

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 966**

51 Int. Cl.:

C07C 67/313 (2006.01)

C07C 67/31 (2006.01)

C07C 69/675 (2006.01)

C07C 69/716 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2010 E 10791870 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2447243**

54 Título: **Procedimiento para producción de compuestos de ácido cetomalónico o hidratos de los mismos**

30 Prioridad:

26.06.2009 JP 2009152062

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

21.05.2014

73 Titular/es:

**IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD. (100.0%)
4-26, Ikenohata 1-chome, Taito-ku
Tokyo 110-0008, JP**

72 Inventor/es:

TANI, SHINKI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 461 966 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 producción de compuestos de ácido cetomalónico o hidratos de los mismos.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico tal como diéster de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo mucho más eficaz que el del pasado, haciendo reaccionar un compuesto de ácido malónico tal como diéster de ácido malónico con un compuesto de ácido cloroso.

Antecedentes

10 Un diéster de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo es un compuesto útil como materia prima en la producción de un derivado de éster del ácido pirazin-2-on-3-carboxílico por reacción con diamina (véanse los Documentos de Patente 1 a 4 y los Documentos No de Patente 1 a 2). Esta reacción se usa en la producción de un medicamento o un producto químico agrícola y similares, en particular como un método para producir un derivado de quinoxalino a partir de diamina aromática.

15 Tradicionalmente, como un método de síntesis de diéster de ácido cetomalónico a partir de diéster de ácido malónico, se indicaron métodos directos y métodos indirectos. Sin embargo, ninguno de ellos se ha industrializado debido a la toxicidad o la dificultad en manipular reactivos y similares. Como un método de síntesis de diéster de ácido cetomalónico a partir de diéster de ácido malónico, se conoce, por ejemplo, un procedimiento de producción de diéster de ácido cetomalónico por oxidación de diéster de ácido malónico con un oxidante tal como dióxido de selenio (por ejemplo, véase el Documento No de Patente 3 en el que la tasa de rendimiento es 32,3% del rendimiento teórico sobre la base de dióxido de selenio usado), trióxido de dinitrógeno (por ejemplo, véase el Documento No de Patente 4 en el que la tasa de rendimiento es 74 a 76%) y trióxido de cromo (por ejemplo, véase el Documento No de Patente 6 en el que la tasa de rendimiento es 70%). Sin embargo, estos métodos presentan problemas tales como toxicidad de reactivos, deficiente seguridad u operabilidad de los reactivos, baja tasa de rendimiento, uso de un reactor especial o uso de un metal de transición. El Documento de Patente 6 describe la producción de ésteres de ácido cetomalónico por oxidación de éster de ácido malónico usando dióxido de nitrógeno.

25 Además, hay métodos conocidos de producción de diéster de ácido cetomalónico como sigue: un método para hacer reaccionar un compuesto en que el resto metileno activo de diéster de ácido malónico es sustituido con bromo, con nitrato de plata (por ejemplo, véase el Documento No de Patente 7), un método para hacer reaccionar un compuesto sustituido con grupo azo con dimetildioxirano (por ejemplo, véase el Documento No de Patente 8), un método para hacer reaccionar un compuesto sustituido con grupo metileno con ozono (por ejemplo, véanse los Documentos No de Patente 5 y 9), un método para hacer reaccionar un compuesto sustituido con grupo hidroxilo con un catalizador de metal noble (por ejemplo, véase el Documento de Patente 5) y similares. Sin embargo, estos métodos presentan las desventajas de usar ácido tártrónico que es mucho más caro que el diéster de ácido malónico, como materia prima, o la necesidad de modificación previa del resto metileno activo de diéster de ácido malónico o presentan problemas económicos y de funcionamiento. Además, estos procedimientos presentan problemas tales como el uso de reactivos caros, uso de agentes de reacción especiales, uso de reactores especiales, uso de catalizadores caros o uso de metales de transición.

Lista de citación**Documento de patente**

Documento de Patente 1: Patente de EE.UU. N° 6329389

40 Documento de Patente 2: Patente de EE.UU. N° 6348461

Documento de Patente 3: Patente de EE.UU. N° 4296114

Documento de Patente 4: Patente internacional WO 2005/21547

Documento de Patente 5: Solicitud de Patente Japonesa Abierta al Público para Consulta (JP-A) N° 8-151346

Documento de Patente 6: Patente alemana DE 3345268

Documento no de patente

Documento No de Patente 1: J. W. Clark-Lewis, et al., J. Chem. Soc., 1.957, 430-439.

Documento No de Patente 2: Fumio Yoneda, et al., J. Chem. Soc. Perkin Transactions 1, 1.987, 75-83.

Documento No de Patente 3: S. Astin et al., J. Chem. Soc., 1.933, 391-394.

Documento No de Patente 4: A. W. Dox Organic Syntheses, 4, 1.925, 27-28.

Documento No de Patente 5: Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 3.711 (2.001).

Documento No de Patente 6: Liang Xian liu et al., Chinese Chemical Letters, 3, 1.992, 585-588.

Documento No de Patente 7: Chem. Abstr. 123: 256144.

Documento No de Patente 8: Antonio Saba, Synthetic Communications, 24, 695-699 (1.994).

5 Documento No de Patente 9: Lutz F., et al. Organic Syntheses, 71, 214-219 (1.993)

Sumario de la invención

Problemas que se tienen que resolver por la invención.

10 El objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico tal como diéster de ácido cetomalónico, que resuelva las desventajas de las técnicas tradicionales descritas anteriormente.

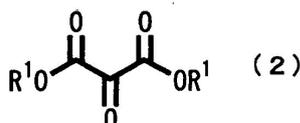
Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico tal como diéster de ácido cetomalónico, que no requiera un reactor o un agente de reacción especial y sea un método nuevo y simple que permita la industrialización en condiciones fáciles.

Medios para resolver los problemas

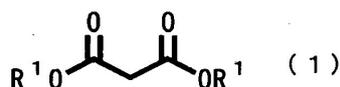
15 En las circunstancias mencionadas, los presentes autores realizaron investigaciones seriamente sobre un método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico tal como diéster de ácido cetomalónico de manera eficaz, y como resultado, descubrieron que el resto metileno de un derivado de ácido malónico se oxida de manera selectiva haciendo reaccionar específicamente un compuesto de ácido malónico tal como diéster de ácido malónico con un compuesto de ácido cloroso para producir según lo cual un correspondiente resto ceto y así se completó la presente
20 invención basándose en estos hallazgos.

