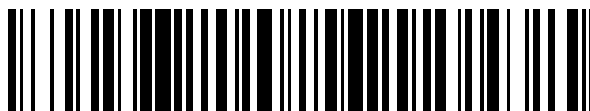


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 206**

51 Int. Cl.:

**C07D 307/68** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2013 PCT/EP2013/065904**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2014 WO14019982**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2013 E 13741788 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2880022**

54 Título: **Procedimiento multietapa para la preparación de sales de metales alcalinos de ésteres de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico especiales**

30 Prioridad:

**01.08.2012 EP 12178859**

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

**21.10.2016**

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)  
Alfred-Nobel-Strasse 50  
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**MORADI, WAHED AHMED;  
FUNKE, CHRISTIAN;  
FARIDA, TARANEH;  
SCHNATTERER, ALBERT;  
ROSELLEN, REINER;  
BREHME, VOLKER y  
RINKER, STEFANIE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 587 206 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 multietapa para la preparación de sales de metales alcalinos de ésteres de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico especiales

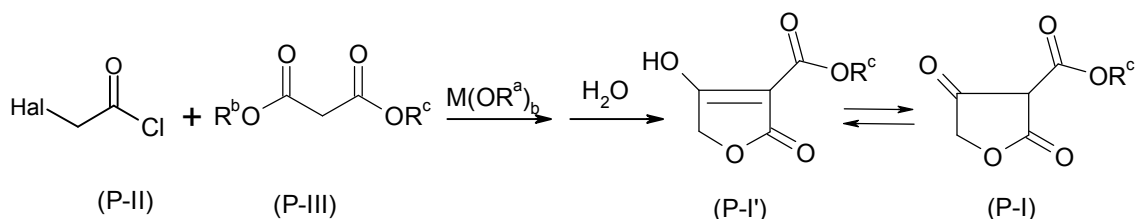
5 La presente invención se refiere a un procedimiento multietapa para la preparación de sales de metales alcalinos de ésteres de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico especiales que parte del éster de ácido malónico y no requiere el aislamiento de compuestos intermedios.

Se conoce la preparación de ésteres de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico, sus tautómeros correspondientes o sus sales de metales alcalinos, y también su uso como componente en la síntesis de compuestos con actividad biológica (documentos WO 2011/018180, WO 2009/036899, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1985, páginas 1567 a 1576, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (1911), 44, 1759 - 1765). No obstante, los procedimientos conocidos tienen desventajas como las que se describen a continuación.

10 El documento WO-A-2012/117015 desvela un procedimiento para la preparación de sales de sodio o potasio de ésteres de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico. No obstante, el procedimiento de acuerdo con el documento WO-A-2012/117015 no se realiza en presencia de un catalizador de transferencia de fase. Además, el procedimiento usa en la etapa (ii) el componente caro éster etílico de ácido cloroacético para separar azeotrópicamente la fase acuosa. La hidrólisis parcial del éster etílico de ácido cloroacético genera unos costes de reactivos y eliminación elevados.

20 El documento WO 2011/018180 describe una preparación de éster de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico partiendo de éster de ácido malónico. Este último se hace reaccionar con un compuesto de cloruro de haloacetilo en presencia de una base (véase esquema de reacción 1). Después de la adición de agua, se obtiene el éster de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico deseado. La base se selecciona de forma que sea capaz de desprotonar el éster de ácido malónico, y a consecuencia de ello se forma el enolato del éster de ácido malónico, que a continuación se acetila con el compuesto de cloruro de haloacetilo. Las bases adecuadas son en particular alcoholatos de fórmula general  $M(OR^a)_b$  en la que M es  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ , b es 1 o 2 y  $R^a$  es metilo o etilo. Se especifica como preferido el metilato de sodio. Tras completar el cierre del anillo, se obtiene el producto deseado junto con una sal inorgánica que se forma como subproducto (por ejemplo, NaCl si se usa como base un alcoholato de sodio).

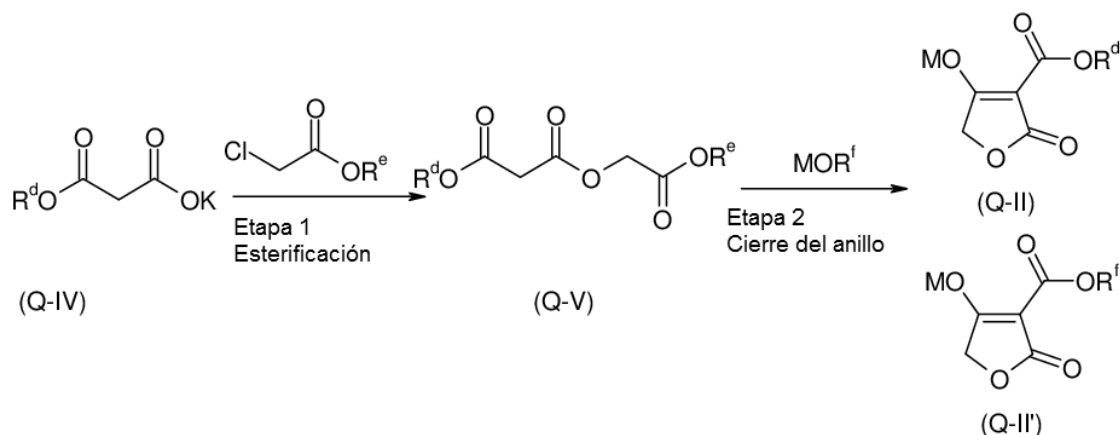
Esquema de reacción 1:



30 La separación de la sal inorgánica de la mezcla de reacción, en particular cuando es NaCl, se puede conseguir únicamente con un nivel de complejidad técnica muy elevado, si acaso, puesto que los compuestos de las fórmulas (P-I') y (P-I) tienen muy buena solubilidad en agua. La destilación es imposible puesto que los compuestos de las fórmulas (P-I') y (P-I) se descomponen a temperaturas relativamente elevadas con liberación de  $CO_2$ . Por tanto no se separa la sal inorgánica. En vez de eso, se arrastra a la reacción posterior y únicamente se puede eliminar después de completar la reacción posterior de los compuestos de las fórmulas (P-I') y/o (P-I).

