

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 147**

51 Int. Cl.:

**C07C 67/14** (2006.01)  
**C07C 67/31** (2006.01)  
**C07C 69/14** (2006.01)  
**C07C 51/58** (2006.01)  
**C07C 51/62** (2006.01)  
**C07C 67/343** (2006.01)  
**C07C 69/738** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2011 PCT/EP2011/003445**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2012 WO12007142**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2011 E 11731280 (1)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2593420**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de sales enolato de 4-fluoro-2-hidroximetilen-3-oxobutiratos**

30 Prioridad:

**14.07.2010 US 364113 P**  
**13.07.2010 EP 10007208**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.04.2017**

73 Titular/es:

**LONZA LTD (100.0%)**  
**Lonzastrasse**  
**3930 Visp, CH**

72 Inventor/es:

**DRESSEL, MARTINA;**  
**HANSELMANN, PAUL y**  
**ZARAGOZA DÖRWALD, FLORENCIO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 610 147 T3

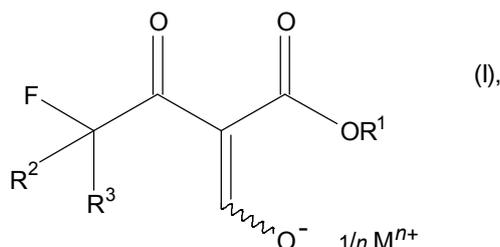
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 sales enolato de 4-fluoro-2-hidroximetilen-3-oxobutiratos

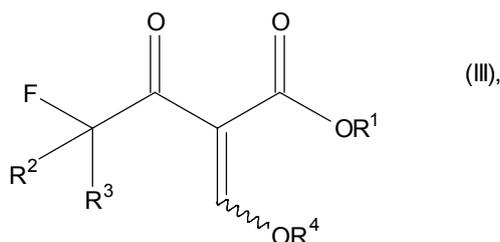
## Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de sales enolato de 4-fluoro-2-hidroximetilen-3-oxobutiratos, así como a un procedimiento para la preparación de éteres enólicos y ésteres enólicos a partir de dichas sales enolato, y a las sales enolato en forma sólida. En particular, se refiere a un procedimiento para la preparación de enolatos alcalinos o alcalinotérreos de la fórmula



10 en la que R¹ es alquilo(C₁-C₁₀), R² y R³ son independientemente hidrógeno o flúor, M es un metal alcalino o alcalinotérreo, y n es 1 ó 2,

un procedimiento para la preparación de éteres enólicos y ésteres enólicos de la fórmula



en la que R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente y R⁴ es alquilo(C₁-C₆), aril-alquilo(C₁-C₄), alcoanfólo(C₂-C₆) o aroílo,

15 así como las sales enolato de la fórmula I en forma sólida.

## Antecedentes de la invención

Los derivados de 4-fluoro-2-hidroximetilen-3-oxobutiratos, en particular los éteres enólicos de la fórmula III anterior, en donde R⁴ es alquilo inferior, son compuestos intermedios valiosos en la síntesis de compuestos heterocíclicos tales como pirazoles (ver, por ejemplo, los documentos JP 01-113371 A, US 5 093 347, WO 2005/123690 A1). Una síntesis conocida (ver el documento WO 2005/123690 A1) de dichos éteres enólicos está basada en la reacción de los correspondientes 3-oxobutiratos con ortoformiatos de trialquilo (HC(OR)₃), que son relativamente caros, en presencia de anhídrido acético. El ortoformiato y anhídrido acético se usan ambos en exceso. Además, el procedimiento adolece de mala economía atómica porque solamente uno de los tres grupos alcoxilo del ortoformiato de trialquilo permanece en el producto y los otros dos se combinan con anhídrido acético para dar ácido acético y el correspondiente acetato de alquilo como subproductos.

En consecuencia, un objetivo de la presente invención fue proporcionar un método alternativo para la producción de los enolatos y/o éteres o ésteres enólicos de las fórmulas I y III anteriores, que tiene una economía atómica mejorada y no requiere reactivos caros.