De manera específica, la presente invención se refiere a un método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo haciendo reaccionar un compuesto de ácido malónico tal como diéster de ácido malónico con uno o dos o más compuestos de ácido cloroso seleccionados de un ácido cloroso o una sal de ácido cloroso para oxidar el grupo metileno activo del compuesto de ácido malónico para producir un correspondiente
25 compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo.

Si el método de la presente invención es representando usando fórmulas químicas, la presente invención se refiere a un método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico representando por la siguiente fórmula (2) general:



30 (en la que los R¹ pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido con, un grupo alquilo cíclico que puede estar sustituido con, un grupo hidrocarbonado aromático que puede estar sustituido con o un grupo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con, y los dos R¹s pueden unirse entre sí para formar una estructura cíclica como una molécula completa) o un hidrato del mismo, que se caracteriza haciendo reaccionar un compuesto de ácido malónico representando por la siguiente
35 fórmula (1) general:



(en la que los R¹ son el mismo como se describió anteriormente) o una mezcla del mismo (de ahora en adelante, se puede describir simplemente como el "compuesto materia prima") con uno o dos o más compuestos de ácido cloroso seleccionados de un ácido cloroso o una sal de ácido cloroso para oxidar el compuesto de ácido malónico.

40 Además, la presente invención se refiere al método de producción mencionado en el que la reacción se realiza en presencia de un ácido, en particular un compuesto de ácido carboxílico.

Efectos de la invención

Según el método de la presente invención, se proporciona un método para producción industrial de un compuesto de ácido cetomalónico tal como diéster de ácido cetomalónico. Según el método de la presente invención, se oxida un sitio de metileno activo de un compuesto de ácido malónico tal como diéster de ácido malónico, y en ese momento, se puede usar un compuesto de ácido malónico tal como diéster de ácido malónico representado por una fórmula (1) general, que está fácilmente disponible, como materia prima.

El método de la presente invención puede producir un compuesto de ácido cetomalónico tal como diéster de ácido cetomalónico sin que se requiera ningún reactivo altamente tóxico, ningún reactivo de baja seguridad, ningún reactivo especial, ningún reactor especial, ningún reactivo caro, ningún catalizador caro o ningún metal de transición tal como metales nobles. El compuesto de ácido malónico tal como diéster de ácido malónico como materia prima en el método de la presente invención es un compuesto que se usa extensamente en síntesis orgánica y seguro y fácilmente disponible. También, la sal de ácido cloroso usada como oxidante es una sustancia usada como agente blanqueante para pulpa, fibra o alimento y como desinfectante de agua del grifo y es un compuesto que es muy seguro.

Además, el método de la presente invención puede producir un compuesto de ácido cetomalónico tal como diéster de ácido cetomalónico y no requiere modificación previa del resto metileno activo de diéster de ácido malónico, permite reacción directa de un derivado de ácido malónico y no presenta problemas económicos ni de funcionamiento.

El método de la presente invención puede producir un compuesto de ácido cetomalónico tal como diéster de ácido cetomalónico con alta tasa de rendimiento con alta selectividad.

Además, el método de la presente invención puede producir un compuesto de ácido cetomalónico tal como diéster de ácido cetomalónico que permite la selección de condiciones de reacción suaves con buena operabilidad en condiciones simples adecuadas para industrialización.

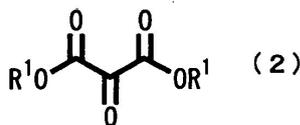
Además, el método de la presente invención no proporciona productos de desecho perjudiciales procedentes de catalizadores o metales de transición, y así permite fácil tratamiento de los productos de desecho, y es compatible con el medio ambiente, y presenta alto valor de uso industrial.

Modos para llevar a cabo la invención

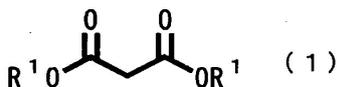
De ahora en adelante, se describirá la presente invención.

Si se describe la presente invención más específicamente, las presentes invenciones son como se describe a continuación en [1] a [28].

[1] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico representando por la siguiente fórmula (2) general:



(en la que los R^1 pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido con, un grupo alquilo cíclico que puede estar sustituido con, un grupo hidrocarbonado aromático que puede tener un sustituyente o un grupo heterocíclico aromático que puede tener un sustituyente, y los dos R^1 pueden unirse entre sí para formar una estructura cíclica como una molécula completa) o un hidrato del mismo, haciendo reaccionar un compuesto de ácido malónico representando por la siguiente fórmula (1) general:



(en la que R^1 es el mismo como se describió anteriormente) o una mezcla del mismo (de ahora en adelante, se puede describir simplemente como el "compuesto materia prima"), con uno o dos o más compuestos de ácido cloroso seleccionados de un ácido cloroso o una sal de ácido cloroso, para oxidar el grupo metileno del compuesto de ácido malónico mencionado.

