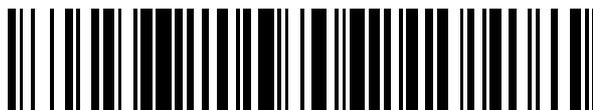


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 597 853**

51 Int. Cl.:

C07C 67/343 (2006.01)

C07C 69/716 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2008 PCT/EP2008/000438**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2008 WO08092583**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2008 E 08707171 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2114855**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ésteres alquílicos de ácido dihaloacetoacético**

30 Prioridad:

02.02.2007 DE 102007005296

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

23.01.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII y
LUI, NORBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 597 853 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de ésteres alquílicos de ácido dihaloacetoacético

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) mediante reacción de α,α -dihaloaminas de fórmula (III) con ésteres de ácidos carboxílicos de fórmula (II) en presencia de bases.

- 5 Los ésteres alquílicos de ácido difluoroacetoacético son elementos constitutivos de síntesis importantes para la preparación de principios activos agrícolas, en particular para la preparación de pirazolilcarboxanilidas.

10 Por Tetrahedron 2001, 57, 2689-2700 se sabe que pueden obtenerse ésteres de ácido 4,4-difluoroacetoacético mediante reacción de difluoroacetoacetato de etilo con acetato de etilo en presencia de hidruro de sodio (NaH). El rendimiento de esta reacción es con un 25 % muy insatisfactorio. Además se ha descrito en Tetrahedron 1996, 52, 119-130 que pueden prepararse ésteres de ácido 4,4-difluoroacetoacético mediante la reacción de difluoroacetato de etilo con bromoacetato de etilo en presencia de Zn.

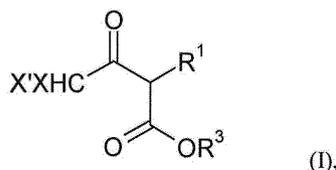
El documento WO-A-2005/003077 enseña un procedimiento de tres etapas para la preparación de ésteres alquílicos del ácido difluoroacetoacético partiendo de ésteres del ácido clorodifluoroacetoacético mediante reducción del átomo de cloro con trialcoxilfosfinas (P(OAlc)₃), que se designa también como reacción de Perkow.

15 El documento WO-A-2006/005612 enseña un procedimiento para la preparación de ésteres del ácido 4,4-difluoro-3-oxo-butírico mediante reacción de 2,2-difluoro-N,N-dialquil-acetamida con ésteres del ácido acético en presencia de bases. El éster alquílico del ácido 4,4-difluoro-3-oxo-butírico se hace reaccionar a continuación, tal como se describe en JACS, 73, 3684 (1951), con ésteres trimetílicos del ácido ortofórmico y anhídrido acético para dar (2-etoximetilen)-4,4-difluorometilacetoacetato de etilo, que puede transformarse, de acuerdo con el documento US-A-5.489.624, con metilhidrazina para dar éster etílico de ácido 3-difluorometil-1-metil-4-pirazolcarboxílico. La ruta descrita incluye por un lado una pluralidad de etapas de reacción, por otro lado la 2,2-difluoro-N,N-dialquil-acetamida usada no es accesible comercialmente y puede obtenerse solo en bajos rendimientos de aproximadamente el 70 % mediante fluoración de 2,2-dicloro-N,N-dialquil-acetamida.

25 Los procedimientos descritos anteriormente en el estado de la técnica presentan el inconveniente de que los haluros de ácido difluorocarboxílico, anhídridos de ácido haloalquilcarboxílico y ésteres de haloacrilato usados son caros, causan problemas de corrosión y/o pueden purificarse solo con gran gasto técnico.

Por tanto, la presente invención se basa en el objetivo de facilitar un procedimiento más sencillo y más económico para la preparación de compuestos de fórmula.