El documento WO 2009/106619 A1 describe un procedimiento para preparar 2-alcoximetilen-4,4-difluoro-3-oxobutiratos de alquilo a partir de mezclas de reacción, sin purificar, de 4,4-difluoroacetoacetatos de alquilo. Los 4,4-difluoroacetoacetatos de alquilo sin purificar se obtienen haciendo reaccionar un difluoroacetato de alquilo con un acetato de alquilo en presencia de un alcóxido de metal alcalino para obtener una sal alcalina de la forma enolato del 4,4-difluoroacetoacetato de alquilo, haciendo reaccionar dicha sal alcalina con un ácido adecuado, y separando la sal alcalina de dicho ácido como un sólido. Finalmente, el 4,4-difluoroacetoacetato de alquilo así obtenido sin purificar se hace reaccionar con un ortoformiato de trialquilo y anhídrido acético para dar el 2-alcoximetilen-4,4-difluoro-3-oxobutirato de alquilo deseado.

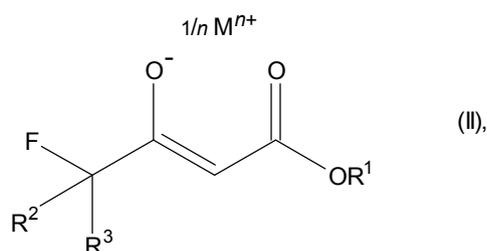
M. V. Pryadeina et al., *Russ. J. Org. Chem.*, **2007**, 43, 945-955 describen la síntesis de 2-etoximetilen-3-

(fluoroalquil)-3-oxopropionatos de etilo, tales como 2-etoximetilen-4,4-difluoro- o -4,4,4-trifluoro-3-oxobutirato de etilo. Los correspondientes 3-(fluoroalquil)-3-oxopropionatos de etilo se hacen reaccionar con ortoformiato de trietilo bajo eliminación, por destilación, del etanol liberado.

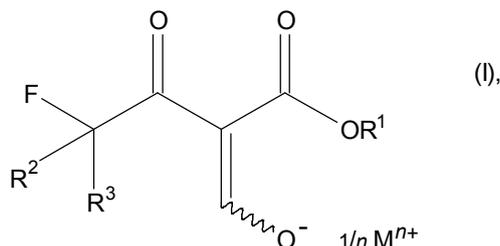
- 5 El documento EP 1 854 788 A1 describe un método para producir 3-(fluoroalquil)-pirazol-4-carboxilatos de alquilo sustituidos en la posición 1, usando 2-alcóximetilen-fluoroacilacetatos, tales como 2-etoximetilen-4,4,4-trifluoro-3-oxobutirato de etilo, como materiales de partida. La condensación de Claisen de carboxilatos y acetatos fluorados, seguida por la reacción de los  $\beta$ -cetocarboxilatos así obtenidos con ortoformiato en presencia de anhídrido acético, se menciona como un método adecuado para obtener dichos 2-alcóximetilen-fluoroacil-acetatos.

**Compendio de la invención**

- 10 El problema subyacente en la presente invención se ha resuelto mediante un procedimiento en el que una sal enolato de un 4-fluoro-3-oxobutirato de la fórmula



- 15 en la que R¹ es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), R² y R³ son independientemente hidrógeno o flúor, M es un metal alcalino o alcalinotérreo, y n es 1 ó 2, se hace reaccionar con monóxido de carbono para obtener una sal enolato de un 4-fluoro-2-hidroximetilen-3-oxobutirato de la fórmula



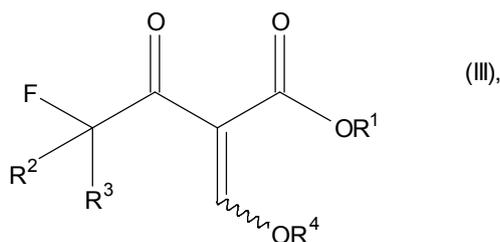
en la que R¹, R², R³, M y n son como se han definido anteriormente.