- [2] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según el [1] mencionado, en el que la reacción del compuesto de ácido malónico y el compuesto de ácido cloroso se realiza en presencia de un ácido.
- 5 [3] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según el [2] mencionado, en el que el ácido es un compuesto de ácido carboxílico.
- [4] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según el [3] mencionado,
- en el que el compuesto de ácido carboxílico es uno o dos o más compuestos de ácido carboxílico seleccionados del grupo que consiste en un ácido carboxílico, una sal de ácido carboxílico, y un anhídrido de ácido carboxílico.
- 10 [5] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según el [3] o [4] mencionado, en el que el compuesto de ácido carboxílico es un ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico.
- [6] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según uno cualquiera del [3] o [5] mencionado, en el que el compuesto de ácido carboxílico es un ácido acético o un ácido acético anhidro.
- 15 [7] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según el [6] mencionado, en el que el compuesto de ácido carboxílico es un ácido acético.
- [8] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según el [3] o [4] mencionado, en el que el compuesto de ácido carboxílico es una combinación de un ácido carboxílico con una sal de ácido carboxílico.
- 20 [9] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según el [8] mencionado, en el que la sal de ácido carboxílico es una sal de metal alcalino de ácido carboxílico o una sal de metal alcalino-térreo de ácido carboxílico.
- [10] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según el [8] o [9] mencionado, en el que la sal de ácido carboxílico es una sal de metal alcalino de ácido carboxílico.
- 25 [11] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según uno cualquiera del [8] a [10] mencionado, en el que el compuesto de ácido carboxílico es un ácido acético y un acetato de sodio.
- [12] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según uno cualquiera del [1] a [11] mencionado, en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con el compuesto de ácido cloroso se realiza en presencia de un disolvente.
- 30 [13] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según el [12] mencionado, en el que el disolvente es un disolvente polar.
- [14] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según el [12] o [13] mencionado, en el que el disolvente es agua, un ácido carboxílico, nitrilos, cetonas, alcoholes, ésteres, un anhídrido de ácido, amidas, sulfóxidos o sulfonas.
- 35 [15] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según uno cualquiera del [12] a [14] mencionado, en el que el disolvente es agua, un ácido carboxílico, nitrilos, alcoholes, ésteres, un anhídrido de ácido o amidas.
- [16] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según uno cualquiera del [12] a [15] mencionado, en el que el disolvente es agua, un ácido acético, acetonitrilo, acetona, isobutil metil
- 40 cetona, metanol o acetato de etilo.
- [17] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según uno cualquiera del [12] a [16] mencionado, en el que el disolvente es agua, un ácido acético, acetonitrilo, metanol o acetato de etilo.
- [18] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según uno cualquiera del [12] a [17] mencionado, en el que el disolvente es agua o un ácido acético.
- 45 [19] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según uno cualquiera del [12] a [18] mencionado, en el que el disolvente es agua.
- [20] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según uno cualquiera del [12] a [19] mencionado, en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con el compuesto de ácido cloroso se realiza en presencia de un disolvente que contiene agua, para producir según lo cual un hidrato del

compuesto de ácido cetomalónico.

[21] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según el [20] anterior, en el que el hidrato del compuesto de ácido cetomalónico se somete a tratamiento térmico o tratamiento de deshidratación, para producir según lo cual un compuesto de ácido cetomalónico.

5 [22] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según uno cualquiera del [1] a [21] mencionado, en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con el compuesto de ácido cloroso se realiza en un intervalo de pH de pH 2 a pH 7.

[23] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según el [22] mencionado, en el que el intervalo de pH es pH 4 a pH 7.

10 [24] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según el [22] o [23] mencionado, en el que el intervalo de pH es pH 4 a pH 6.

[25] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según uno cualquiera del [1] a [24] mencionado, en el que el compuesto de ácido cloroso es una sal de ácido cloroso.

15 [26] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo, según uno cualquiera del [1] a [25] mencionado, en el que el compuesto de ácido cloroso es una sal de metal alcalino de ácido cloroso o una sal de metal alcalino-térreo de ácido cloroso.

[27] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo, según uno cualquiera del [1] a [26] mencionado, en el que el compuesto de ácido cloroso es una sal de metal alcalino de ácido cloroso.

20 [28] El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo, según uno cualquiera del [1] a [27] mencionado, en el que el compuesto de ácido cloroso es clorito de sodio.

La primera característica de la presente invención se encuentra en la oxidación haciendo reaccionar el compuesto representado por una fórmula (1) general con un ácido cloroso. Los autores descubrieron que un compuesto de ácido cloroso presenta capacidad para oxidar de manera específica el grupo metileno de un compuesto de ácido malónico. Por ejemplo, incluso aunque se use un compuesto de ácido hipoclororoso, un compuesto de ácido bromoso o similares, que sea un oxidante similar al oxidante de la presente invención, es decir, un compuesto de ácido cloroso, no transcurre la reacción deseada. Como se describe más adelante, el Ejemplo Comparativo 1 describe un ejemplo en el que se usa hipoclorito de sodio, el Ejemplo Comparativo 2 describe un ejemplo en el que se usa clorato de sodio, el Ejemplo Comparativo 3 describe un ejemplo en el que se usa perclorato de sodio y el Ejemplo Comparativo 4 describe un ejemplo en el que se usa bromito de sodio. Sin embargo, en los ejemplos en que se usaron estos oxidantes, el cetomalonato de dietilo deseado no se pudo detectar. No se indicó en el pasado que el grupo metileno de un compuesto de ácido malónico tal como malonato de dietilo se podía oxidar con un oxidante a base de halógeno. Además, el grupo metileno de un compuesto de ácido malónico no se oxidó con oxidantes a base de halógeno comunes como se muestra en los Ejemplos Comparativos 1 a 4. Sin embargo, sorprendentemente, se descubrió por primera vez que cuando se usa un compuesto de ácido cloroso como oxidante, transcurre la reacción de oxidación deseada, que es la presente invención.

Una segunda característica de la presente invención es una combinación de una sal de ácido cloroso y un ácido carboxílico como un compuesto de ácido cloroso. El ácido cloroso libre es muy inestable y se descompone a temperatura ambiente por reacción de desproporción.

40 Por consiguiente, comúnmente, un método para generar ácido cloroso en un sistema de reacción se realiza poniendo una sal de ácido cloroso tal como clorito de bario y clorito de sodio en contacto con un ácido. Por ejemplo, se sabe obtener una disolución acuosa de ácido cloroso libre poniendo clorito de bario en contacto con ácido sulfúrico diluido.

Los presentes autores estudiaron además el ácido que se tenía que usar, y descubrieron que un ácido carboxílico tal como un ácido acético es adecuado como el ácido. Los detalles para la acción del ácido carboxílico no están suficientemente claros. Sin embargo, como se muestra en el Ejemplo Comparativo 5 descrito a continuación, se presume que cuando se usa un ácido mineral tal como un ácido clorhídrico, se genera ácido cloroso demasiado pronto, y así la reacción con el compuesto de ácido malónico como materia prima no es suficiente. Por otra parte, cuando se usa el ácido carboxílico de la presente invención, transcurre la reacción de oxidación deseada con suficiente tasa de rendimiento debido a que se presume que la reacción transcurre moderadamente y la reacción con el compuesto de ácido malónico como materia prima transcurre moderadamente.

50 Una tercera característica de la presente invención es que la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente que contiene agua. El agua es muy segura y económica y fácil de manipular. Así, una sal de ácido cloroso usada en el método de la presente invención se disuelve bien en agua, y se puede usar agua como un disolvente. Además, junto con agua, se puede combinar un disolvente orgánico miscible con agua, por ejemplo, un disolvente orgánico

malonato de metilo y n-propilo, malonato de etilo y n-propilo, malonato de metilo y fenilo, malonato de metilo y (4-piridilo), malonato de metilo y (2-piridilo) y similares. Ejemplos de compuesto de ácido malónico preferible incluyen ésteres dialquílicos de ácido malónico, en particular éster malonato de dietilo.