30 El objetivo se solucionó sorprendentemente mediante un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)



en la que

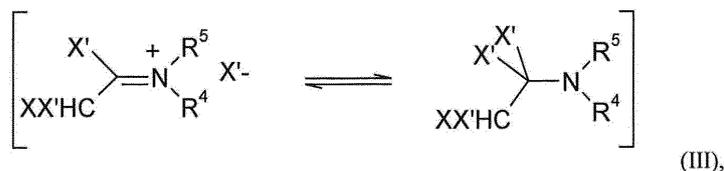
X es flúor, cloro o CF₃,

X' es flúor, cloro o bromo,

35 R¹ se selecciona de H, restos alquilo C₁₋₁₂, arilo C₅₋₁₈, cloro, bromo y flúor y

R³ independientemente de R¹ se selecciona de restos alquilo C₁₋₁₂, arilo C₅₋₁₈ o arilalquilo C₇₋₁₉,

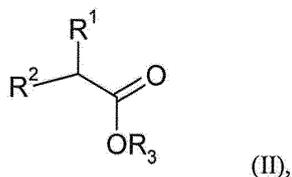
mediante reacción de α,α -dihaloaminas de fórmula (III)



en la que

40 R⁴ se selecciona de restos alquilo C₁₋₁₂, restos arilo C₅₋₁₈ o arilalquilo C₇₋₁₉,

R⁵ independientemente de R⁴ se selecciona de restos alquilo C₁₋₁₂, restos arilo C₅₋₁₈ o arilalquilo C₇₋₁₉,
con ésteres de ácidos carboxílicos de fórmula (II)



en la que

- 5 R² se selecciona de hidrógeno, restos alquilo C₁₋₁₂, arilo C₅₋₁₈, cloro, bromo y flúor.

En una forma de realización preferente de la presente invención

- X se selecciona de flúor, cloro o CF₃;
 X' se selecciona de flúor o cloro;
 R¹ se selecciona de restos alquilo C₁₋₄;
 10 R² independientemente de R¹ se selecciona de restos alquilo C₁₋₄;
 R³ independientemente de R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₄;
 R⁴ se selecciona de restos alquilo C₁₋₄;
 R⁵ independientemente de R⁴ se selecciona de restos alquilo C₁₋₄.

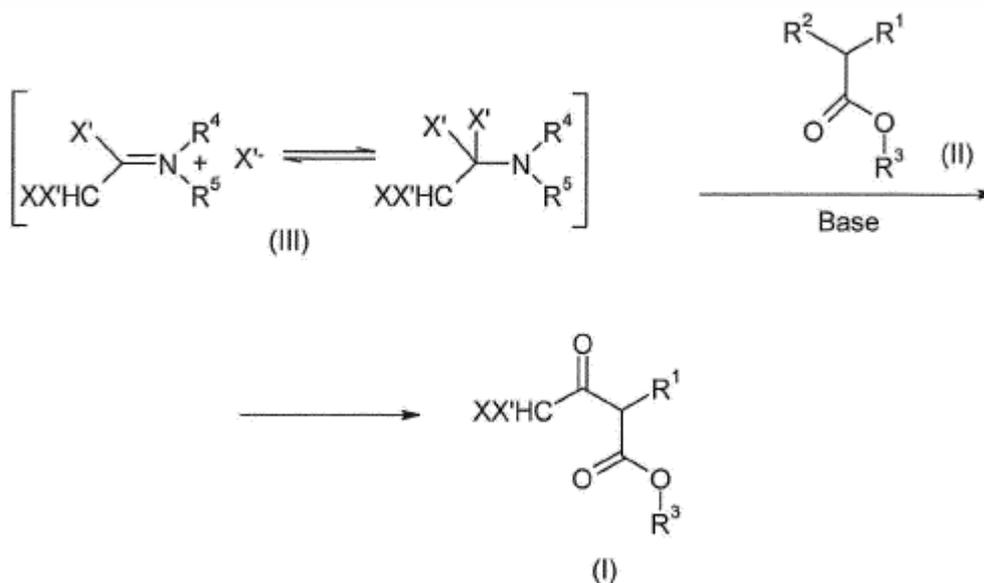
En una forma de realización especialmente preferente de la presente invención

- 15 X se selecciona de flúor o cloro;
 X' es flúor;
 R¹ se selecciona de hidrógeno o flúor;
 R² es hidrógeno;
 R³ se selecciona de metilo o etilo;
 20 R⁴ se selecciona de metilo o etilo;

R⁵ se selecciona de metilo o etilo.

