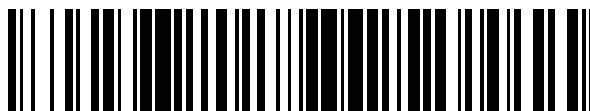


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 511 994**

51 Int. Cl.:

**C07C 45/45** (2006.01)

**C07C 45/65** (2006.01)

**C07C 45/00** (2006.01)

**C07C 49/255** (2006.01)

**C07C 49/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2010 E 10707829 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2403820**

54 Título: **Procedimiento químico para la producción de éteres de haloalquenona**

30 Prioridad:

**04.03.2009 GB 0903749**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.10.2014**

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)  
Schwarzwaldallee 215  
4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**JACKSON, DAVID ANTHONY;  
SCHLETH, FLORIAN;  
NEGI, DEVENDER SINGH y  
PFAFF, WERNER**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 511 994 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).

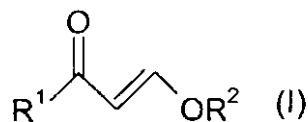
## DESCRIPCIÓN

Procedimiento químico para la producción de éteres de haloalquenona.

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la producción de éteres de haloalquenona, en particular 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona.

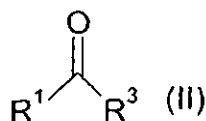
- 5 Se conocen procedimientos para producir éteres de haloalquenona, tales como el anterior. Así, la patente europea EP-A-1254883 describe un procedimiento semi-discontinuo para producir éteres de haloalquenona, en la que el procedimiento se realiza en presencia de una base. La patente internacional WO 2009/006217 describe un procedimiento discontinuo para producir 4-alcoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-onas usando un catalizador de sulfóxido o formamida. La patente internacional WO 2004108647 describe un procedimiento semi-discontinuo realizado en
- 10 ausencia de una base y/o en presencia de un estabilizante para la alquenona resultante. Sin embargo, estos procedimientos semi-discontinuos pueden presentar desventajas con respecto a producción comercial a mayor escala. En particular, para producir cantidades comerciales del producto deseado los procedimientos semi-discontinuos conocidos requieren el uso de grandes reactores. Además, el uso de una base y/o disolvente adicional en el procedimiento requiere, por ejemplo, etapas de purificación adicionales. Más aún, los procedimientos semi-discontinuos en los que se añade el haluro a alquil vinil éter en exceso requieren el uso de grandes cantidades del alquil vinil éter, que es indeseable ya que puede tener lugar fácilmente polimerización del alquil vinil éter.

- Se ha desarrollado ahora un nuevo procedimiento mejorado que permite que el procedimiento se realice de manera continua - que es más deseable comercialmente- y que supera las desventajas ya mencionadas asociadas a los nuevos procedimientos. En particular, el procedimiento continuo a que se refiere la presente invención se puede
- 20 hacer operar, si se desea, en ausencia de una base (u otros estabilizantes) y/u otros reactivos / disolventes, permite el uso de reactores más pequeños que un procedimiento semi-discontinuo, proporciona buenas velocidades de reacción y buenos rendimientos ya que el procedimiento continuo permite el uso de temperaturas de reacción por encima de las asociadas típicamente a los procedimientos semi-discontinuos, evita el almacenamiento de compuestos intermedios inestables y mantiene la formación de cualquier subproducto no deseado en un mínimo.
- 25 Así, según la presente invención se proporciona un procedimiento continuo para producir un éter de haloalquenona de la Fórmula (I):

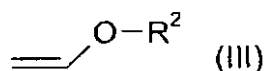


en la que  $\text{R}^1$  es haloalquilo  $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ,  $\text{R}^2$  es un alquilo  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  o fenilo, comprendiendo el procedimiento:-