5 El compuesto de ácido malónico representado por la formula (1) general (compuesto de materia prima) es un compuesto conocido o un compuesto que se puede producir por un método común, por ejemplo, esterificación de ácido malónico y similares.

Después, se describirá el compuesto de ácido cloroso usado en el método de la presente invención.

En el método de la presente invención, se usa uno o dos o más compuestos de ácido cloroso seleccionados de ácido cloroso o una sal de ácido cloroso.

10 La sal de ácido cloroso es una sal formada de catión e ión de ácido cloroso, pero no se limita al mismo.

Ejemplos del catión incluyen un catión de metal o un catión de onio, pero no se limitan a los mismos.

15 Ejemplos del catión de metal incluyen un ión de metal alcalino tal como un ión litio, un ión sodio, un ión potasio o un ión cesio; un ión de metal alcalino-térreo tal como un ión magnesio, un ión calcio o un ión bario; un ión de metales raros tal como aluminio; un ión de la familia del cinc tal como cinc; un ión de metal de transición tal como un ión cobre, un ión plata, un ión níquel, un ión manganeso o un ión hierro, pero no se limitan a los mismos.

20 Ejemplos del catión onio incluyen un ión amonio (NH_4^+); un ión amonio cuaternario que tiene un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ lineal o ramificado o un grupo fenilo tal como un ión tetrametilamonio, un ión tetrabutilamonio, un ión tetraoctilamonio, un ión trimetil butilamonio, un ión trimetil octilamonio, un ión tributil metilamonio o un ión triocil metilamonio; un ión fosfonio cuaternario que tiene un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ lineal o ramificado o un grupo fenilo tal como un ión tetrametilfosfonio, un ión tetrabutilfosfonio o un ión tetrafenilfosfonio, pero no se limitan a los mismos.

Además, los ejemplos de la sal de ácido cloroso también incluyen una sal de ácido cloroso y aminas (sal de amina).

25 Ejemplos de las aminas que forman la sal incluyen: metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, propilamina, dipropilamina, tripropilamina, butilamina, dibutilamina, tributilamina, diisopropilmetilamina, hidrazina, metilhidrazina, piridina, 2-metilpiridina, 3-metilpiridina, 4-metilpiridina, quinolina, anilina o N,N-dietilanilina y similares, pero no se limitan a las mismas.

Estas sales de ácido cloroso pueden ser un anhídrido o un hidrato.

Estas sales de ácido cloroso pueden ser una monosal o una sal doble.

30 Los ejemplos del compuesto de ácido cloroso incluyen específicamente, por ejemplo, un ácido cloroso; una sal de metal alcalino de ácido cloroso incluyendo clorito de litio, clorito de sodio, clorito de sodio trihidratado o clorito de potasio y similares; una sal de metal alcalino-térreo de ácido cloroso incluyendo clorito de magnesio, clorito de magnesio trihidratado, clorito de calcio, clorito de calcio trihidratado, clorito de bario o clorito de bario dihidratado y similares; una sal de metales raros de ácido cloroso tal como clorito de aluminio; una sal de la familia del cinc de ácido cloroso tal como clorito de cinc dihidratado; una sal de metal de transición de ácido cloroso tal como clorito de cobre (II), clorito de cobre (III), clorito de plata, clorito de níquel dihidratado o clorito de manganeso; clorito de amonio; una sal de amonio cuaternario de ácido cloroso tal como clorito de tetrametilamonio; una sal de fosfonio cuaternario de ácido cloroso tal como clorito de (2,4-dinitrofenil)trietilfosfonio; una sal de amina de ácido cloroso tal como una sal de metilamina de ácido cloroso, una sal de tripropilamina de ácido cloroso, una sal de hidrazina de ácido cloroso, una sal de piridina de ácido cloroso, una sal de 4-metilpiridina de ácido cloroso, una sal de 2,4-dimetilpiridina de ácido cloroso o una sal de quinolina de ácido cloroso; una sal doble tal como $\text{KClO}_2 \cdot \text{NaClO}_2$, $\text{Cu}(\text{ClO}_2)_2 \cdot 2\text{KClO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{ClO}_2)_2 \cdot \text{Mg}(\text{ClO}_2)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ o $\text{Cu}(\text{ClO}_2)_2 \cdot \text{Ba}(\text{ClO}_2)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y similares, pero no se limitan a los mismos.

Estos compuestos de ácido cloroso son compuestos conocidos.

Estos compuestos de ácido cloroso se pueden usar solos o se pueden combinar en 2 o más clases en cualquier proporción.

45 Estos compuestos de ácido cloroso se pueden usar en cualquier forma tal como líquida o sólida del compuesto de ácido cloroso sólo o una disolución acuosa o una disolución de disolvente distinto de agua. Ejemplos del disolvente distinto de agua incluyen un disolvente usado en las reacciones descritas a continuación, pero no se limitan a los mismos.

50 El compuesto de ácido cloroso es preferiblemente una sal de ácido cloroso, más preferiblemente una sal de metal alcalino de ácido cloroso o una sal de metal alcalino-térreo de ácido cloroso, más preferiblemente una sal de metal alcalino de ácido cloroso, además preferiblemente clorito de sodio o clorito de potasio, y además preferiblemente clorito de sodio desde un punto de vista de disponibilidad, simplicidad de manipulación, reactividad y similares.

La relación molar del compuesto de ácido cloroso que se tiene que usar en la reacción puede ser cualquier relación molar para el compuesto materia prima representado por la fórmula (1) general, en que transcurre la reacción. Cuando el compuesto materia prima es un compuesto representado por la fórmula (1) general, la relación molar del compuesto de ácido cloroso está comúnmente, por ejemplo, en un intervalo de 1,0-15,0 moles, preferiblemente en un intervalo de 1,5-5,0 moles y más preferiblemente en un intervalo de 2,0-3,5 moles por 1 mol del compuesto materia prima.

El método de la presente invención se realiza preferiblemente en condición ácida. El pH en el método de la presente invención está preferiblemente en un intervalo de pH 2 a pH 7, más preferiblemente en un intervalo de pH 4 a pH 7, y además preferiblemente en un intervalo de pH 4 a pH 6. No es deseable disminuir el pH extremadamente usando un ácido mineral tal como ácido clorhídrico (véase el Ejemplo Comparativo 5).