Otras formas de realización de la presente invención pueden deducirse de las reivindicaciones dependientes y de la descripción.

El procedimiento de acuerdo con la invención puede explicarse por medio del siguiente esquema (I):



25

Esquema (I)

Definiciones generales

En relación con la presente invención comprende el término halógenos (X), aquellos elementos que se seleccionan

del grupo que está constituido por flúor, cloro, bromo y yodo, usándose preferentemente flúor, cloro y bromo y usándose de manera especialmente preferente flúor y cloro.

Los restos eventualmente sustituidos pueden estar monosustituidos o polisustituidos, pudiendo ser iguales o distintos los sustituyentes en caso de polisustituciones.

- 5 Los restos alquilo son en relación con la presente invención, en tanto que no se defina de manera diferente, restos de hidrocarburos lineales, ramificados o en forma de anillo, que pueden presentar opcionalmente una, dos o varias insaturaciones sencillas o dobles o uno, dos o varios heteroátomos que se seleccionan de O, N, P y S. Además, los restos alquilo de acuerdo con la invención pueden estar sustituidos opcionalmente con otros grupos que se seleccionan de grupos -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -CN y -CONR'₂, pudiendo ser R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄.

La definición de alquilo C₁₋₁₂ comprende el mayor intervalo definido en el presente documento para un resto alquilo. En particular comprende esta definición 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.

- 15 Los restos arilo son en relación con la presente invención, en tanto que no se defina de manera diferente, restos de hidrocarburos aromáticos cíclicos, que pueden presentar uno, dos o varios heteroátomos que se seleccionan de O, N, P y S y opcionalmente pueden estar sustituidos con otros grupos que se seleccionan de grupos -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -CN y -CONR'₂, pudiendo ser R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄.

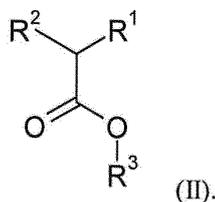
- 20 La definición de arilo C₅₋₁₈ comprende el mayor intervalo definido en el presente documento para un resto arilo con 5 a 18 átomos de carbono de estructura principal. En particular comprende esta definición por ejemplo los significados ciclopentenilo, fenilo, cicloheptatrienilo, ciclooctatetraenilo, naftilo y antraceno.

- 25 Los restos arilalquilo son en relación con la presente invención, en tanto que no se defina de manera diferente, restos de hidrocarburos aromáticos cíclicos, que pueden presentar uno, dos o varios heteroátomos que se seleccionan de O, N, P y S y que presentan al menos una cadena lateral de alquilo C₁₋₈ que puede formar opcionalmente con otra cadena lateral un anillo de cuatro, cinco o seis miembros y puede estar sustituido opcionalmente por otros grupos que se seleccionan de grupos -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -CN y -CONR'₂, pudiendo ser R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄.

La definición de resto arilalquilo C₇₋₁₉ comprende el mayor intervalo definido en el presente documento para un resto arilalquilo con en total de 7 a 19 átomos de carbono en la estructura principal y cadena lateral. En particular comprende esta definición por ejemplo los significados tolilo, *o*-xililo, *m*-xililo, *p*-xililo y etilfenilo.

- 30 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden encontrarse eventualmente como mezclas de distintas formas isoméricas posibles, en particular de estereoisómeros, tales como por ejemplo isómeros E y Z, isómeros treo y eritro, así como isómeros ópticos, eventualmente sin embargo también de tautómeros. Se reivindican tanto los isómeros E como los isómeros Z, como también los isómeros treo y eritro, así como los isómeros ópticos, mezclas discretionales de estos isómeros, así como las posibles formas tautoméricas.