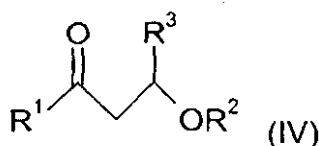
- 30 (i) hacer reaccionar, en un primer reactor de tanque con agitación continua que comprende un disolvente, un haluro de la Fórmula (II):



en la que  $\text{R}^1$  es como se definió previamente y  $\text{R}^3$  es halógeno, con un vinil éter de la Fórmula (III):



en la que  $\text{R}^2$  es como se definió previamente, para formar un compuesto intermedio de la Fórmula (IV),



en la que la concentración del vinil éter de la Fórmula (III) en la masa de reacción es 15% o menor p/p y

(ii) transferir la masa de reacción del primer reactor de tanque con agitación continua a un reactor de tanque con agitación continua posterior, en el que las condiciones dentro del reactor posterior permiten la eliminación de haluro de hidrógeno ( $\text{HR}^3$ ) del compuesto intermedio para proporcionar el éter de haloalqueno de la Fórmula (I).

- 5 En una realización preferida,  $\text{R}^1$  se selecciona del grupo que consiste en:  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$  y  $\text{CF}_3$ . En una realización más preferida,  $\text{R}^1$  es  $\text{CF}_3$ .

En otra realización preferida,  $\text{R}^2$  es etilo.

En otra realización preferida,  $\text{R}^3$  es cloro.

- 10 En una realización preferida en particular, el procedimiento es para producir 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona en la que  $\text{R}^1$  es  $\text{CF}_3$ ,  $\text{R}^2$  es etilo y  $\text{R}^3$  es cloro.

Para permitir que el procedimiento transcurra de una manera continua, se ha encontrado que es importante que la concentración del alquil vinil éter de la Fórmula (III) en el primer reactor de tanque con agitación continua es 15% o menor p/p, incluso 10% o menor o incluso 5% o menor.

- 15 El disolvente en el primer reactor de tanque con agitación continua puede ser cualquier disolvente adecuado en que se pueda realizar la reacción. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen tolueno, cloruro de metileno y dicloruro de etileno. Sin embargo, en una realización preferida de la presente invención, el disolvente comprende un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto de la Fórmula (IV) o una mezcla de los mismos. El uso de un compuesto de la Fórmula (I) y/o un compuesto de la Fórmula (IV) como el disolvente proporciona un procedimiento simplificado que evita la necesidad de disolventes adicionales, evita etapas de purificación adicionales, evita la generación de corrientes de desecho no deseadas y así ofrece reducción de coste significativa. Además, se ha encontrado que se observa una velocidad más rápida de acetilación en el procedimiento continuo de la presente invención si se usan un compuesto de la Fórmula (I) y/o el compuesto intermedio de la Fórmula (IV) como el disolvente comparado con, por ejemplo, tolueno. Además, en el caso de que el haluro de la Fórmula (II) usado en el procedimiento sea un gas (por ejemplo, cloruro de trifluoroacetilo) entonces se ha encontrado que este es fácilmente soluble en un compuesto de la Fórmula (I) y/o un compuesto de la Fórmula (IV).
- 20
- 25

Así, en el procedimiento continuo de la presente invención el haluro de la Fórmula (II) y el vinil éter de la Fórmula (III) se alimentan al primer reactor de tanque con agitación continua. La relación molar del haluro al vinil éter en el reactor es típicamente de 0,8:1 a 1:0,8, preferiblemente de 0,9:1.

- 30 Típicamente, la velocidad de alimentación al primer reactor de tanque con agitación continua se ajusta de manera que el volumen total del reactor se reemplace de una hora a cinco horas.

La temperatura interna del primer reactor de tanque con agitación continua es típicamente de  $-20^\circ\text{C}$  a  $+35^\circ\text{C}$ , más preferiblemente de  $-10^\circ\text{C}$  a  $+10^\circ\text{C}$ .

