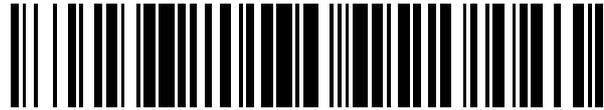


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 620**

51 Int. Cl.:

C07D 317/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2013 E 13703751 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2809664**

54 Título: **Procedimiento de preparación de metilen-1,3-dioxolanos**

30 Prioridad:

01.02.2012 EP 12153494

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.02.2016

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII y
SCHNATTERER, ALBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 560 620 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 de preparación de metilen-1,3-dioxolanos

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de metilen-1,3-dioxolanos. Los metilen-1,3-dioxolanos son productos intermedios importantes para la preparación de pirazoles y amidas de ácido antranílico que se pueden usar como insecticidas.

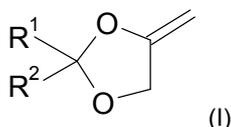
Como se ha descrito previamente en la bibliografía, los 2-metilendioxolanos se pueden preparar a partir de 2-clorometilendioxolanos y KOH. En *Journal of Polymer Science* 1964, vol. 2, pág. 3471 y *Biochemical preparation*, 1960 v. 7, 45 se informa así de que la reacción de 4-clorometilen-1,3-dioxolanos con KOH sólido solamente proporciona un rendimiento de aproximadamente el 52 % del producto (4-metilen-1,3-dioxolano) y un rendimiento de aproximadamente el 60 % de 2,2-dimetil-4-metilen-1,3-dioxolano. Por el contrario, Gevorkyan y col., *Khimiya Geterocycl. Soed.* N.º 1, 1991, pág. 33-36, informan de que el KOH, cuando se usa como sólido o en condiciones de transferencia de fase, no es adecuado para la deshidrocloración de 2-clorometildioxolanos. Gevorkyan y col. Describen así que una isomerización tiene lugar con desplazamiento del doble enlace en el anillo. Gevorkyan y col. *Khimiya Geterocycl. Soed.* N.º 12, 1983, 1607-1613, también han propuesto la escisión de HCl con ayuda de dietilenglicolato sódico anhidro (preparado a partir de Na y dietilenglicol), en la que se pueden alcanzar rendimientos de aproximadamente 70-80 %. El uso de sodio metálico para la aplicación industrial es desfavorable por razones de seguridad. Durante la escisión del HCl, una parte de los correspondientes clorometilendioxolanos reacciona con la sustitución del átomo de cloro por anión de etilenglicol, produciéndose un compuesto de alto punto de ebullición. En *J. Org. Chem*, 1987, 52, 2625-27, se informa de que el 2,2-dimetil-4-metilen-1,3-dioxolano solamente tiene una estabilidad limitada a -10 °C. Esto indica que la estabilidad del producto depende del procedimiento de preparación.

Mattay y col., *Liebigs ann. Chem* 1981, 1105-1117 informan de un rendimiento del 60-70 % con uso de KOH en etilenglicol.

En los procedimientos descritos en la bibliografía se han observado otras desventajas. El uso de un exceso de NaOH o KOH como sólido sin un disolvente imposibilita la agitación de la mezcla de reacción, en concreto al final de la reacción, una vez que el producto se ha eliminado parcialmente por destilación. Además, se ha observado que en el caso del 2-metilen-4,4-dioxolano se produce una isomerización, en particular cuando el procedimiento se aumenta de escala, pudiéndose formar hasta un 5 % del correspondiente isómero. Además, el producto se descompone parcialmente en las condiciones de reacción, con la formación de acetona. Esto afecta de forma significativa, particularmente en el aumento de escala, a la pureza del producto que contiene residuos de acetona. Se ha observado hasta un 4 % de acetona.

Por lo tanto, el objetivo de la presente solicitud es proporcionar un nuevo procedimiento de preparación de metilen-1,3-dioxolanos con una alta pureza y un alto rendimiento, que carezca de las desventajas observadas en los procedimientos descritos en la bibliografía.