Además, en un aspecto preferible de la presente invención, la reacción se realiza en una disolución tamponada tal como disolución tamponada de acetato de sodio para evitar que aumente el cambio de pH durante la reacción.

Después, se describirá el compuesto de ácido carboxílico en la presente invención.

El método de la presente invención se realiza preferiblemente en presencia de un compuesto de ácido carboxílico, como un ácido, en el que el compuesto de ácido carboxílico es una clase o dos o más clases seleccionadas del grupo que consiste en: un ácido carboxílico, una sal de ácido carboxílico y un anhídrido de ácido carboxílico.

Ejemplos del compuesto de ácido carboxílico en el método de la presente invención incluyen un ácido carboxílico orgánico tal como un ácido carboxílico alifático, un ácido carboxílico alicíclico, un ácido carboxílico alifático aromático, un ácido carboxílico aromático y un ácido carboxílico heterocíclico. Ejemplos de ácido carboxílico preferible incluyen un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula (4) general:



(en la que R^2 pueden ser iguales o diferentes entre sí y representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido con, un grupo alquilo cíclico que puede estar sustituido con o un grupo fenilo que puede tener un sustituyente o un grupo heterocíclico aromático que puede tener un sustituyente).

R^2 en la fórmula (4) general puede ser el mismo o diferentes entre sí y representa independientemente: un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo o un grupo n-hexilo (el grupo alquilo lineal o ramificado puede tener un sustituyente tal como un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo o un grupo n-hexilo; un grupo alquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ cíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi o un grupo isopropoxi; un grupo arilo, por ejemplo, un grupo fenilo y un grupo heteroarilo, por ejemplo, un grupo piridilo o un grupo furilo); un grupo alquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ cíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo (el grupo alquilo cíclico puede tener un sustituyente tal como un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo o un grupo n-hexilo; un grupo alquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ cíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi o un grupo isopropoxi; un grupo fenilo y un grupo heteroarilo, por ejemplo, un grupo piridilo o un grupo furilo) y un grupo heteroarilo tal como un grupo piridilo y un grupo furanilo (el grupo heteroarilo puede tener un sustituyente tal como un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo o un grupo n-hexilo; un grupo alquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ cíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi o un grupo isopropoxi; un átomo de halógeno, por ejemplo, bromo, cloro, flúor y yodo; un grupo arilo, por ejemplo, un grupo fenilo y un grupo heteroarilo, por ejemplo, un grupo piridilo o un grupo furilo) y un grupo heteroarilo tal como un grupo piridilo y un grupo furanilo (el grupo heteroarilo puede tener un sustituyente tal como un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo o un grupo n-hexilo; un grupo alquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ cíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi o un grupo isopropoxi; un átomo de halógeno, por ejemplo, bromo, cloro, flúor y yodo; un grupo arilo, por ejemplo, un grupo fenilo y un grupo heteroarilo, por ejemplo, un grupo piridilo o un grupo furilo).

Ejemplos de la sal de los ácidos carboxílicos en el método de la presente invención incluyen una sal del compuesto de ácido carboxílico mencionado representado por la fórmula (4) general. Ejemplos del átomo de metal en el ión metálico para formar la sal incluyen un átomo de metal alcalino de un átomo de litio, un átomo de sodio o un átomo de potasio; un átomo de metal alcalino-térreo tal como un átomo de magnesio, un átomo de calcio o un átomo de

bario; un átomo de metales raros, tal como aluminio; un átomo de la familia del cinc tal como cinc; un átomo de metal de transición tal como un átomo de cobre, un átomo de plata, un átomo de níquel, un átomo de plomo, un átomo de manganeso o un átomo de hierro, pero no se limitan a los mismos.

5 Además, los ejemplos del catión onio para formar la sal incluyen un ión amonio (NH_4^+); un ión amonio cuaternario que tiene un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ lineal o ramificado o un grupo fenilo tal como un ión tetrametilamonio, un ión tetrabutilamonio, un ión tetraoctilamonio, un ión trimetil butilamonio, un ión trimetil octilamonio, un ión tributil metilamonio y un ión triocetil metilamonio; un ión fosfonio cuaternario que tiene un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ lineal o ramificado o un grupo fenilo tal como un ión tetrametilfosfonio, un ión tetrabutilfosfonio y un ión tetrafenilfosfonio, pero no se limitan a los mismos.

10 Además, los ejemplos de la sal de ácido carboxílico incluyen una sal de un ácido carboxílico con aminas (sal de amina de ácido carboxílico).

15 Los ejemplos de las aminas que forman la sal de ácido carboxílico incluyen: metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, propilamina, dipropilamina, tripropilamina, butilamina, dibutilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina, quinolina, isoquinolina, anilina o N, N-dietilanilina y similares, pero no se limitan a los mismos.

20 Ejemplos del anhídrido de ácido carboxílico en el método de la presente invención incluyen un anhídrido del compuesto de ácido carboxílico mencionado representado por la fórmula (4) general. El anhídrido de ácido carboxílico se puede formar de ácidos carboxílicos idénticos sólo o se puede formar de diferentes ácidos carboxílicos. Se prefiere dicho anhídrido de ácido carboxílico, que produce ácido carboxílico libre en agua o un sistema disolvente que contiene agua.

25 En el método de la presente invención, los ejemplos de uno o dos o más compuestos de ácido carboxílico seleccionados del grupo que consiste en: un ácido carboxílico, una sal de ácido carboxílico y un anhídrido de ácido carboxílico y específicamente incluyen, por ejemplo, un ácido carboxílico tal como un ácido acético y un ácido propiónico; una sal de metal alcalino de ácido carboxílico tal como acetato de sodio, propionato de sodio, acetato de potasio y propionato de potasio; una sal de metal alcalino-térreo de ácido carboxílico tal como acetato de magnesio, propionato de magnesio, acetato de calcio y propionato de calcio; una sal de amonio cuaternario de ácido carboxílico tal como acetato de amonio, propionato de amonio y acetato de tetrabutilamonio; una sal de fosfonio cuaternario de ácido carboxílico tal como acetato de tetrabutilfosfonio; una sal de amina de ácido carboxílico tal como una sal de trietilamina de ácido acético y una sal de piridina de ácido acético; un anhídrido de ácido carboxílico tal como un ácido acético anhidro y un ácido propiónico anhidro, pero no se limitan a los mismos.