40 El documento WO 2009/036899 describe una síntesis de sales de ésteres de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico, que procede de una sal de potasio del éster de ácido malónico y en la que se prepara la sal correspondiente de un éster de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico usando éster de ácido cloroacético y una base de alcoholato, por ejemplo, metanolato de sodio (véase esquema de reacción 2). Esta reacción no da lugar a ninguna sal inorgánica que se arrastre hacia delante. No obstante, para su separación es necesario retirar completamente el disolvente polar dimetilformamida (DMF) o dimetilacetamida (DMA) usado como disolvente en la etapa 1. La DMF y DMA son tóxicas para la reproducción, y caras y muy difíciles de eliminar y reciclar. Una desventaja adicional es el uso de la sal cara de monopotasio del éster de ácido malónico.

## Esquema de reacción 2:



La etapa 1 de la reacción anteriormente mencionada es una esterificación en la que se obtiene cloruro de potasio como subproducto, que posteriormente se separa de la mezcla de reacción mediante lavado acuoso. En la etapa 2, tiene lugar el cierre del anillo para dar el compuesto deseado (Q-II), y en ella se puede producir una transesterificación, de manera que se obtiene el producto en forma de mezcla de los compuestos de las fórmulas (Q-II) y (Q-II'). Los compuestos de fórmula (Q-IV) son sólidos y están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos (véase J. Am. Chem. Soc. 1944, n.º 66, página 1286, documento EP-A-950653, documento WO 2008/150487).

La preparación del producto de acuerdo con el procedimiento citado en el documento WO 2009/036899 es desfavorable desde el punto de vista industrial puesto que el procedimiento parte de sales caras de potasio del éster de ácido malónico de fórmula (Q-IV) presentes en forma sólida. En el caso de una preparación industrial, el uso de sólidos como materiales de partida esencialmente es poco deseable, puesto que la manipulación técnica de sólidos es difícil y con mucha frecuencia supone un cambio de disolvente, que en general da lugar a una complejidad técnica considerable para realizar la reacción.

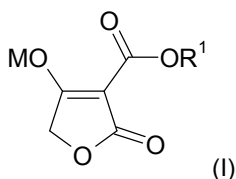
Partiendo de los procedimientos conocidos para la preparación de sales de ésteres de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico, el objetivo ahora es cómo se pueden preparar estas de forma simple y económica, de manera que el procedimiento también se pueda usar para la preparación industrial del compuesto deseado.

Sería deseable en particular encontrar un procedimiento que parta de materiales de partida simples que no requieran el aislamiento difícil de compuestos intermedios y el cambio de disolventes. Por procedimientos simples y económicos se entiende que se quiere decir aquellos procedimientos que se realizan sin un gasto económico importante puesto que los materiales de partida son, por ejemplo, económicos y/o no tienen actividad carcinógena, mutágena o tóxica para la reproducción (actividad CMR), el procedimiento requiere pocas etapas de procesamiento o incluso se realiza en forma de "reacción en un solo reactor" (es decir, no es necesario el aislamiento de compuestos intermedios), y/o se obtiene la sal deseada de sodio o potasio de los ésteres de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico con un rendimiento y una pureza suficientemente elevados. Una ventaja adicional es proporcionar un procedimiento que conserve recursos, en el que, por ejemplo, sea necesaria menos energía y/o que sea selectivo, es decir, únicamente se formen subproductos en bajas cantidades.

Ahora se ha encontrado un procedimiento para la preparación de sales de metales alcalinos, en particular sales de sodio o potasio, de ésteres de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico especiales de fórmula general (I), que no requiere el aislamiento y/o purificación complejos de compuestos intermedios, y en el que no se ha de cambiar el disolvente. Además, a diferencia de la técnica anterior, no se requiere de ningún disolvente tóxico para la reproducción. El procedimiento de acuerdo con la invención de este modo es particularmente simple, conserva recursos y es económico de realizar. Al mismo tiempo, los materiales de partida usados son baratos. El procedimiento se puede realizar en modo continuo o discontinuo.

Es sabido que los ésteres de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico también pueden estar presentes en forma de tautómeros, en concreto, en forma de ésteres 2,4-dioxotetrahidrofuran-3-carboxílicos. Por consiguiente, cualquier referencia en este documento a ésteres de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico también incluye el tautómero correspondiente.

Por lo tanto, es objetivo de la invención proporcionar el procedimiento descrito a continuación para la preparación de una sal de metal alcalino de un éster de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico de fórmula (I)



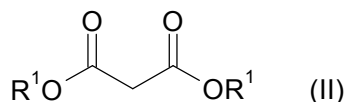
en la que

M es un metal alcalino, preferentemente sodio o potasio, y el resto R<sup>1</sup> tiene el significado que se indica a continuación, en la que la sal de metal alcalino del éster de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico de fórmula (I), como se ha descrito previamente, puede estar presente en las siguientes formas tautoméricas.