El objetivo de la invención se consiguió de acuerdo con la invención mediante un procedimiento de preparación de metilen-1,3-dioxolanos de fórmula general (I):

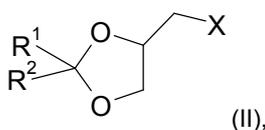


en la que

R¹ y R² son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo,

R¹ y R² también pueden formar, junto con el átomo de C al que están unidos, un anillo saturado, dado el caso sustituido, de 4 a 7 miembros,

mediante la reacción de los compuestos de fórmula (II)



en la que

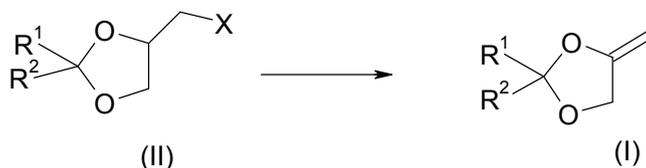
R¹, R² tienen los significados establecidos anteriormente,

X es halógeno,

con bases inorgánicas en presencia de dimetiléteres de polietilenglicol o dietiléteres de polietilenglicol.

Se puede considerar sorprendente que los metilen-1,3-dioxolanos de fórmula (I) se puedan preparar selectivamente y con un alto rendimiento mediante el procedimiento de acuerdo con la invención sin que se observen las problemáticas reacciones secundarias, tales como la apertura de anillo, la isomerización o la sustitución.

5



Los ejemplos de metilen-1,3-dioxolanos de fórmula (I) que se pueden preparar según el procedimiento de acuerdo con la invención son:

10 2,2-dimetil-4-metilen-1,3-dioxolano, 4-metilen-1,3-dioxolano, 2,2-dietil-4-metilen-1,3-dioxolano, 2,2-pentameten-4-metilen-1,3-dioxolano, 2,2-hexameten-4-metilen-1,3-dioxolano, 2-fenil-4-metilen-1,3-dioxolano, 2-metil-4-metilen-1,3-dioxolano.

Definiciones generales

15 En el contexto de la presente invención, el término halógenos (X) comprende, a menos que se defina de alguna otra forma, aquellos elementos seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, dándose preferencia al uso del flúor, cloro y bromo, y una preferencia particular al flúor y al cloro. Los grupos sustituidos pueden estar mono- o polisustituidos, pudiendo ser los sustituyentes, en el caso de la polisustitución, iguales o diferentes.

Los grupos alquilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno (-X) (= grupos haloalquilo) se seleccionan por ejemplo entre trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CHF₂), CCl₃, CFCI₂, CF₃CH₂, ClCH₂, CF₃CCl₂.

20 En el contexto de la presente invención, los grupos alquilo, a menos que se defina de alguna otra forma, son grupos hidrocarburo lineales o ramificados.

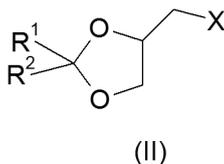
La definición de alquilo y alquilo C₁-C₁₂ comprende, por ejemplo, los significados metilo, etilo, *n*-, iso-propilo, *n*-, iso-, *sec*- y *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, *n*-heptilo, *n*-nonilo, *n*-decilo, *n*-undecilo, *n*-dodecilo.

25 En el contexto de la presente invención, los grupos alquilarilo (grupos alcarilo), a menos que se definan de alguna otra forma, son grupos arilo sustituidos con grupos alquilo que pueden presentar una cadena de alquilenos C₁₋₈ y pueden presentar en la cadena de arilo uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presentes dado el caso como mezclas de varias formas isoméricas posibles, concretamente de estereoisómeros tales como por ejemplo los isómeros *E* y *Z*, isómeros *treo* y *eritro*, así como isómeros ópticos, pero también, dado el caso, de tautómeros. No solamente se desvelan y reivindican los isómeros *E* y *Z*, sino también los isómeros *treo* y *eritro*, y los isómeros ópticos y cualquier mezcla de estos isómeros, así como las posibles formas tautoméricas.

Derivados de 4-halometil-1,3-dioxolano de fórmula (II)

Los 4-halometil-1,3-dioxolanos usados como materiales de partida para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención se definen, en general, mediante la fórmula (II).



35

en la que

R¹ y R² son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo,

40 R¹ y R² también pueden formar, junto con el átomo de C al que están unidos, un anillo saturado, dado el caso sustituido, de 4 a 7 miembros,

R¹ y R² son con preferencia, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₂), pentametileno o hexametileno,

R¹ y R² son, de manera particularmente preferida, hidrógeno, metilo, pentametileno o hexametileno,

X es halógeno, preferentemente cloro o bromo, en particular preferentemente cloro.