- 35 Se puede ver que el procedimiento de la presente invención comprende dos reactores de tanque con agitación continua que permite que los volúmenes de reactor se puedan mantener en un mínimo. El rendimiento del compuesto intermedio de la Fórmula (IV) usando justo un reactor de tanque con agitación continua en que realizar la reacción de acetilación puede ser 90% o más. Sin embargo, para mejorar el rendimiento incluso más se debería apreciar que el procedimiento puede comprender reactores adicionales. Por ejemplo, la masa de reacción de la primera reacción con agitación se puede transferir a uno o más reactores de tanque con agitación continua, adicionales, previamente a que se transfiera la masa de reacción al reactor de tanque con agitación continua posterior donde se realiza la eliminación del haluro de hidrógeno. En una realización preferida en particular de la presente invención, la masa de reacción de la primera reacción con agitación se transfiere a un reactor de flujo turbulento antes de que se transfiera al reactor de tanque con agitación continua posterior. Utilizando uno o más reactores de tanque con agitación continua adicionales y/o un reactor o reactores de flujo turbulento el rendimiento de compuesto intermedio de la Fórmula (IV) se puede aumentar a 95% o más.
- 40

- 45 La temperatura interna del reactor de flujo turbulento puede ser la misma que la del primer tanque con agitación continua. Sin embargo, en una realización preferida la temperatura interna del reactor de flujo turbulento es de  $0^\circ\text{C}$  a  $+35^\circ\text{C}$ , más preferiblemente de  $10^\circ\text{C}$  a  $+35^\circ\text{C}$  - que por consiguiente permite que la reacción transcurra a una velocidad más rápida y anula la necesidad de equipo de enfriamiento que se tiene que usar junto con el reactor de flujo turbulento reduciendo así además el coste.

- 50 El tiempo de permanencia en el reactor de flujo turbulento es típicamente de 15 minutos a cuatro horas, más preferiblemente de 30 minutos a una hora.

Una vez que la formación del compuesto intermedio de la Fórmula (IV) ha alcanzado el nivel deseado, la masa de reacción se transfiere al reactor de tanque con agitación continua posterior en que las condiciones son de manera

que tenga lugar la eliminación del haluro de hidrógeno del compuesto intermedio de Fórmula (IV) y se forme el éter de haloalquenona de la Fórmula (I).

Se sugiere que el experto apreciará fácilmente la naturaleza de las condiciones requeridas para la eliminación del haluro. Típicamente, la eliminación de haluro de hidrógeno tiene lugar a temperatura elevada, presión reducida o una combinación de ambos. Así, en una realización preferida, la temperatura interna del reactor de tanque con agitación continua posterior es de +30°C a +150°C, más preferiblemente +70°C a +110°C y lo más preferiblemente de +90°C a +100°C. Por supuesto, se ha encontrado que una temperatura interna en exceso de +90°C es beneficiosa en particular debido al tiempo de permanencia disminuido en el reactor proporcionado - que evita la formación de subproductos indeseables.

Como se ha mencionado, la presión interna del reactor de tanque con agitación continua posterior se puede reducir opcionalmente para mejorar la eliminación del haluro de hidrógeno. Así, en una realización preferida la presión interna del reactor de tanque con agitación continua posterior es de 0 a 50 kPa (0 a 500 mbar), más preferiblemente de 25 a 35 kPa (250 a 350 mbar). El tiempo de permanencia de la masa de reacción en el segundo reactor es típicamente de 15 minutos a cuatro horas, preferiblemente de 60 minutos a tres horas. Se debería entender además que la masa de reacción del reactor de tanque con agitación continua posterior se puede reciclar por el reactor, o hacer pasar un reactor de tanque con agitación continua adicional, si se requiere, para mejorar la conversión del compuesto intermedio de la Fórmula (IV) al éter de haloalquenona de la Fórmula (I). Si se utiliza una etapa adicional entonces es ventajoso reducir la presión interna del segundo reactor de tanque con agitación continua durante la etapa de reciclado para mejorar además la conversión.