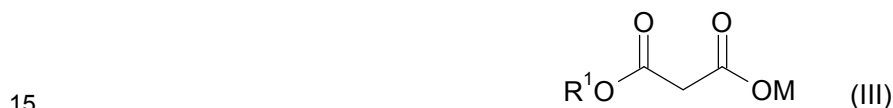


Por consiguiente, la solicitud se refiere a un procedimiento para la preparación de una sal de metal alcalino, en particular una sal de sodio o de potasio, de un éster de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico de fórmula (I), que comprende las siguientes etapas:

10 Etapa (i): hacer reaccionar un éster de ácido malónico de fórmula general (II)



con una solución alcohólica (preferentemente metanólica o etanólica) de hidróxido de un metal alcalino que opcionalmente contiene agua, en particular una solución de hidróxido de sodio o de potasio, para dar la sal monometálica alcalina del éster de ácido malónico correspondiente de fórmula (III)



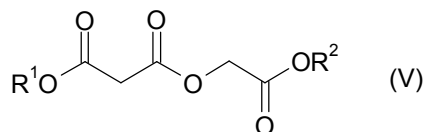
15 opcionalmente de forma preferente en presencia de un compuesto hidrocarbonado aromático (hidrocarburo aromático) como disolvente (variante [i-B]) o sin disolvente con la adición posterior opcional del compuesto hidrocarbonado aromático (variante [i-A]) a la mezcla de reacción y preferentemente la eliminación del alcohol presente en la mezcla de reacción y opcionalmente el agua, en el que en ese caso la sal monometálica alcalina del éster de ácido malónico de fórmula (III) está presente en el hidrocarburo aromático en forma de suspensión tras la eliminación del alcohol y opcionalmente el agua, y en el que el hidrocarburo aromático presente desde el comienzo o añadido después de la reacción puede servir como agente azeótropo para la eliminación de agua;

20

Etapa (ii): hacer reaccionar la sal monometálica alcalina del éster de ácido malónico de fórmula (III) procedente de la etapa (i) con un éster de ácido cloroacético de fórmula (IV)



en presencia de al menos un catalizador de transferencia de fase para dar un compuesto de fórmula (V)

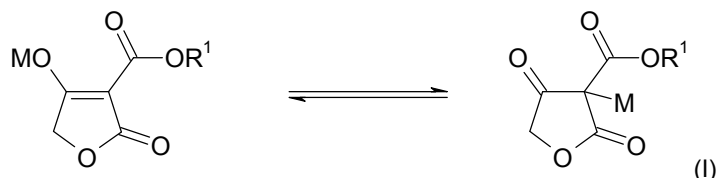


en el que el catalizador de transferencia de fase es una sal orgánica de amonio o de fosfonio,

Etapa (iii): hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) mediante la adición de un alcoholato de metal alcalino de fórmula general (VI)



5 en una reacción de cierre del anillo que como resultado produce la sal de metal alcalino del éster de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico,



en las que en las fórmulas generales (I) a (VI) anteriormente mencionadas

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno independientemente alquilo  $C_1$ - $C_{12}$ , preferentemente  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente entre sí alquilo  $C_1$ - $C_6$  (por ejemplo, metilo o etilo); y

10 M y M' son cada uno independientemente un metal alcalino, preferentemente sodio o potasio, en el estado de oxidación correspondiente.

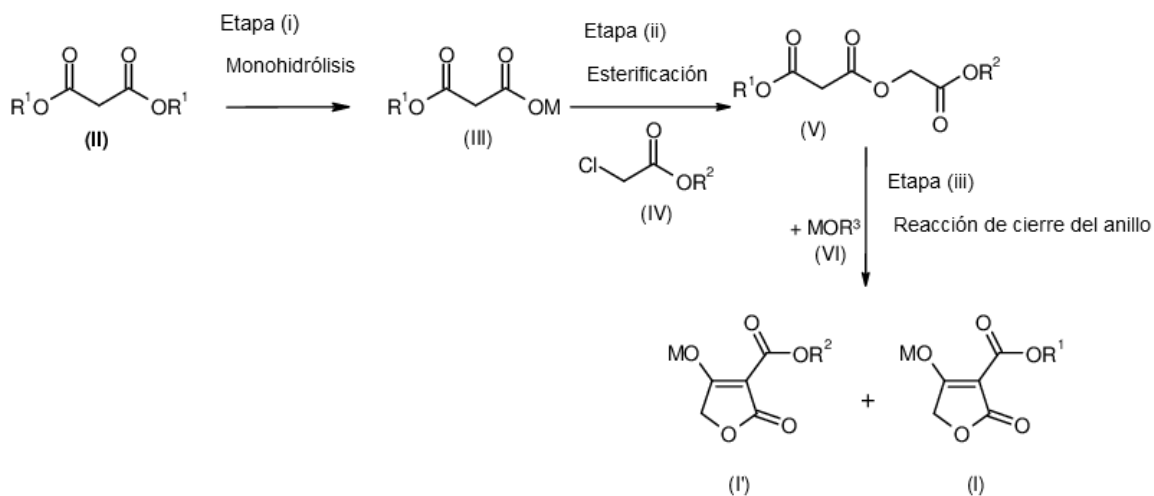
En una forma de realización preferida de la invención, los restos (sustituyentes)  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  en las fórmulas generales (I) a (VI) son idénticos. En una forma de realización particularmente preferida,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  en las fórmulas generales (I) a (VI) son idénticos y son metilo o etilo.

15 Normalmente, el resto  $R^1$  en el producto de fórmula (I) procede del éster usado de fórmula (II). Además, también es posible que el sustituyente  $R^1$  proceda del éster de ácido cloroacético usado de fórmula (IV), del alcoholato de fórmula (VI) o de los alcoholes presentes en la reacción. De esta forma, el producto obtenido en la fórmula (I) en general puede ser una mezcla de más de un producto que difieren entre sí en el sustituyente  $R^1$ . Si  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son diferentes, por ejemplo, entonces en consecuencia pueden aparecer tres productos de fórmula (I), con  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^3$  respectivamente como el sustituyente correspondiente.