30 En el método de la presente invención, el compuesto de ácido carboxílico seleccionado del grupo que consiste en: un ácido carboxílico, una sal de un ácido carboxílico y un anhídrido de ácido carboxílico, se puede usar solo o se puede usar en combinación de 2 o más diferentes de cualquier compuesto de ácido carboxílico en cualquier proporción.

35 Cuando el compuesto de ácido carboxílico se usa solo, el compuesto de ácido carboxílico es preferiblemente, por ejemplo, un ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico, más preferiblemente, por ejemplo, un ácido carboxílico, y además preferiblemente, por ejemplo, un ácido carboxílico alifático tal como un ácido acético o un anhídrido alifático de ácido carboxílico tal como un ácido acético anhidro y en particular preferiblemente un ácido carboxílico alifático tal como un ácido acético, pero no se limitan a los mismos.

40 Cuando se usan 2 o más clases diferentes de los compuestos de ácido carboxílico en combinación, la combinación de los compuestos de ácido carboxílico es preferiblemente, por ejemplo, una combinación de un ácido carboxílico y una sal de ácido carboxílico, más preferiblemente, por ejemplo, una combinación de un ácido carboxílico y una sal de metal alcalino de ácido carboxílico y además preferiblemente, por ejemplo, una combinación de un ácido carboxílico alifático y una sal del mismo tal como una combinación de ácido acético y acetato de sodio, pero no se limitan a los mismos.

45 La cantidad del compuesto de ácido carboxílico usado en la reacción puede ser cualquier cantidad mientras la reacción transcurra lo suficiente, pero está, por ejemplo, en un intervalo de 0,01-50 moles, preferiblemente en un intervalo de 0,2-10 moles y más preferiblemente en un intervalo de 0,4-10 moles, por 1 mol del compuesto de ácido malónico representado por la fórmula (1) general. Cuando se usa un ácido carboxílico como el compuesto de ácido carboxílico, el ácido carboxílico se puede usar en cantidad en gran exceso de manera que también actúe como un disolvente descrito a continuación.

50 El método de la presente invención se puede poner en práctica en ausencia de un disolvente o se puede poner en práctica en presencia de un disolvente.

55 Como un disolvente en el método de la presente invención, el método de la presente invención se puede poner en práctica en, por ejemplo, un disolvente acuoso. Cuando el compuesto de ácido cloroso se usa como una disolución acuosa, el método de la presente invención puede llevarse a cabo lo suficiente con sólo un disolvente acuoso

procedente de una disolución acuosa del compuesto de ácido cloroso. Además, el método de la presente invención se puede llevar a cabo usando un disolvente distinto de agua. Un disolvente que se puede usar en la reacción puede ser cualquier disolvente mientras no inhiba la reacción. Por ejemplo, los ejemplos del disolvente incluyen un ácido carboxílico tal como un ácido acético y un ácido propiónico; un anhídrido de ácido tal como un ácido acético anhídrido y un ácido propiónico anhídrido; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; alcoholes tales como metanol, etanol y etilenglicol; ésteres representados por éster de ácido acético tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo; cetonas tales como acetona, etil metil cetona e isobutil metil cetona; amidas tales como dimetilformamida, dimetilacetoamida y N-metilpirolidona; alquilureas tales como tetrametilurea, amidas de ácido fosfórico tales como triamida hexametilfosfórica (HMPA), sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; sulfonas tales como sulfolano o dimetilsulfona; ésteres de ácido carbónico tales como carbonato de propileno; disolventes éter tales como dietil éter y tetrahidrofurano, dioxano y similares. Además, los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y clorobenceno; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; hidrocarburos alifáticos tales como pentano y n-hexano y similares, pero no se limitan a los mismos. Estos disolventes se pueden usar solos o se pueden usar como un disolvente de mezcla en cualquier proporción de mezcla.

El disolvente es preferiblemente un disolvente polar desde un punto de vista de afinidad y reactividad del compuesto materia prima con el compuesto de ácido cloroso y similares. Además, el disolvente es preferiblemente agua, un ácido carboxílico, nitrilos, cetonas, alcoholes, ésteres, un anhídrido de ácido, amidas, sulfóxidos o sulfonas. Además, el disolvente es preferiblemente agua, un ácido carboxílico, nitrilos, alcoholes, ésteres, un anhídrido de ácido o amidas. Además, el disolvente es preferiblemente agua, un ácido carboxílico, nitrilos o alcoholes. Además, el disolvente es preferiblemente agua, un ácido carboxílico o nitrilos. Además, el disolvente es preferiblemente agua, un ácido acético, acetonitrilo, acetona, isobutil metil cetona, metanol o acetato de etilo. Además, el disolvente es preferiblemente agua, un ácido acético, acetonitrilo, metanol o acetato de etilo. Además, el disolvente es preferiblemente agua, un ácido acético o acetonitrilo. Además, el disolvente es preferiblemente agua o un ácido acético. Además, el disolvente es preferiblemente agua, que es simple y económico.

En la presente memoria, el disolvente polar es un disolvente que tiene una permitividad específica de 5 o más. En la presente memoria, la permitividad específica es un valor descrito en La Sociedad Química de Japón, "Handbook for Chemicals" (fundamentos), 5ª revisión, págs. 1-770-777, Maruzen Co., Ltd., 2.004. El disolvente usado en la reacción es preferiblemente un disolvente polar que tiene una permitividad específica de 5 o más, más preferiblemente un disolvente polar que tiene una permitividad específica de 7 o más, además preferiblemente un disolvente polar que tiene una permitividad específica de 17 o más, y en particular preferiblemente un disolvente polar que tiene una permitividad específica de 20 o más.

Si la polaridad del disolvente permanece demasiado baja, el sistema de reacción se convierte en una bicapa, y así la afinidad se reduce entre la fase oleosa que contiene el compuesto materia prima y la fase acuosa que contiene el compuesto de ácido cloroso, según lo cual la reacción apenas puede transcurrir, que no es deseable. Sin embargo, sin estar limitados a la misma, la reacción se puede poner en práctica en presencia de cualquier disolvente.

En cuanto al disolvente, la reacción se realiza preferiblemente en presencia de disolvente acuoso puesto que se puede seleccionar una forma de eliminar la sustancia deseada entre una forma del compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula (2) general o una forma de un hidrato del compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula (3) general por la selección adecuada de condiciones de tratamiento en el tratamiento post-reacción.