- 20 Dado que el monóxido de carbono es un gas en las condiciones de reacción, el monóxido de carbono sin reaccionar se puede recuperar fácilmente después de completarse la reacción. Otra ventaja del procedimiento según la invención es el hecho de que no se requiere ningún catalizador y no se forman subproductos.

En otra realización, la sal enolato de la fórmula I, que se ha obtenido como se ha descrito anteriormente, se hace reaccionar adicionalmente con un reactivo alquilante o acilante de la fórmula



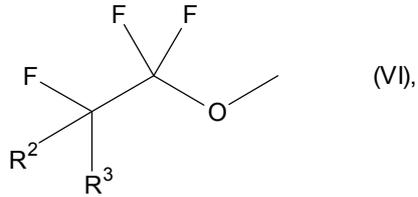
- 25 en la que R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcanoílo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) y aroílo, y X es un grupo eliminable, para dar un éter o éster enólico de un 4-fluoro-2-hidroximetilen-3-oxobutirato de la fórmula



en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente.

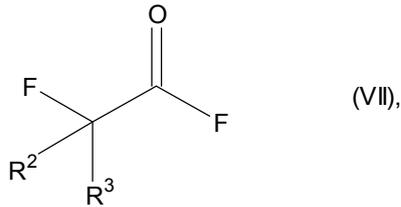
Según la invención, los materiales enolato de partida de la fórmula II se pueden preparar convenientemente a partir

de los correspondientes 1,1-difluoroetil-metil-éteres de la fórmula



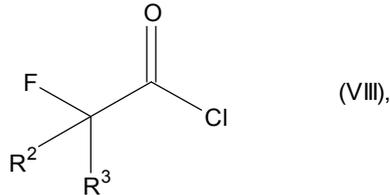
en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente, siguiendo las etapas de

- 5 (i) eliminar fluorometano en presencia de pentafluoruro de antimonio, para obtener un fluoruro de acetilo de la fórmula



en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente,

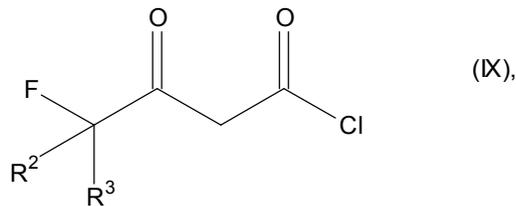
- (ii) hacer reaccionar dicho fluoruro de acetilo (VII) con un cloruro alcalino o alcalinotérreo para obtener el correspondiente cloruro de acetilo de la fórmula



10

en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente,

- (iii) hacer reaccionar dicho cloruro de acetilo (VIII) con cetena (CH<sub>2</sub>=C=O) para obtener el correspondiente cloruro de acetoacetilo de la fórmula



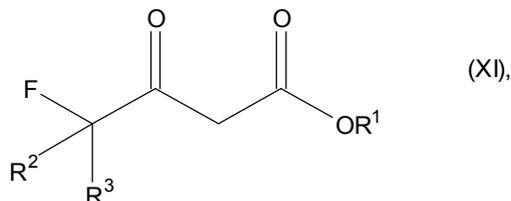
15

en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente, y

- (iv) hacer reaccionar dicho cloruro de acetoacetilo (IX) con un alcohol de la fórmula



en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente, para obtener el 4-fluoro-3-oxobutirato de la fórmula



o un tautómero suyo,

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente,

- 5 (v) tratar dicho 4-fluoro-3-oxobutirato de la fórmula XI con una base de la fórmula



en la que M y n son como se han definido anteriormente y A<sup>-</sup> es un anión, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en HO<sup>-</sup>, R-O<sup>-</sup>, H<sup>-</sup>, y R<sup>-</sup>, en donde R es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), para obtener la sal enolato de la fórmula II.