$R^1$  y  $R^2$  son preferentemente restos idénticos (por ejemplo, metilo o etilo) de acuerdo con la invención. Cuando  $R^1$  y  $R^2$  son diferentes, la reacción de cierre del anillo en la etapa (iii) puede dar lugar a los compuestos de las fórmulas (I) y (I') (véase esquema de reacción 3).

25 Esto mismo también se aplica a  $R^3$ , y  $R^3$  preferentemente también debe ser idéntico a  $R^1$  y  $R^2$ , es decir, con preferencia particular,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son idénticos.

Esquema de reacción 3:



30 Soluciones alcohólicas de hidróxido de un metal alcalino se entiende que significa soluciones en las que hidróxidos de metales alcalinos, en particular hidróxido de sodio o de potasio, se disuelven en uno o más alcoholes, preferentemente metanol y/o etanol. Estas soluciones pueden contener agua.

De forma sorprendente, se ha comprobado que para la preparación de la solución alcohólica de hidróxido de metal alcalino se puede usar incluso hidróxido de potasio de grado técnico que contenga del 10 hasta el 15 % en peso de agua. En ese caso, en la solución alcohólica de hidróxido de potasio está presente la cantidad adecuada de agua. Los inventores han comprobado que en la etapa (i) es ventajoso si hay presente una cierta cantidad de agua en la mezcla de reacción que es necesaria para disolver el hidróxido de metal alcalino. El uso de metanolato de potasio seco en metanol (KM32) es menos preferible, en cuyo caso se debe añadir agua. En la reacción de acuerdo con la invención, las soluciones alcohólicas de hidróxido de metales alcalinos preferidas a usar son una solución metanólica de hidróxido de potasio con una concentración del 15 al 20 % aproximadamente o una solución metanólica de hidróxido de sodio con una concentración del 10 % aproximadamente. Para el procedimiento industrial, preferentemente se usa hidróxido de potasio de grado técnico para la preparación de la solución alcohólica. El contenido de agua de la solución alcohólica de hidróxido de un metal alcalino preferentemente es del 0,01 al 10 % en peso, en particular preferentemente del 0,05-5 % en peso, en particular preferentemente del 0,1-2 % en peso, con respecto al peso de la solución.

Si se usa hidróxido de sodio (99 %) en alcohol (por ejemplo, metanol), la mezcla de reacción únicamente contiene una pequeña proporción de agua. En comparación con una solución de hidróxido de potasio, entonces se debe usar una mayor cantidad de alcohol (por ejemplo, metanol) para disolver la cantidad deseada de hidróxido de sodio. La cantidad de alcohol a añadir, que es necesaria para disolver la cantidad deseada de hidróxido de sodio o de hidróxido de potasio, la pueden determinar los expertos en la materia mediante experimentación simple. Esta cantidad de alcohol puede variar.

La solución alcohólica de hidróxido de metal alcalino se ajusta de manera que haya presente una solución de hasta el 30 % en peso, preferentemente una solución del 10 % aproximadamente al 20 % en peso aproximadamente, con respecto a la cantidad usada de hidróxido de metal alcalino.

Una vez completada la reacción de la etapa (i), la sal monometálica alcalina del éster de ácido malónico de fórmula (III) se hace reaccionar sin purificación adicional. No obstante, antes de esto, el alcohol y opcionalmente el agua presentes en la mezcla de reacción preferentemente se eliminan primero de la mezcla de reacción. Esto se puede realizar, por ejemplo, mediante destilación azeotrópica usando un agente azeótropo. Para este fin, preferentemente se añade un disolvente aromático como agente azeótropo a la mezcla de reacción después de la reacción. El agente azeótropo puede estar ya presente en la mezcla de reacción al comienzo de la reacción, o se puede añadir sólo después de la reacción. Agentes azeótropos conocidos son hidrocarburos aromáticos, principalmente tolueno o xileno. Si el agente azeótropo no se añade hasta después de la reacción, preferentemente se usa xileno como agente azeótropo.

La eliminación del agua opcionalmente presente en la etapa (i) también se puede realizar, evidentemente, usando un separador de agua. En ese caso se puede prescindir de la destilación azeotrópica.

En la destilación después de la etapa (i), es ventajoso no eliminar toda la cantidad del compuesto hidrocarbonado aromático para evitar una deposición de la sal sólida de metal alcalino del éster de ácido malónico de fórmula (III) en el recipiente de reacción (reactor).

Puesto que la sal metálica alcalina del éster de ácido malónico de fórmula (III) (por ejemplo, la sal sódica y la sal de potasio del éster de ácido malónico) es insoluble en los hidrocarburos aromáticos, se obtiene una suspensión de sal metálica alcalina del éster de ácido malónico en el hidrocarburo aromático. Esta suspensión se puede usar directamente en la etapa (ii) del procedimiento de acuerdo con la invención sin procesamiento adicional. La configuración de la reacción en la etapa (i) es extremadamente ventajosa en comparación con los procedimientos conocidos puesto que preferentemente no es necesario aislar la sal monometálica alcalina del éster de ácido malónico de fórmula (III) en forma de sustancia pura. Se puede evitar un aislamiento técnicamente complejo y costoso y el secado posterior de la sal monometálica alcalina del éster de ácido malónico de fórmula (III).