La cantidad del disolvente puede ser cualquier cantidad mientras permita suficiente agitación del sistema de reacción, pero está comúnmente en un intervalo de 0,05 a 100 moles y preferiblemente 0,5 a 35 moles por 1 mol del compuesto materia prima representado por la fórmula (1) general.

La temperatura de reacción de la reacción está, por ejemplo, en un intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente que se tiene que usar, preferiblemente en un intervalo de 0°C a 60°C y más preferiblemente en un intervalo de 5°C a 30°C.

El tiempo de reacción de la reacción no está limitado en particular, pero preferiblemente 0,5 horas a 24 horas y más preferiblemente 1 hora a 10 horas desde un punto de vista de supresión de subproductos y similares.

La reacción es una reacción de oxidación, y, por ejemplo, si hay preocupación por generación de calor implicada en la reacción en trabajo a gran escala, la generación de calor implicada en la reacción se suprime preferiblemente adoptando un procedimiento adecuado tal como adición en pequeñas porciones o adición gota a gota de una materia prima.

En general, si la reacción se pone en práctica en presencia de disolvente agua, el producto es obtenido en una forma de un hidrato de un compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula (3) general y si la reacción se pone en práctica en condiciones no acuosas, el producto es obtenido en forma de un compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula (2) general. Además, si la reacción se pone en práctica en presencia de agua y se desea eliminar un producto en forma de un compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula

(2) general, se puede deshidratar un hidrato de un compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula (3) general realizando tratamiento de deshidratación tal como deshidratación azeotrópica de tolueno en el tratamiento después de la reacción, para obtener fácilmente un producto en forma de un compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula (2) general. En otras palabras, en el método de la presente invención, la forma aislada del producto se puede hacer en cualquier forma deseada entre una forma de un hidrato de un compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula (3) general y una forma de un compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula (2) general, por la selección adecuada en el disolvente de reacción o el tratamiento post-reacción.

Después, un método de producción del compuesto de la presente invención se describirá específicamente por los Ejemplos, pero la presente invención no se limita a estos Ejemplos.

En la presente memoria, se midió el pH en cada Ejemplo mediante un indicador de la concentración de ión hidrógeno de tipo electrodo de vidrio, modelo: HM-20P fabricado por DKK-TOA CORPORATION.

[Ejemplo 1]

Producción de cetomalonato de dietilo.

A un matraz de cuatro bocas de 1.000 ml provisto de un agitador mecánico, un embudo de goteo y un termómetro, se añadieron lentamente 496,8 g (1,37 moles) de disolución acuosa de clorito de sodio al 25%, y después 26 ml (0,46 moles) de ácido acético. El pH en el sistema de reacción fue pH 4,4. Además, se añadieron lentamente 100 g (0,62 moles) de malonato de dietilo a temperatura ambiente y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadieron 490 ml de acetato de etilo al sistema de reacción para separar los líquidos. Se separó la capa orgánica y se separó por destilación acetato de etilo a presión reducida.

Se añadió tolueno al mismo para realizar deshidratación azeotrópica y se separó por destilación el tolueno a presión reducida, para proporcionar 105 g de cetomalonato de dietilo como una sustancia oleosa (tasa de rendimiento del 97%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,41 (c, J=7,2 Hz, 2H), 1,40 (t, J=7,2 Hz, 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ : 178,2; 160,3; 63,6; 14,1 ppm.

GC-MS M^+ =174.

[Ejemplo 2]

Producción de un hidrato de cetomalonato de dietilo.

A un matraz de cuatro bocas de 100 ml provisto de un agitador mecánico, un embudo de goteo y un termómetro, se añadieron lentamente 49,6 g (0,137 moles) de disolución acuosa de clorito de sodio al 25% y después 2,6 ml (0,046 moles) de ácido acético. El pH en el sistema de reacción fue pH 4,4. Además, se añadieron lentamente 10 g (0,062 moles) de malonato de dietilo a temperatura ambiente y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadieron 49 ml de acetato de etilo al sistema de reacción para separar los líquidos. Se separó la capa orgánica y se separó por destilación acetato de etilo a presión reducida, para proporcionar 11,6 g de cetomalonato de dietilo hidratado (punto de fusión: 54,6 a 56,9°C) (tasa de rendimiento del 97%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,31 (c; J=7,2 Hz; 2 H); 1,30 (t; J=7,2 Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (300 MHz; CDCl_3) δ : 168,6; 90,4; 63,7; 14,1 ppm.

[Ejemplos 3-7]

Para un matraz en forma de berenjena de 50 ml provisto de un agitador magnético, se pusieron malonato de dietilo (DEM), clorito de sodio (clorito de Na), ácido acético, acetato de sodio (acetato de Na) y agua en la escala de reacción y la relación molar como se muestra en la siguiente Tabla 1. En la presente memoria, los resultados de medición del pH en el sistema de reacción se presentan en la Tabla 1. Además, se agitó la mezcla a temperatura ambiente para el tiempo mostrado en la Tabla 1 y después se analizó por cromatografía de gases (CG) para calcular la tasa de rendimiento. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

Ej. N°	Escala de reacción (cantidad de adición DEM)	Relación molar (DEM=1)			Agua	pH	Tiempo	Rendimiento porcentaje área GC
	mmol	Clorito de Na	Ácido acético	Acetato de Na	l/mol	-	h	%
3	5,19	2,20	0,48	0,10	1,0	5,3	7	100
4	5,62	2,20	0,44	0,13	1,0	5,5	8	100
5	6,06	2,20	0,41	0,17	1,0	5,8	24	100
6	5,19	2,20	0,48	0,10	2,0	5,2	24	100
7	5,19	2,20	0,48	0,10	3,0	5,2	24	100

Como se muestra en la Tabla 1, se entiende que la reacción transcurre casi cuantitativamente por oxidación con ácido cloroso.

5 [Ejemplo 8]

Se realizó una reacción de manera similar al Ejemplo 1 usando 0,25 g (0,0016 moles) de malonato de dietilo, 0,95 ml (0,0166 moles) de ácido acético, 1,71 g (0,0047 moles) de disolución acuosa de clorito de sodio al 25% y se realizó análisis GC para proporcionar 88,1% de porcentaje de área GC de cetomalonato de dietilo.