- 35 Éster de ácido carboxílico



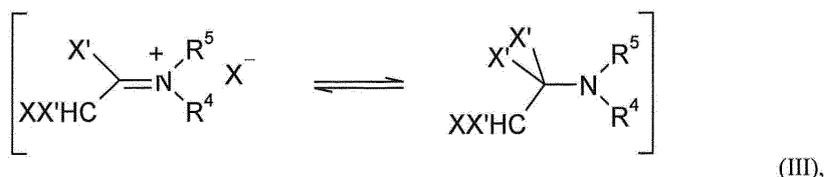
En éstos se seleccionan los restos R² y R³ independientemente entre sí de H, restos alquilo C₁₋₁₂, arilo C₅₋₁₈ o arilalquilo C₇₋₁₉, preferentemente de restos alquilo C₂₋₈, de manera especialmente preferente de restos alquilo C₃₋₆.

- 40 Ejemplos de ésteres de ácidos carboxílicos adecuados son acetato de metilo, acetato de etilo, fluoroacetato de etilo, bromoacetato de etilo, propionato de etilo, fenilacetato de etilo, benzoato de etilo.

De acuerdo con la presente invención se prefieren ésteres de ácido acético, prefiriéndose especialmente acetato de etilo.

α,α -Dihaloaminas

- 45 Las α,α -dihaloaminas usadas de acuerdo con la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula general (III)



en la que

R^4 se selecciona de restos alquilo C_{1-12} , arilo C_{5-18} o arilalquilo C_{7-19} , preferentemente de restos alquilo C_{2-8} , de manera especialmente preferente de restos alquilo C_{3-6} ;

5 R^5 independientemente de R^4 se selecciona de restos alquilo C_{1-12} , arilo C_{5-18} o arilalquilo C_{7-19} , preferentemente de restos alquilo C_{2-8} , de manera especialmente preferente de restos alquilo C_{3-6} ;

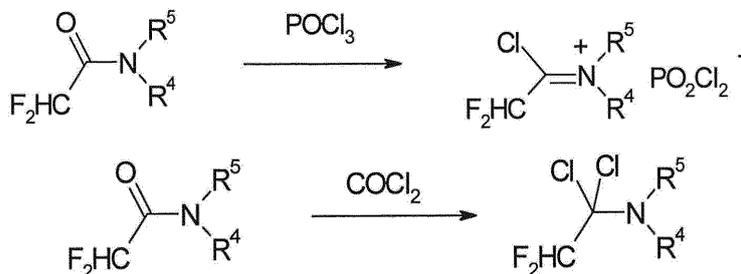
X es CF_3 , flúor o cloro, prefiriéndose flúor y

X' es flúor, cloro o bromo, prefiriéndose flúor.

10 Los compuestos son accesibles de acuerdo con Petrov *et al.* en Journal of Fluorine Chemistry 109 (2001) 25-31 y Dmowski *et al.* en Chemistry of Organic Fluorine Compounds II, A Critical Review, ACS, Washington DC (1995) 263 mediante reacción de alquenos fluorados/halogenados con aminas secundarias y se comercializan por ejemplo por DuPont.

15 Las α -haloaminas usadas preferentemente de acuerdo con la presente invención se seleccionan por ejemplo del grupo que está constituido por 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina, 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dietilamina, 1,1,2-trifluoro-2-(trifluorometil)etil-N,N-dimetilamina, 1,1,2-trifluoro-2-(trifluorometil)etil-N,N-dietilamina (reactivo de Ishikawa), 1,1,2-trifluoro-2-cloro-etil-N,N-dimetilamina y 1,1,2-trifluoro-2-cloro-etil-N,N-dietilamina (reactivo de Yarovenko), prefiriéndose 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina y 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dietilamina y prefiriéndose especialmente 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina.

20 Es posible preparar cloroaminas o sus sales (de manera análoga al complejo de Vilsmeier) a partir de por ejemplo dimetilamida del ácido difluoroacético y por ejemplo cloruro de oxalilo, fosgeno o POCl_3 :



Bases

25 La reacción de las α,α -dihaloaminas de fórmula (III) con los ésteres de ácidos carboxílicos de fórmula (II) se realiza habitualmente en presencia de bases, mediante las que se realiza una desprotonación de los ésteres de ácidos carboxílicos en la posición α para dar el grupo carbonilo.