En una variante [i-A] de la etapa (i), la reacción en la etapa (i) se realiza sin disolvente, es decir, la reacción se realiza exclusivamente en el alcohol, que puede contener agua, introducida a través de la solución alcohólica de hidróxido de metal alcalino. Si se desea, en la etapa (i) además se puede añadir a la mezcla de reacción el mismo o un alcohol diferente (preferentemente metanol y/o etanol). La cantidad de alcohol presente en la mezcla de reacción se estima de manera que la mezcla de reacción se pueda seguir agitando durante la reacción en la etapa (i). Por razones de eficiencia, en la reacción en la etapa (i-A) sólo hay presente un alcohol, en concreto el alcohol que se usó también para la preparación de las soluciones alcohólicas de hidróxido de metal alcalino. El alcohol usado en la variante [i-A] se puede recuperar al final de la reacción, como se describe a continuación, se puede volver a usar para la preparación de una solución alcohólica de hidróxido de un metal alcalino en la etapa (i). Debido a esto, la variante [i-A] se puede realizar de una manera de conservación de recursos en particular.

Tras completar la reacción en la variante [i-A] de la etapa (i) y casi completar la eliminación del alcohol presente en la mezcla de reacción, ahora se debe eliminar el agua opcionalmente presente en la mezcla de reacción por destilación azeotrópica. Para este fin, se añade un compuesto hidrocarbonado aromático a la mezcla de reacción como agente azeótropo. Dichos agentes azeótropos son, por ejemplo, tolueno y xileno, aunque en la variante [i-A] preferentemente se usa xileno. Esto es debido a que el xileno no forma un azeótropo con el alcohol, en particular el

metanol, todavía opcionalmente presente, y así se puede reciclar sin mucha dificultad y volverse usar en la etapa (i).

Una vez completada la reacción y la adición del compuesto hidrocarbonado aromático, la mezcla de reacción se destila hasta que no quede agua presente, teniendo la precaución de que aún quede una cierta cantidad de compuesto hidrocarbonado aromático en el recipiente de reacción. La proporción del compuesto hidrocarbonado aromático preferentemente debe ser de al menos el 50 % en peso con respecto a la sal monometálica alcalina del éster de ácido malónico de fórmula (III).

En otra variante [i-B] de la etapa (i), el hidrocarburo aromático ya está presente durante la reacción en la mezcla de reacción, y sirve como disolvente al comienzo, y como agente azeótropo después de completar la reacción. En la variante [i-B] preferentemente se usa tolueno. Aquí la ventaja es que se puede reducir la proporción necesaria de alcohol en la etapa (i) y que el alcohol presente en la mezcla de reacción y el agua se destilan (azeotrópicamente) de forma simultánea.

En el procedimiento de acuerdo con la invención, no hay cambio de disolvente entre la etapa (i) y (ii), puesto que el compuesto hidrocarbonado aromático presente al comienzo o añadido posteriormente en la etapa (i) sirve como disolvente en la etapa (ii). En comparación con los procedimientos conocidos, esto tiene la ventaja de que el procedimiento se puede desarrollar como reacción en un solo reactor. Por tanto se pueden reducir los costes y el procedimiento conserva recursos.

Puesto que el éster de ácido cloroacético usado en la etapa (ii) es líquido, estrictamente no es necesario añadir otro disolvente en la etapa (ii), además del hidrocarburo aromático ya presente.

Los catalizadores de transferencia de fase (PTC) que se pueden usar en la etapa (ii) son conocidos por los expertos en la materia. Se da preferencia al uso de sólo un catalizador de transferencia de fase. No obstante, también se pueden usar dos o más catalizadores de transferencia de fase diferentes. Catalizadores de transferencia de fase adecuados en particular usados de acuerdo con la invención son sales orgánicas de amonio o de fosfonio, en particular sales de tetralquilamonio, sales de benciltrialquilamonio, sales de tetraalquilfosfonio, sales de benciltrialquilfosfonio, además de sus mezclas.

Las sales orgánicas de amonio, en particular sales de tetralquilamonio y sales de benciltrialquilamonio, preferentemente se usan en el procedimiento de acuerdo con invención. Dichas sales son, por ejemplo, cloruro o bromuro de tetra-n-butilamonio, hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio, cloruro o bromuro de tri-n-butilmetilamonio, hidrogenosulfato de tri-n-butilmetilamonio, cloruro o bromuro de benciltrietilamonio, hidrogenosulfato de benciltrietilamonio, cloruro o bromuro de trioctilmetilamonio e hidrogenosulfato de trioctilmetilamonio.

En la etapa (ii) se da preferencia particular al uso de cloruro o bromuro de tetra-n-butilamonio disponible en el mercado y también el cloruro de trialquilamonio disponible en el mercado.

El catalizador de transferencia de fase se usa en cantidades catalíticas y éstas se pueden determinar por el experto en la materia mediante experimentos rutinarios.

No obstante, es ventajoso que la cantidad de catalizador de transferencia de fase usado en la etapa (ii) esté en el intervalo del 0,01 aproximadamente al 30 % molar aproximadamente, basada en la sal monometálica alcalina de fórmula (III). Preferentemente, la cantidad está en el intervalo del 0,05 aproximadamente al 5 aproximadamente, en particular preferentemente en el intervalo de 0,1 aproximadamente al 3 % molar aproximadamente, basada en la sal monometálica alcalina de fórmula (II).

La etapa (ii) se puede realizar en condiciones de reacción suaves. Esto tiene la ventaja de que se forman niveles más bajos de subproductos y la mezcla de reacción se puede tratar fácilmente, que a su vez da lugar a mayores rendimientos de los productos objetivo deseados.

El uso de un catalizador de transferencia de fase posibilita realizar la reacción de acuerdo con la invención en un procedimiento en un solo reactor y esencialmente sin cambio disolvente.

Una ventaja de la configuración de la etapa (ii) del procedimiento de acuerdo con la invención también es que el éster de ácido cloroacético sin reaccionar de fórmula (IV) está disponible sin tratamiento adicional para una nueva reacción con el compuesto de fórmula (III), que es una ventaja importante para el procedimiento en continuo, cuando así se quiera.

