta diez veces mayor. Es especialmente sorprendente que los ésteres dialquílicos de ácido α -fluoromalónico se obtengan con rendimientos igual de buenos que en los procedimientos descritos en el estado de la técnica, que se realizan a presión normal y temperaturas más bajas, ya que el experto espera una descomposición parcial y en consecuencia menores rendimientos a mayores temperaturas.

20 El procedimiento según la invención presenta una serie de ventajas. Así, ya se obtienen ésteres dialquílicos de ácido α -fluoromalónico después de una fracción del tiempo de reacción que es habitual en procedimientos conocidos a presión normal. Según el procedimiento según la invención, el tiempo de reacción asciende a 15 horas, mientras que en procedimientos conocidos se necesitan 72 horas de tiempo de reacción (véase el documento DE-A 42 37 882). Es especialmente importante que se alcance un buen rendimiento espacio-tiempo, aunque la reacción pueda realizarse a presión normal. Otra ventaja consiste en que, a pesar del tiempo de reacción relativamente corto, sólo se necesitan bajos excesos de fluoruro de hidrógeno y trietilamina. Por tanto, el nuevo procedimiento es especialmente muy adecuado para la aplicación a escala industrial.

25 Los compuestos de dicarbonilo de fórmula general (II) y todos los otros compuestos de partida son productos comerciales habituales o pueden obtenerse a partir de éstos por medio de sencillos procedimientos.

30 Para la realización del procedimiento según la invención se usan en general productos de adición de fluoruro de hidrógeno a trietilamina que contienen por mol de trietilamina 1 a 2 moles de fluoruro de hidrógeno, preferiblemente por mol de trietilamina 1,2 a 1,8 moles de fluoruro de hidrógeno, con especial preferencia 1,4 a 1,5 moles.

Para la realización del procedimiento según la invención se usan en general 1,4 a 2 moles de trietilamina como producto de adición con fluoruro de hidrógeno por mol de compuesto de partida de fórmula (III).

35 Los productos de adición de fluoruro de hidrógeno a trietilamina pueden prepararse *in situ* mediante la dosificación de trietilamina a fluoruro de hidrógeno líquido. Alternativamente, los productos de adición de fluoruro de hidrógeno a trietilamina pueden obtenerse *in situ* mediante la dosificación de fluoruro de hidrógeno a trietilamina.

Las temperaturas de reacción se encuentran en la realización del procedimiento según la invención en el intervalo de 103 °C a 115 °C, preferiblemente a temperaturas de 105 °C a 110 °C.

El procedimiento según la invención se realiza a presión normal. Por presión normal en el sentido de la invención se entiende presiones de 800 a 1200 mbar (80 a 120 kPa).

40 Para la realización del procedimiento según la invención se procede en general del siguiente modo: en un recipiente de reacción se dispone el producto de adición de fluoruro de hidrógeno a trietilamina. Los compuestos de dicarbonilo de fórmula general (II) se dosifican inmediatamente o con calentamiento. Luego se calienta y se agita la mezcla de reacción a 105 °C a 110 °C. A continuación se enfría y se mezcla con agua. La fase orgánica se separa y dado el caso se destila. Para mejorar la separación del producto del agua puede ser ventajoso usar una o varias veces un disolvente de extracción. A modo de ejemplo pueden usarse xileno, tolueno o cloruro de metileno.

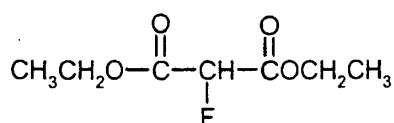
Preferiblemente se agita a la temperatura de reacción hasta que se alcanza el óptimo de rendimiento.

5 El procedimiento según la invención se usa, por ejemplo, para la preparación de éster dietílico de ácido α -fluoromalónico que puede usarse, por ejemplo, como producto intermedio para la preparación de 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (véase el documento EP-A-970 057). La 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina se usa para la preparación de heterociclos sustituidos con flúor que son, por ejemplo, biológicamente activos o interesantes como productos intermedios para productos fitosanitarios (véase N. Ishikawa, J. Fluorine Chem. 1984, 25, 203, o el documento EP-A 970 057).

El siguiente ejemplo sirve para explicar la invención. Sin embargo, la invención no se limita al ejemplo.

Ejemplos de preparación

10 **Ejemplo 1** Éster dietílico de ácido α -fluoromalónico

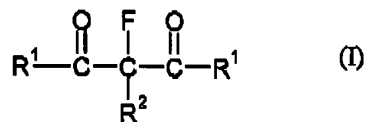


15 Se disponen 137 g (0,85 moles) de trifluorhidrato de trietilamina. Se añaden 86 g (0,85 moles) de trietilamina a 80 °C. Luego se dosifican a 80 °C en 2 horas 195 g (1 mol) de éster dietílico de ácido α -cloromalónico. A continuación se agita durante 15 horas a reflujo (105 a 110 °C) a presión normal. Para aislar del producto de reacción se añaden a 60 °C 200 g de xileno y luego 215 g de agua a la mezcla de reacción y las fases se separan luego a 60 °C. La fase acuosa se extrae con 100 g de xileno.

20 Ambas fases orgánicas se reúnen y se destilan a vacío. La primera fracción es xileno. La segunda fracción (156 g) contiene éster dietílico de ácido α -fluoromalónico con el 96 % de contenido. Esto es 0,84 moles o el 84 % de rendimiento.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I)

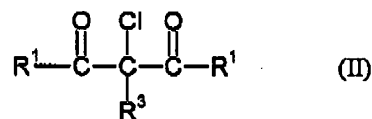


en la que

5 R^1 representa alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y

R^2 representa hidrógeno o flúor,

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (II)



en la que

10 R^1 tiene el significado especificado anteriormente y

R^3 representa hidrógeno, flúor o cloro,

con 1,4 a 2 equivalentes en moles de un producto de adición de fluoruro de hidrógeno a trietilamina a temperaturas de 103 °C a 115 °C a 800 a 1200 mbar (80 a 120 kPa).

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en los compuestos de fórmulas (I) y (II) R^1 representa metoxi o etoxi.

3.- Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque en las fórmulas (I) y (II) R^2 y R^3 representan respectivamente hidrógeno.

4.- Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el procedimiento se realiza a temperaturas de 105 °C a 110 °C.

20 5.- Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el producto de adición de fluoruro de hidrógeno a trietilamina contiene 1,2 a 1,8 moles de fluoruro de hidrógeno por mol de trietilamina.