## Ejemplos

### Procedimiento general

Se carga un reactor con camisa de 200 ml provisto de un agitador superior y una salida lateral con hasta 180 ml de 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona o 4-cloro-4-etoxi-1,1,1-trifluoro-2-butanona. Se conecta el reactor a un lavador de polvos que contiene hidróxido de sodio acuoso. La temperatura de la camisa se ajusta a -10°C y se alimentan simultáneamente cloruro de trifluoro-acetilo (TFAC) y etil vinil éter (EVE) al reactor con la temperatura interna mantenida entre -5 y 10°C. Se reemplaza el volumen total del reactor en dos a tres horas y se ajusta la velocidad de alimentación de acuerdo con esto. Se deja que la mezcla de reacción que rebosa pase por un reactor de flujo turbulento (PFR) unido a la salida del primer reactor. El tiempo de permanencia de la mezcla de reacción en el PFR es treinta minutos. Se hace reaccionar el PFR a temperatura ambiente. Se realiza un análisis de la mezcla de reacción en el extremo del PFR por ambos análisis GC y RMN. Normalmente, se encuentra consumo total de EVE. Por RMN se determina el contenido en 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona en la mezcla de reacción y se encuentra normalmente que está por debajo de 10% después de tres horas o más de funcionamiento. El rendimiento químico para la 4-cloro-4-etoxi-1,1,1-trifluoro-2-butanona es entre 90% y 100%. Cl-IM: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5,96 (dd, J=7,0; 4,5 Hz, 1 H), 3,96 (dc, J=9,5; 7,0 Hz, 1 H), 3,61 (dc, J=9,5; 7,0 Hz, 1 H), 3,51 (dd, J=18,1; 6,5 Hz, 1 H), 3,38 (dd, J=18,1; 4,5 Hz, 1 H), 1,24 (t, J=7,0 Hz, 3 H).

Se alimenta la mezcla de 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona / 4-cloro-4-etoxi-1,1,1-trifluoro-2-butanona a un segundo reactor con camisa (200 ml de volumen) provisto de un agitador superior. Se conecta el reactor a un lavador de polvos que contiene hidróxido de sodio acuoso. Al comienzo de la reacción el reactor contiene 4-cloro-4-etoxi-1,1,1-trifluoro-2-butanona y se hace funcionar a una temperatura de 80°C y a presión atmosférica o a 80°C y una presión interna de 35 kPa (350 mbar). El tiempo para que se reemplace el volumen total del reactor es 60 a 120 minutos; la velocidad de alimentación se ajusta de acuerdo con esto. Se recoge y se analiza la mezcla de reacción que rebosa resultante. Si se hace funcionar el reactor a presión atmosférica, el material recogido puede no convertirse totalmente y se alimenta al reactor de nuevo en un segundo periodo. Para este segundo periodo se hace funcionar el reactor a 35 kPa (350 mbar). Después del periodo o de los periodos se encuentra que el material que rebosa contiene 75-85% de 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona.

4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,88 (d, J=12,6 Hz, 1 H), 5,84 (d, J=12,6 Hz, 1 H), 4,09 (c, J=7,0 Hz, 2 H), 1,38 (t, J=7,0 Hz, 3 H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 180,8 (J<sub>C-F</sub>=35Hz); 168,0; 116,4 (J<sub>C-F</sub>=290 Hz); 98,0; 69,0; 14,3. Análisis GC: HP 6.890, columna J y W DB-5, 15 m, 530 μm de diámetro, entrada: 180°C, flujo He: 3,5 ml/min, 9,7 kPa; detector: 30 ml H<sub>2</sub>/min, Aire: 400 ml/min, 300°C. Programa de temperatura: T<sub>0</sub>=50°C, gradiente positivo a 280 °C, 20°C/min, mantenido 5 min. Tiempo de retención: Cl-IM: 8,16 min, 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona: 8,90 min.

### Ejemplo 1:

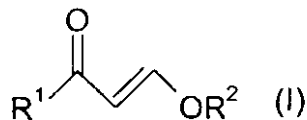
Usando el procedimiento general ya descrito, se hicieron reaccionar TFAC (854 g, 6,45 moles) y EVE (419 g, 5,81 moles) para proporcionar una mezcla bruta de 1.244 g que contenía 4-cloro-4-etoxi-1,1,1-trifluoro-2-butanona. Se convirtieron 1.239 g de esta mezcla en 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona en dos periodos consecutivos (60 minutos de tiempo de permanencia cada uno, primero a presión atmosférica, segundo a 35 kPa (350 mbar)) para proporcionar 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (802 g, 4,77 moles, 82%).