El compuesto de fórmula (V) obtenido en la etapa (ii) también se obtiene con una pureza tal que se puede usar en la etapa (iii) sin aislamiento adicional.

No obstante, es preferible eliminar la sal de metal alcalino de la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (V) antes de la reacción posterior en la etapa (iii). Esto es posible usando todos los procedimientos de acuerdo con la técnica anterior. Es preferible someter la mezcla de reacción a filtración o lavado con agua para retirar la sal de metal alcalino formada en la etapa (ii), en particular cloruro de sodio o cloruro de potasio. Si fuera necesario, el agua presente debido al lavado con agua se puede retirar azeotrópicamente, como se describe en la

etapa (i).

5 Para la reacción de cierre del anillo en la etapa (iii), se puede usar cualquier alcoholato de metal alcalino, en particular alcoholato de sodio o de potasio. A continuación se añade un disolvente, preferentemente un alcohol (por ejemplo, metanol o etanol) en la etapa (iii). Por razones técnicas y económicas, es preferible el uso de una solución de alcoholato de sodio o de potasio, en el alcohol correspondiente, que de forma ventajosa está disponible en el mercado (por ejemplo, metanolato de sodio disuelto en metanol). En ese caso se puede omitir la adición de disolvente.

10 De acuerdo con la invención, los alcoholatos de sodio o de potasio son metanolato de sodio o etanolato de sodio que preferentemente ya están disueltos en metanol o etanol (por ejemplo, metanolato de sodio disuelto en metanol o etanolato de sodio disuelto en etanol).

A diferencia del procedimiento descrito en el documento WO-A- 2009/03699, el procedimiento de acuerdo con la invención se puede realizar en un recipiente de reacción o reactor. Por consiguiente los compuestos intermedios permanecen en el recipiente de reacción o reactor durante toda la reacción. Además, no hay cambio complejo del disolvente.

15 Las reacciones de las etapas (i), (ii) y (iii) se pueden realizar a presión normal (1013 mbar (101,3 kPa) aproximadamente). También es posible realizar la reacción a vacío o a presión elevada (sobrepresión).

Las reacciones de las etapas (i), (ii) y (iii) tienen lugar a temperaturas adecuadas dependiendo del sustrato usado. Las temperaturas adecuadas se pueden determinar fácilmente mediante experimentos rutinarios.

20 Por ejemplo, la etapa (i) se puede realizar a una temperatura en el intervalo de -30 °C aproximadamente a 50 °C aproximadamente, preferentemente de 0 °C aproximadamente a 30 °C aproximadamente. La reacción preferentemente se realiza a una temperatura en el intervalo de 20 °C aproximadamente a 30 °C aproximadamente. La etapa (i) preferentemente se realiza a una temperatura en el intervalo de 20 °C aproximadamente a 30 °C aproximadamente y a una presión normal, es decir, 1013 mbar (101,3 kPa) aproximadamente.

25 La etapa (ii) se puede realizar, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de 20 °C aproximadamente a 200 °C aproximadamente, preferentemente de 40 °C aproximadamente a 150 °C aproximadamente. La reacción en particular se realiza preferentemente a una temperatura en el intervalo de 60 °C aproximadamente a 80 °C aproximadamente. La etapa (ii) preferentemente se realiza a una temperatura en el intervalo de 60 °C aproximadamente a 80 °C aproximadamente y a presión normal, es decir, 1013 mbar (101,3 kPa) aproximadamente.

30 La etapa (iii) se puede realizar, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de 20 °C aproximadamente a 120 °C aproximadamente, preferentemente de 20 °C aproximadamente a 100 °C aproximadamente. La reacción en particular se realiza preferentemente a una temperatura en el intervalo de 20 °C aproximadamente a 80 °C aproximadamente. La etapa (iii) preferentemente se realiza a una temperatura en el intervalo de 20 °C aproximadamente a 80 °C aproximadamente y a presión normal, es decir, 1013 mbar (101,3 kPa) aproximadamente.

35 En el procedimiento de acuerdo con la invención, la relación molar del compuesto de fórmula (II) al hidróxido de un metal alcalino usado en la solución alcohólica de hidróxido de metal alcalino se puede modificar ligeramente. La relación molar de hidróxido de un metal alcalino a éster de ácido malónico preferentemente debe estar entre 0,5:1 y 1,5:1, en particular preferentemente entre 0,9:1 y 1,1:1, en especial preferentemente a 1:1. Usando mayores cantidades de hidróxido de metal alcalino en proporción al éster de ácido malónico, se incrementa la formación desfavorable de una disal. Esto da lugar a incrementos en los subproductos y en última instancia a pérdidas de rendimiento, también en las etapas posteriores.

40 Por el contrario, la relación molar del compuesto de fórmula (III) al compuesto de fórmula (IV), o del compuesto de fórmula (V) al alcoholato de metal alcalino de fórmula (VI) se puede modificar ampliamente. Las relaciones molares de los reactivos entre sí en general no están sometidas a ningún límite.

45 En la etapa (ii) es ventajoso cuando la relación molar del compuesto de fórmula (IV) al compuesto de fórmula (III) está en el intervalo de 5 a 1, en particular en el intervalo de 2 a 1. De acuerdo con la invención, la relación molar preferentemente está en el intervalo de 1 a 1,5.

En la etapa (iii) es ventajoso cuando la relación molar del alcoholato de metal alcalino de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (V) está en el intervalo de 0,5 a 10, en particular en el intervalo de 1 a 5. De acuerdo con la invención, la relación molar preferentemente está en el intervalo de 1 a 1,5.