30 Por tanto, de acuerdo con la presente invención son adecuadas todas las bases que presentan una basicidad suficiente para la desprotonación de los ésteres de ácidos carboxílicos. Por ejemplo se mencionan hidróxidos de metal alcalino tales como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, alcoholatos de metal alcalino, tales como por ejemplo NaOMe, NaOEt, NaOt-Bu, KOt-Bu, hidruros, tales como por ejemplo NaH, KH, reactivos de alquil-litio, tales como por ejemplo n-BuLi o t-Buli, Li N(iPr)₂, reactivos de Grignard, tales como por ejemplo CH_3MgCl ; fosfacenos y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno (DBU).

La reacción de las α,α -dihaloaminas con los ésteres de ácidos carboxílicos se realiza habitualmente a temperaturas de -50°C a 60°C , preferentemente de -20°C a 40°C , de manera especialmente preferente de -10°C a 30°C .

35 La reacción puede realizarse con presión reducida, con presión normal o con alta presión, preferentemente con presión normal.

40 La reacción puede realizarse en sustancia o en un disolvente. Preferentemente se realiza la reacción en un disolvente. Los disolventes adecuados se seleccionan por ejemplo del grupo que está constituido por hidrocarburos alifáticos y aromáticos, tales como por ejemplo n-hexano, benceno o tolueno, que pueden estar sustituidos con átomos de flúor y cloro, tales como cloruro de metileno, dicloroetano, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobenceno;

5 éteres, tales como por ejemplo dietiléter, difeniléter, metil-terc-butiléter, isopropiléter, dioxano, diglima, dimetilglicilo, dimetoxietano (DME) o THF; nitrilos tales como metilnitrilo, butilnitrilo o fenilnitrilo; amidas tales como dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP) o mezclas de tales disolventes, prefiriéndose especialmente THF, DME, dietiléter. La reacción puede realizarse en exceso de éster de ácido carboxílico (por ejemplo en acetato de etilo).

La base y el éster de ácido carboxílico se usan preferentemente en cantidades equimolares. Como alternativa puede usarse la base también en exceso. La proporción de base : éster de ácido carboxílico se encuentra de acuerdo con la invención entre 1,5:1 y 0,9:1, preferentemente entre 1,4:1, de manera especialmente preferente entre 1,3:1 y 1,05:1.

10 En una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se dispone el éster de ácido carboxílico en sustancia o disuelto en un disolvente adecuado y se mezcla sucesivamente con la base y se hace reaccionar a continuación con la α,α -dihaloamina.

Debido a la sensibilidad frente a la hidrólisis de las α,α -dihaloaminas, puede realizarse la reacción en aparatos libres de agua bajo atmósfera de gas inerte.

15 La invención se explicará en más detalle por medio de los siguientes ejemplos de realización, sin limitar ésta sin embargo a los mismos.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1: preparación de difluoroacetoacetato de etilo

20 Se dispusieron 48 g de acetato de etilo y se mezclaron a TA con una solución al 10 % de 32,4 g de etanolato de sodio en etanol. La mezcla se agitó posteriormente durante 1 h a TA y entonces se mezcló con 36 g de 1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina. A continuación se agitó la solución durante 2 h a 30 °C, se mezcló con H₂O y se ajustó hasta pH 5. Tras la extracción con acetato de etilo y posterior destilación se obtuvieron 27 g (65 %) de difluoroacetoacetato de etilo (punto de ebullición 90-94 °C/10 kPa).

Ejemplo 2:

25 De manera análoga al ejemplo 1, sin embargo se usó hidruro de sodio en lugar de etanolato de sodio. El rendimiento conseguido asciende al 79 %.