- 10 El procedimiento anterior para la preparación de las sales enolato de la fórmula II a partir de los correspondientes 1,1-difluoroetil-metil-éteres de la fórmula VI es también un objetivo de la presente invención.

Las sales enolato de la fórmula I en forma sólida son igualmente un objetivo de la presente invención.

#### Descripción detallada de la invención

- 15 En esta memoria y más adelante, el término "alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>n</sub>)" comprende cualquier grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a n átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)" comprende grupos tales como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), 1-butilo, 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (isobutilo), 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo), pentilo, 3-metilbutilo (isopentilo), 1,1-dimetilpropilo (*terc*-pentilo), 2,2-dimetilpropilo (neopentilo), hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo. En consecuencia, "alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" comprende grupos tales como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metiletilo, 1-butyl, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo y hexilo, mientras que "alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" comprende metilo, etilo, 1-propilo, 1-metiletilo, 1-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo y 1,1-dimetiletilo.
- 20

- 25 En esta memoria y más adelante, el término "aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" comprende grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituidos con uno o más grupos arilo, mientras que el término "arilo" comprende grupos hidrocarbilo que contienen al menos un anillo aromático, tal como por ejemplo fenilo o naftilo. Ejemplos no limitantes de grupos aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) son fenilmetilo (bencilo), difenilmetilo (bencidrilo), trifenilmetilo (trítulo), 2-feniletilo (fenetilo), 3-fenilpropilo (hidrocinamilo), 4-fenilbutilo y naftilmetilo.

El término "alcanoílo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)" comprende grupo acilo derivado de ácidos alcanóicos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alcanoílo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) son acetilo, propanoílo (propionilo), butanoílo (butirilo), 2-metilpropanoílo (isobutirilo), pentanoílo (valerilo), 2,2-dimetilpropanoílo (pivaloílo) y hexanoílo.

- 30 El término "aroílo" comprende grupos acilo derivados de ácidos arencarboxílicos, que pueden ser monocíclicos o bi- o policíclicos, y pueden tener sustituyentes tales como grupos alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógenos. Ejemplos de grupos aroílo son benzoílo, 4-metilbenzoílo (*p*-toluoílo), 1-naftoílo y 2-naftoílo.

- 35 Grupos eliminables son grupos que se pueden separar fácilmente en reacciones de sustitución nucleofílica. Ejemplos de grupos eliminables adecuados son los halogenuros, en particular cloruro, bromuro o yoduro en halogenuros de alquilo, arilalquilo o acilo, o alcanóatos en anhídridos alcanóicos tales como anhídrido acético, o sulfatos tales como el anión metilsulfato o etilsulfato en sulfato de dimetilo o dietilo, o sulfonatos tales como el anión *p*-toluensulfonato (tosilato) en *p*-toluensulfonatos de alquilo.

- 40 Metales alcalinos son los del primer grupo de la tabla periódica de los elementos químicos, en particular litio, sodio, potasio, rubidio y cesio. Elementos alcalinotérreos son los del segundo grupo de la tabla periódica, en particular magnesio, calcio, estroncio y bario. En las fórmulas I y II, n es 1 cuando M es un metal alcalino, y n es 2 cuando M es un metal alcalinotérreo.

La reacción de la sal enolato de 4-fluoro-3-oxobutirato (II) con monóxido de carbono se realiza convenientemente a una temperatura en el intervalo de 20 a 80°C.

La presión de monóxido de carbono está adecuadamente en el intervalo de 1 a 100 bar ( $10^5$  a  $10^7$  Pa), preferiblemente en el intervalo de 2 a 50 bar ( $2 \times 10^5$  a  $5 \times 10^6$  Pa), y más preferiblemente en el intervalo de 5 a 20 bar ( $5 \times 10^5$  a  $2 \times 10^6$  Pa).

5 La reacción con monóxido de carbono se puede realizar sin disolvente o en un disolvente adecuado. Disolventes adecuados son por ejemplo disolventes polares tales como alcoholes, en particular alcoholes inferiores, o ésteres. Alcoholes preferidos son los que tienen la fórmula  $R^1-OH$ , en la que  $R^1$  tiene el mismo significado que en las fórmulas I y II, mientras que ésteres preferidos son los ésteres derivados de dichos alcoholes.