50 A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" incluye hidrocarburos ramificados o no ramificados. Los restos alquilo en la definición de los restos R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> son, de acuerdo con la invención, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. Los restos alquilo en la definición de los catalizadores de transferencia de fase son, de acuerdo con la invención, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. Ejemplos de dichos alquilos que se pueden usar de acuerdo con la invención son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo,

55



1,2-dimetilpropilo, hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo.

La presente invención se explica adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos, en la que los ejemplos no se han de interpretar de manera que limite la invención.

#### Ejemplo de preparación 1 (de acuerdo con la invención):

##### 5 Preparación de 4-(metoxicarbonil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olato de sodio y 4-(etoxicarbonil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olato de sodio

10 **Etapa (i):** 2 kg (14,83 moles, 98 %) de éster dimetílico de ácido malónico se cargan a 20 °C sin disolvente y a ello se le añaden 967,85 g (14,83 moles, 86 %) de KOH (disuelto en 4,89 kg de metanol) en el transcurso de 1 hora. La mezcla se agita posteriormente durante 1 hora a 20 °C y a continuación el metanol se separa por destilación a vacío a una temperatura interna de 35 °C aproximadamente. El residuo se deshidrata para eliminar los restos de metanol y agua a vacío por destilación azeotrópica con 4 kg de xileno aproximadamente a de 40 a 56 °C. La suspensión de xileno residual se hace reaccionar directamente en la etapa siguiente.

15 **Etapa (ii):** Después de la adición de 123,7 g (0,44 mol) de cloruro de tetra-n-butilamonio y 1,95 kg (17,8 mol) de éster metílico de ácido cloroacético a la suspensión de la etapa (i), la mezcla de reacción obtenida se calienta a 60 °C y se agita posteriormente a esta temperatura durante 5 horas. A continuación el xileno y el éster metílico de ácido cloroacético se separan por destilación a 60 °C aproximadamente y, después de la adición de 1 kg de xileno aproximadamente y 3,7 kg de agua, la fase orgánica se separa a 45 °C aproximadamente y los restos de xileno y agua se destilan a vacío.

20 **Etapa (iii):** Al residuo de la etapa (ii) se le añaden 2,67 kg (14,84 mol) de una solución de metilato de sodio al 30 % en metanol (solución de metanolato de sodio). La suspensión se calienta inicialmente a 65 °C durante 2 horas, a continuación se enfría a 10 °C, se agita durante 1 hora a esta temperatura y se filtra. El residuo se lava con 594 g de metanol como lavado por desplazamiento y se seca a vacío. Se obtienen 2,159 kg (pureza en HPLC del 97,51 %) de 4-(metoxicarbonil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olato de sodio. Basándose en el éster dimetílico de ácido malónico usado, esto corresponde a un rendimiento aislado del 79 %.

25 RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 298K) δ: 3,73 s (3H), 4,42 s (2H).

#### Ejemplos de preparación 2-12:

Etapa (ii):

30 11,95 g (75,7 mmol) de metilmalonato de potasio obtenido comercialmente se disuelven/suspenden en 71,25 g de diversos disolventes/mezclas disolventes, que se modificaron con respecto a las temperaturas y adición de catalizador de acuerdo con la Tabla 1.

Posteriormente se añaden 8,23 g (75,0 mol) de éster metílico de ácido cloroacético y las mezclas obtenidas se agitan a temperatura ambiente.

Tabla 1 (Experimentos 2-6 no de acuerdo con la invención, experimentos 7-12 de acuerdo con la invención)

Experimento	Disolvente (mezcla)	Adición	Temperatura	Conversión (GC)
2	DMF	-	TA	> 98 %
3	Ciclohexano	-	TA	-
4	Tolueno	-	TA	-
5	Tolueno:DMF = 9:1	-	TA	-
6	Tolueno	PEG 500	TA	-
7	Tolueno	0,18 % molar de TBAB + PEG 500	TA	93 %
8	Tolueno	0,18 % molar de TBAB	TA	93 %
9	Tolueno	0,08 % molar de TBAB	TA	76 %
10	Tolueno	0,18 % molar de TBAB	50°C	> 98 %
11	Tolueno	0,12 % molar de TBAB	50°C	> 95 %
12	½ Tolueno	0,12 % molar de TBAB	50°C	> 98 %

TBAB: Bromuro de tetra-n-butilamonio (catalizador de transferencia de fase)  
PEG 500: Polietilenglicol con un peso molecular medio de 500 g/mol

Resultado: a partir de los resultados experimentales de los Ejemplos de preparación 2 a 12 se puede observar que

1. es posible sustituir la DMF polar por tolueno no polar, en cuyo caso es necesaria la adición de un catalizador de transferencia de fase (aquí TBAB). (véanse Exp. 2-8),

2. el límite inferior de adición del catalizador de transferencia de fase es preferentemente del ~0,1 % molar, y

5 3. es ventajoso un aumento de la temperatura.

4. Comparación con el procedimiento de acuerdo con la técnica anterior (documento WO-A-2009/036899): Los Ejemplos 2 y 4 se realizan de acuerdo con los procedimientos del documento WO-A-2009/036899. El Ejemplo 2 con el disolvente polar DMF y el Ejemplo 4 con el disolvente no polar tolueno. La comparación del Ejemplo 4 (de acuerdo con el documento WO-A-2009/036899) y el Ejemplo 8 (de acuerdo con la invención) muestra que el cambio de disolvente de polar a no polar requiere el uso de un catalizador de transferencia de fase, de lo contrario no se da la conversión al producto. La comparación del Ejemplo 2 (de acuerdo con el documento WO-A-2009/036899) usando disolvente polar y el Ejemplo 8 (de acuerdo con la invención) muestra que en la reacción en el procedimiento de dos fases según la invención se pueden conseguir conversiones comparables a las del procedimiento de acuerdo con el documento WO-A-2009/036899. No obstante, debido a la presencia de una bifase en el procedimiento de acuerdo con la invención, la separación y aislamiento del producto es considerablemente más simple de realizar que en el procedimiento de una fase de acuerdo con el documento WO-A-2009/036899 usando el disolvente polar.