- 5 Los compuestos son conocidos y se pueden preparar de acuerdo con procedimientos como los descritos en *Journal of Polymer Science* 1964, vol. 2 pág. 3471; *Biochemical preparation*, 1960 v. 7, 45 y por *Gevorkyan y col.*, *Khimiya Geterocycl. Soed.* N.º 1, 1991, pág. 37-39.

Son ejemplos de materiales de partida adecuados de acuerdo con invención 4-clorometil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano, 4-clorometil-1,3-dioxolano, 4-(clorometil)-2-metil-1,3-dioxolano, 2-(clorometil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano, 2-(clorometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano, 4-(clorometil)-2-fenil-1,3-dioxolano, 4-bromometil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano.

10

Realización de la reacción

La etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferentemente en un intervalo de temperaturas de 60 °C a 150 °C, en particular preferentemente a temperaturas de 80 °C a 140 °C. La etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, en general, se lleva a cabo a presión normal o al vacío.

- 15 El tiempo de reacción no es de relevancia, pudiendo seleccionarse en un intervalo de 1 h a varias horas en función del tamaño de la preparación y de la temperatura.

En la realización de la etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se hace reaccionar 1 mol del 4-halometil-1,3-dioxolano de fórmula (II) con 0,8 mol a 2,5 mol, preferentemente de 1 mol a 2 mol, de una base inorgánica. Las bases adecuadas son NaOH, KOH, NaOtBut, KOtBut, NaOMe, KOMe. Se prefiere particularmente NaOH y KOH, y muy preferentemente NaOH.

20

La reacción se lleva a cabo en un disolvente.

Son adecuados dimetiléter de polietilenglicol o dietiléter de polietilenglicol con una masa molar de 200 a 500. Se prefieren particularmente los dimetiléteres de polietilenglicol con una masa molar de 250.

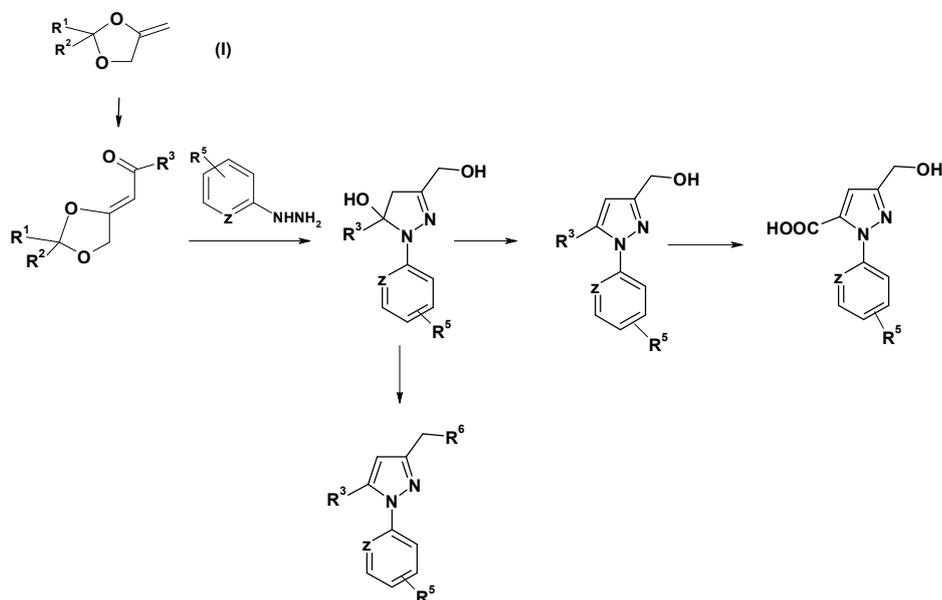
- 25 El tratamiento de la mezcla de reacción se lleva a cabo de forma anhidra mediante la destilación del producto. Preferentemente, el producto se separa por destilación directamente de la mezcla de reacción. La destilación también se puede llevar a cabo al vacío para evitar la carga térmica adicional del producto. El residuo (fondo) se puede volver a usar tras la eliminación de sales, por ejemplo, de NaCl.

Además también es posible realizar un tratamiento acuoso.

- 30 La pureza de los compuestos de fórmula (I) así obtenidos es muy alta y está en el intervalo del 97 %-99 %, y estos se pueden usar posteriormente sin una etapa de purificación. La reacción de acuerdo con la invención destaca particularmente por el uso de materias primas económicas, así como por una conducción del procedimiento fácil y sencilla de realizar incluso a escala industrial.