Ejemplo 2:

Usando el procedimiento general ya descrito, se hicieron reaccionar TFAC (715 g, 5,40 moles) y EVE (389 g, 5,40 moles) para proporcionar una mezcla bruta de 1.060 g que contenía -cloro-4-etoxi-1,1,1-trifluoro-2-butanona. Se convirtieron entonces 924 g de los mismos en 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (90 minutos de tiempo de permanencia a 35 kPa (350 mbar)) para proporcionar 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (628 g, 3,74 moles, 79%).

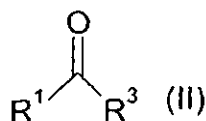
## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento continuo para producir un éter de haloalquenona de la Fórmula (I):

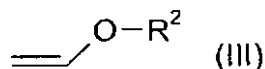


en la que  $\text{R}^1$  es haloalquilo  $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ,  $\text{R}^2$  es un alquilo  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  o fenilo, comprendiendo el procedimiento:-

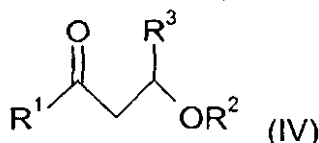
- 5 (i) hacer reaccionar, en un primer reactor de tanque con agitación continua que comprende un disolvente, un haluro de la Fórmula (II):



en la que  $\text{R}^1$  es como se definió previamente y  $\text{R}^3$  es halógeno, con un vinil éter de la Fórmula (III):



- 10 en la que  $\text{R}^2$  es como se definió previamente, para formar un compuesto intermedio de la Fórmula (IV),



en la que la concentración del vinil éter de la Fórmula (III) en la masa de reacción es 15% o menor p/p y

- 15 (ii) transferir la masa de reacción del primer reactor de tanque con agitación continua a un reactor de tanque con agitación continua posterior, en el que las condiciones dentro del reactor posterior permiten la eliminación de haluro de hidrógeno ( $\text{HR}^3$ ) del compuesto intermedio de la Fórmula (IV) para proporcionar el éter de haloalquenona de la Fórmula (I).

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la concentración del vinil éter de la Fórmula (III) en la masa de reacción es 10% o menor p/p.

- 20 3. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el disolvente en el primer reactor de tanque con agitación continua es un compuesto de la Fórmula (I) y/o un compuesto de la Fórmula (IV).

4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que  $\text{R}^1$  se selecciona del grupo que consiste en:  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$  y  $\text{CF}_3$ .

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que  $\text{R}^1$  es  $\text{CF}_3$ .

6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que  $\text{R}^2$  es etilo.

- 25 7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que  $\text{R}^3$  es cloro.

8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la temperatura interna del primer reactor de tanque con agitación continua es de  $-20^\circ\text{C}$  a  $+35^\circ\text{C}$ .

9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que la temperatura interna del primer reactor de tanque con agitación continua es de  $-10^\circ\text{C}$  a  $+10^\circ\text{C}$ .

10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la masa de reacción de la primera reacción con agitación se transfiere a un reactor de flujo turbulento antes de que se transfiera al reactor de tanque con agitación continua posterior.
- 5 11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que el tiempo de permanencia en el reactor de flujo turbulento es de 15 minutos a tres horas.
12. Un procedimiento según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en el que la temperatura interna del reactor de flujo turbulento es de 0°C a +35°C.
13. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la temperatura interna del reactor de tanque con agitación continua posterior es de +30°C a + 150°C.
- 10 14. Un procedimiento según la reivindicación 13, en el que la temperatura interna del reactor de tanque con agitación continua posterior es de +90°C a +100°C.
15. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la presión interna del reactor de tanque con agitación continua posterior es de 0 a 50 kPa (0 a 500 mbar).