**Ejemplo de preparación 13 (con tolueno) (de acuerdo con la invención):**

20 Etapa (i): Se cargan inicialmente en un reactor 4150 g de metanol y se añaden poco a poco con agitación vigorosa y enfriamiento 1858 g (29 mol; 86 %) de hidróxido de potasio sólido, para dar una solución al 30 % de KOH en metanol. Esto se carga a una solución de 3839 g (29 mol) de malonato de dimetilo en 5700 g de tolueno y se añaden en el transcurso de 1 h con agitación vigorosa. A continuación la mezcla de reacción se agita durante 2-4 h a temperatura ambiente. A continuación, se añaden otros 5700 g de tolueno y el metanol se separa por destilación hasta que ya no se observa metanol en el filtrado inferior. (Área del pico de GC <0,1 %).

25 Etapa (ii): Se añaden 96 g (0,3 mol) de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) a la suspensión de metilmalonato de potasio en tolueno de la etapa (i) y se calienta a 65 °C. A continuación se añaden 2655 g (24,5 mol) de éster metílico de ácido cloroacético y la mezcla de reacción se agita durante al menos 6 h a 65 °C. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfría y se extrae con 6540 g de agua. La fase de tolueno se destila de manera que aproximadamente la mitad del tolueno se separa por destilación y se elimina el agua.

30 Etapa (iii): La solución toluénica se lleva hasta 60 °C y se trata con 5010 g de solución NM30 (malonato de sodio). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agita durante otras 4 horas a 60 °C aproximadamente. La mezcla de reacción se enfría durante al menos 2 horas a ≤ 5 °C. El producto precipitado se separa por filtración y se lava dos veces con 1500 g de metanol cada vez y se seca.

Rendimiento: 74,6 % (pureza (HPLC): 94,5 %)

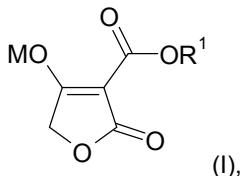
35 **Ejemplo de preparación 14 (con xileno) (de acuerdo con la invención):**

La síntesis se realiza de forma análoga a la del Ejemplo de preparación 13, pero se usa xileno en lugar de tolueno.

Rendimiento: 57,7 % (pureza (HPLC): 95,8 %).

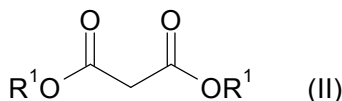
## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de una sal de metal alcalino de un éster de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico de fórmula (I)

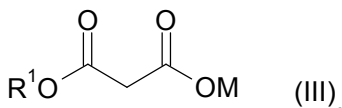


5 que comprende las siguientes etapas:

etapa (i): hacer reaccionar un éster de ácido malónico de fórmula general (II)

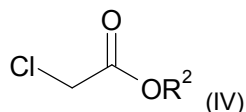


con una solución alcohólica de hidróxido de metal alcalino para dar la correspondiente sal monometálica alcalina del éster de ácido malónico de fórmula (III)

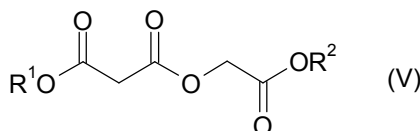


10

etapa (ii): hacer reaccionar la sal monometálica alcalina del éster de ácido malónico de fórmula (III) procedente de la etapa (i) con un éster de ácido cloroacético de fórmula (IV)



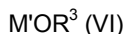
en presencia de al menos un catalizador de transferencia de fase para dar un compuesto de fórmula (V)



15

en el que el catalizador de transferencia de fase es una sal orgánica de amonio o de fosonio,

etapa (iii): hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) mediante la adición de un alcoholato de metal alcalino de fórmula general (VI)



20 en una reacción de cierre del anillo que como resultado produce la sal de metal alcalino del éster de ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico de fórmula (I), en donde en las fórmulas generales (I) a (VI) anteriormente mencionadas cada R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>; cada M y M' es independientemente un metal alcalino en el estado de oxidación correspondiente.

25 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (i) se realiza en presencia de un hidrocarburo aromático o en el que se añade un hidrocarburo aromático a la mezcla de reacción durante o después de la reacción de la etapa (i).

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, en el que la reacción en la etapa (i) se realiza en presencia de agua.

30 4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el alcohol y opcionalmente el agua se retiran al menos parcialmente de la mezcla de reacción después de completar la reacción de la etapa (i), en donde en ese caso la sal monometálica alcalina del éster de ácido malónico de fórmula (III) está presente en forma de suspensión en el hidrocarburo aromático.

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son en cada caso metilo o etilo; y M y M' son en cada caso sodio o potasio en el estado de oxidación correspondiente.
- 5 6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la solución alcohólica de hidróxido metálico alcalino usada en la etapa (i) es una solución metanólica o etanólica de hidróxido de potasio o una solución metanólica o etanólica de hidróxido de sodio, que, con respecto a la cantidad usada de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, se usa como solución hasta el 30 % en peso.
- 10 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el hidrocarburo aromático de la etapa (i) es xileno o tolueno y el agua y el alcohol presentes en la mezcla de reacción se retiran de la mezcla de reacción por destilación.
8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el disolvente es tolueno y el alcohol presente en la mezcla de reacción y el agua presente se retiran mediante destilación azeotrópica.
- 15 9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el agua presente en la mezcla de reacción en la etapa (i) se retira mediante la adición de xileno y su posterior destilación azeotrópica, pero en el que el alcohol presente en la mezcla de reacción se retira inicialmente por destilación.