Ejemplo comparativo 1

- 10 Se realizó una reacción de manera similar al Ejemplo 1 usando 0,25 g (0,0016 moles) de malonato de dietilo y 0,94 ml (0,0164 moles) de ácido acético, excepto que 8,14 g (0,0056 moles) de disolución acuosa de hipoclorito de sodio al 5% se usó en vez de disolución acuosa de clorito de sodio al 25%. Sin embargo, no se detectó cetomalonato de dietilo en análisis GC.

Ejemplo comparativo 2

- 15 Se realizó una reacción de manera similar al Ejemplo 1 usando 0,25 g (0,0016 moles) de malonato de dietilo y 0,94 ml (0,0164 moles) de ácido acético, excepto que se usaron 0,58 g (0,0056 moles) de clorato de sodio en vez de disolución acuosa de clorito de sodio al 25% y 1,49 ml de agua. Sin embargo, no se detectó cetomalonato de dietilo en análisis GC.

Ejemplo comparativo 3

- 20 Se realizó una reacción de manera similar al Ejemplo 1 usando 0,25 g (0,0016 moles) de malonato de dietilo y 0,94 ml (0,0164 moles) de ácido acético, excepto que se usaron 0,67 g (0,0056 moles) de perclorato de sodio en vez de disolución acuosa de clorito de sodio al 25% y 1,49 ml de agua. Sin embargo, no se detectó cetomalonato de dietilo en análisis GC.

Ejemplo comparativo 4

- 25 Se realizó una reacción de manera similar al Ejemplo 1 usando 0,25 g (0,0016 moles) de malonato de dietilo y 0,94 ml (0,0164 moles) de ácido acético, excepto que se usaron 0,74 g (0,0056 moles) de bromito de sodio en vez de disolución acuosa de clorito de sodio al 25% y 1,49 ml de agua. Sin embargo, no se detectó cetomalonato de dietilo en análisis GC y se produjo dibromuro en 19,5%.

Ejemplo comparativo 5

- 30 Se realizó una reacción de manera similar al Ejemplo 1 usando 0,25 g (0,0016 moles) de malonato de dietilo y 0,49 g (0,0056 moles) de clorito de sodio, excepto que se usaron 0,48 ml (0,0056 moles) de ácido clorhídrico al 35% en vez de ácido acético y el pH en el momento de iniciación de la reacción fue 0,8. Sin embargo, no se detectó

cetomalonato de dietilo en análisis GC.

Aplicabilidad industrial

5 El método de la presente invención puede producir un diéster de ácido cetomalónico representado por una fórmula (2) general o un hidrato del mismo sin requerir ningún reactivo altamente tóxico, ningún reactivo de baja seguridad, ningún agente reaccionante especial, ningún reactor especial, ningún reactivo caro, ningún catalizador caro o ningún metal de transición tal como los metales nobles.

Además, según el método de la presente invención, es posible producir un diéster de ácido cetomalónico representado por una fórmula (2) general o un hidrato del mismo sin modificación previa de un resto metileno activo de diéster de ácido malónico y sin problemas económicos ni de funcionamiento.

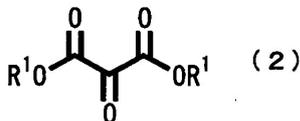
10 Además, según el método de la presente invención, es posible producir un diéster de ácido cetomalónico representado por una fórmula (2) general o un hidrato del mismo con alta tasa de rendimiento.

Además, según el método de la presente invención, es posible producir un diéster de ácido cetomalónico representado por una fórmula (2) general o un hidrato del mismo con buena operabilidad, en condiciones fáciles, adecuadas para la industria, en condiciones simples.

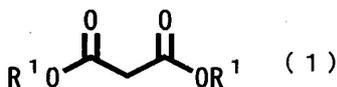
15 El diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula (2) general o un hidrato del mismo obtenido por el método de la presente invención es un compuesto útil como compuesto intermedio para un medicamento o productos químicos agrícolas.

REIVINDICACIONES

1. Un método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico representado por la siguiente fórmula (2) general:



5 (en la que los R^1 pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido con, un grupo alquilo cíclico que puede estar sustituido con, un grupo hidrocarbonado aromático que puede tener un sustituyente o un grupo heterocíclico aromático que puede tener un sustituyente y los dos R^1 pueden unirse entre sí para formar una estructura cíclica como una molécula completa) o un hidrato del mismo, haciendo reaccionar un compuesto de ácido malónico representado por la siguiente fórmula (1) general:



- 10 (en la que R^1 es el mismo como se describió anteriormente) o una mezcla del mismo, con uno o dos o más compuestos de ácido cloroso seleccionados del grupo que consiste en un ácido cloroso o una sal de ácido cloroso, para oxidar el compuesto de ácido malónico.
- 15 2. El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto de ácido cloroso es una sal de ácido cloroso.
3. El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto de ácido cloroso es una sal de metal alcalino de ácido cloroso o una sal de metal alcalino-térreo de ácido cloroso.
- 20 4. El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de ácido cloroso es clorito de sodio.
5. El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la reacción de un compuesto de ácido malónico o una mezcla del mismo con un compuesto de ácido cloroso se realiza en un intervalo de pH 2 a pH 7.
- 25 6. El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la reacción de un compuesto de ácido malónico o una mezcla del mismo con un compuesto de ácido cloroso se realiza en presencia de uno o dos o más compuestos de ácido carboxílico seleccionados del grupo que consiste en un ácido carboxílico, una sal de ácido carboxílico y un anhídrido de ácido carboxílico.
- 30 7. El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según la reivindicación 6, en el que el compuesto de ácido carboxílico es un ácido carboxílico.
8. El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según la reivindicación 6, en el que el compuesto de ácido carboxílico es un ácido acético.
- 35 9. El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según la reivindicación 6, en el que el compuesto de ácido carboxílico es una combinación de un ácido carboxílico con una sal de ácido carboxílico.
10. El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según la reivindicación 6 ó 9, en el que el compuesto de ácido carboxílico es una combinación de un ácido carboxílico con una sal de metal alcalino de ácido carboxílico.
- 40 11. El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la reacción de un compuesto de ácido malónico o una mezcla del mismo con un compuesto de ácido cloroso se realiza en presencia de un disolvente.
12. El método de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo según la reivindicación

11, en el que el disolvente es un disolvente polar.