- 35 Los compuestos de fórmula general (I) son productos intermedios útiles en la síntesis de ácidos de pirazol que, a su vez, son componentes básicos importantes para la preparación de amidas de ácido antranílico que tienen actividad insecticida (documentos WO2007/112893, WO2007/144100). Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir, por ejemplo, en ácidos pirazolcarboxílicos de acuerdo con el esquema (I).

Esquema (I)



en el que

- 5 R^1, R^2 tienen los significados establecidos anteriormente,
 R^3 es CX_3 , $(C=O)O$ -alquilo o $(C=O)O$ -arilo,
 X es halógeno,
 R^5 es halógeno, ciano, nitro, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi,
 10 R^6 es halógeno, OSO_2Me , $O(C=O)CH_3$,
 Z es CH, N .

Ejemplos de preparación

Los siguientes ejemplos de preparación ilustran la invención sin limitarla.

Ejemplo 1

15 **2,2-Dimetil-4-metilen-1,3-dioxolano**

Se agitaron durante 2 horas a 120 °C 4-clorometil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (150 g, 1 mol) y 80 g de NaOH en 500 ml de dimetiléter de polietilenglicol 250. Tras 2 h, la muestra de GC mostró conversión completa. Se aplicó un vacío de 10 kPa y se separó el producto por destilación en un receptor refrigerado. Se obtuvieron 125 g (92 %) del producto con una pureza del 99 %.

20 Punto de ebullición: 103-105 °C.

Caracterización analítica:

RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 1,43 (s, 6H), 3,81 y 4,20 (dd, 2H), 4,7 (dd, 2H) ppm.

Ejemplo 2

4-Metilen-1,3-dioxolano

25 Se trabaja como se describe en el Ejemplo 1, pero usando 4-clorometil-1,3-dioxolano.

El rendimiento es del 87 %. Punto de ebullición: 72-74 °C. n_D^{20} 1,4372 (véase *Journal of Polymer Science* 1964, vol. 2 pág. 3487).

Ejemplo 3

2,2-Pentametilen-4-metilen-1,3-dioxolano

Se trabaja como se describe en el Ejemplo 1, pero usando 4-clorometil-2,2-(pentametileno)-1,3-dioxolano.

Rendimiento del 87 %; punto de ebullición: 110-112 °C/5 kPa.

Caracterización analítica:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35-1,80 (m, 10 H), 4,12 (s ancho, 2H), 4,37-4,62 (m, 2H) ppm.

5 **Ejemplo 4**

2-Metil-4-metilen-1,3-dioxolano

Se trabaja como se describe en el Ejemplo 1, pero usando 4-clorometil-2-metil-1,3-dioxolano.

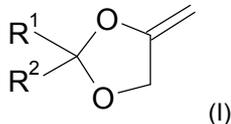
Rendimiento del 91 %, punto de ebullición 98-100 °C.

Caracterización analítica:

10 RMN de ^1H : δ 1,21 (d, 3H, Me), 3,75 (m, 1H, CH-Me), 4,1-4,5 (m, 2H, OCH_2), 4,80 (1H, CH=), 5,0 (1H, CH=) ppm.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de metilen-1,3-dioxolanos de fórmula general (I)



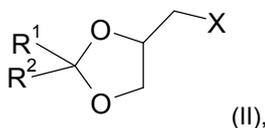
5

en la que

R¹ y R² representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo,

R¹ y R² también pueden formar, junto con el átomo de C al que están unidos, un anillo saturado, dado el caso sustituido, de 4 a 7 miembros,

10 **caracterizado porque** los compuestos de fórmula (II)



en la que

15 R¹, R² tienen los significados establecidos anteriormente,

X representa halógeno,

se hacen reaccionar con bases inorgánicas en presencia de dimetiléteres de polietilenglicol o dietiléteres de polietilenglicol.

20 2. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** R¹ y R² independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₂), pentametileno o hexametileno, X representa cloro o bromo.

3. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque**, como base inorgánica, se usa NaOH, KOH, NaOtBut, KOtBut, NaOMe o KOMe.

25 4. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** se usan dimetiléteres de polietilenglicol o dietiléteres de polietilenglicol con una masa molar de 200 a 500.

5. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** 1 mol de un compuesto de fórmula general (II) se hace reaccionar con 0,8 moles a 2,5 moles de una base inorgánica.

30 6. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** el procedimiento se lleva a cabo en un intervalo de temperaturas entre 60 °C y 150 °C.