10 En una realización preferida, la sal enolato del 4-fluoro-3-oxobutirato (II) se prepara *in situ* a partir del correspondiente 4-fluoro-3-oxobutirato y una base fuerte del metal correspondiente M. La base fuerte se puede utilizar en una cantidad estequiométrica, no es necesario usar un exceso de base. La base fuerte puede ser cualquier base fuerte que es capaz de desprotonar el 4-fluoro-3-oxobutirato, cuyo grupo  $\alpha$ -metileno es relativamente ácido. Bases fuertes adecuadas son por ejemplo los hidróxidos, hidruros o alcóxidos de los metales alcalinos y alcalinotérreos o alquil-metales alcalinos tales como metil-litio o butil-litio.

En una realización más preferida, la base fuerte es un alcóxido de la fórmula



en la que  $R^1$ , M y n son como se han definido anteriormente.

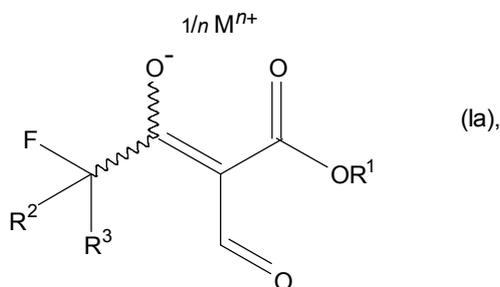
Lo más preferiblemente, el metal M es sodio y, en consecuencia, n es 1.

En otra realización preferida, el sustituyente  $R^1$  en las fórmulas I, II, III y V es alquilo ( $C_1-C_4$ ), lo más preferiblemente metilo o etilo.

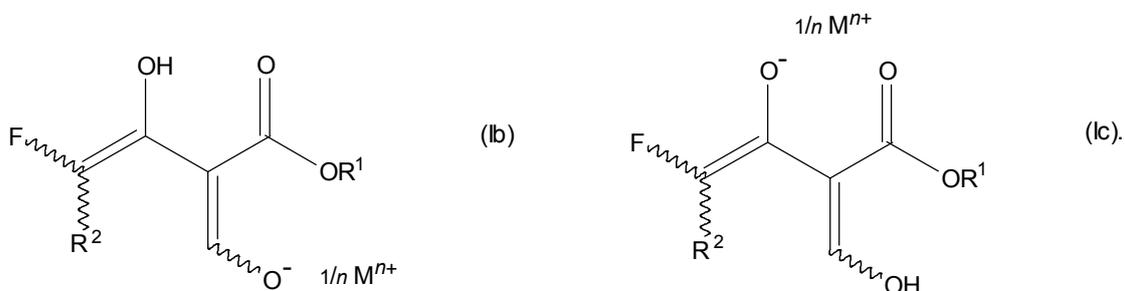
20 En aún otra realización preferida, los sustituyentes  $R^2$  y  $R^3$  en las fórmulas I, II y III son flúor e hidrógeno, respectivamente.

En la realización más preferida, M es sodio, n es 1,  $R^1$  es metilo o etilo,  $R^2$  es flúor, y  $R^3$  es hidrógeno.

La sal enolato del 4-fluoro-2-hidroximetilen-3-oxobutirato (I) puede existir también en otras formas tautómeras tales como la forma formilada representada a continuación



o, si  $R^3$  es hidrógeno, en una de las formas dienólicas representadas a continuación:



La sal enolato del 4-fluoro-2-hidroximetilen-3-oxobutirato (I) se obtiene preferiblemente en forma sólida, ya sea llevando a cabo la reacción con monóxido de carbono sin usar un disolvente o aislando la sal enolato (I) de su disolución de una manera convencional, por ejemplo mediante evaporación del disolvente o precipitación del producto añadiendo otro disolvente en el que es poco soluble.