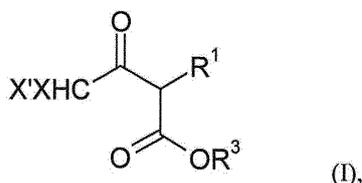
Ejemplo 3.

De manera análoga al ejemplo 1, sin embargo se usó 1,1-dicloro-2,2-difluoroetildimetilamina (preparada a partir de dimetilamida de ácido difluoroacético y cloruro de oxalilo a 80 °C). El rendimiento conseguido asciende al 63 %.

30

REIVINDICACIONES

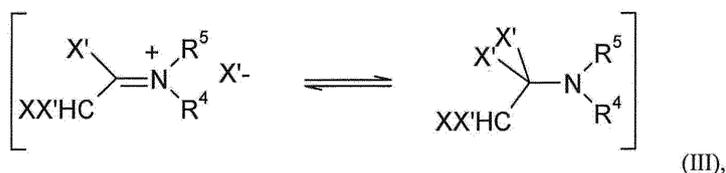
1. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)



en la que

- 5 X es flúor, cloro o CF₃,
 X' es flúor, cloro o bromo,
 R¹ se selecciona de H, restos alquilo C₁₋₁₂, arilo C₅₋₁₈, Cl, bromo y flúor y
 R³ independientemente de R¹ se selecciona de restos alquilo C₁₋₁₂, arilo C₅₋₁₈ o arilalquilo C₇₋₁₉,

mediante la reacción de α,α-dihaloaminas de fórmula (III)

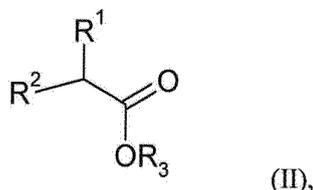


10

en la que

- R⁴ se selecciona de restos alquilo C₁₋₁₂, restos arilo C₅₋₁₈ o arilalquilo C₇₋₁₉,
 R⁵ independientemente de R⁴ se selecciona de restos alquilo C₁₋₁₂, restos arilo C₅₋₁₈ o arilalquilo C₇₋₁₉,

con ésteres de ácido carboxílico de fórmula (II)



15

en la que

- R² se selecciona de H, restos alquilo C₁₋₁₂, arilo C₅₋₁₈, Cl, bromo y flúor.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

- 20 X se selecciona de flúor, cloro o CF₃;
 X' se selecciona de flúor o Cl;
 R¹ se selecciona de restos alquilo C₁₋₄;
 R² independientemente de R¹ se selecciona de restos alquilo C₁₋₄;
 R³ independientemente de R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₄;
 R⁴ se selecciona de restos alquilo C₁₋₄ y
 25 R⁵ independientemente de R⁴ se selecciona de restos alquilo C₁₋₄.

3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque**

- 30 X se selecciona de flúor o Cl;
 X' es flúor;
 R¹ se selecciona de hidrógeno o flúor;
 R² es hidrógeno;
 R³ se selecciona de metilo o etilo;
 R⁴ se selecciona de metilo o etilo;
 R⁵ se selecciona de metilo o etilo.

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la reacción se realiza en presencia de una base.

35

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** las α,α -dihaloaminas se seleccionan del grupo que está constituido por 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina, 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dietilamina, 1,1,2-trifluoro-2-(trifluorometil)-etil-N,N-dimetilamina, 1,1,2-trifluoro-2-(trifluorometil)etil-N,N-dietilamina (reactivo de Ishikawa), 1,1,2-trifluoro-2-cloro-etil-N,N-dimetilamina y 1,1,2-trifluoro-2-cloroetil-N,N-dietilamina (reactivo de Yarovenko).
6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la base se selecciona del grupo que está constituido por hidróxidos de metal alcalino, alcoholatos de metal alcalino, hidruros, reactivos de alquil-litio y reactivos de Grignard o sus mezclas.
7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** los ésteres de ácidos carboxílicos se seleccionan de acetato de metilo, acetato de etilo, fluoroacetato de etilo, bromoacetato de etilo, propionato de etilo, fenilacetato de etilo y benzoato de etilo.