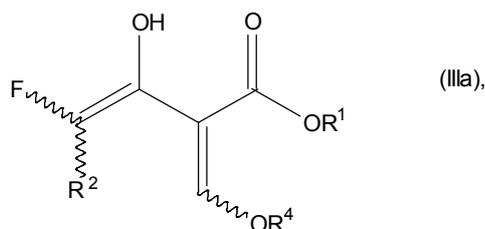
En la sal enolato sólida de la fórmula I, M es preferiblemente sodio y, en consecuencia, n es 1.

Preferiblemente también, R<sup>1</sup> en la sal enolato sólida de la fórmula I es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), más preferiblemente metilo o etilo.

En otra realización preferida los sustituyentes R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en la sal enolato sólida de la fórmula I son flúor e hidrógeno, respectivamente.

- 5 En la realización más preferida, M es sodio, *n* es 1, R<sup>1</sup> es metilo o etilo, R<sup>2</sup> es flúor, y R<sup>3</sup> es hidrógeno.

Los éteres o ésteres enólicos de la fórmula III pueden existir en la forma cetónica representada o, si R<sup>3</sup> es hidrógeno, en la forma enólica tautómera de la fórmula



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente, o como una mezcla de ambas formas.

- 10 Eteres enólicos (III) especialmente preferidos son aquellos en los que R<sup>4</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en particular metilo. Se pueden preparar haciendo reaccionar la sal enolato I con un agente alquilante adecuado tal como un haluro o tosilato de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en particular un bromuro o yoduro de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), tal como yoduro de metilo.

Esteres enólicos (III) especialmente preferidos son aquellos en los que R<sup>4</sup> es alcanoílo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), en particular acetilo.

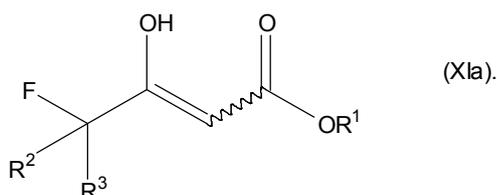
- 15 Cuando los materiales de partida enolatos de la fórmula II se preparan a partir de los 1,1-difluoroetil-metil-éteres de la fórmula VI, el pentafluoruro de antimonio en la etapa (i) se usa convenientemente en cantidades catalíticas, preferiblemente en una cantidad de 1 a 5% en moles, basada en la cantidad de 1,1-difluoroetil-metil-éter (VI). La reacción de la etapa (i) se puede realizar sin disolvente (sin mezcla) o en un disolvente inerte tal como un haloalcano. El mismo disolvente se puede utilizar también en las subsiguientes etapas. Haloalcanos adecuados son fluoro- o cloroalcanos, por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano. La temperatura de reacción de la etapa (i) está convenientemente en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente (aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C). Dado que los productos de la etapa (i), en particular el fluorometano formado como subproducto, son compuestos de bajo punto de ebullición (CH<sub>3</sub>F: p.e. = -78°C), la etapa (i) se realiza convenientemente en un autoclave.

- 25 La etapa de intercambio de halógeno (etapa (ii)) en la síntesis de los enolatos de la fórmula II se puede realizar simplemente añadiendo un cloruro de metal alcalino o alcalinotérreo sólido, preferiblemente cloruro de litio, al fluoruro de acetilo de la fórmula VII o, preferiblemente, a la mezcla de reacción obtenida en la etapa (i). La temperatura de reacción en la etapa (ii) está convenientemente en el mismo intervalo que en la etapa (i), preferiblemente a temperatura ambiente (aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C). La cantidad de cloruro alcalino o alcalinotérreo es convenientemente 1,0 a 1,2 equivalentes molares por mol de 1,1-difluoroetil-metil-éter (VI).

- 35 Se ha descubierto que la velocidad de reacción se puede aumentar sustancialmente usando un catalizador de transferencia de fase, reduciendo así el tiempo de reacción requerido de por ejemplo aproximadamente 24 h para el cloruro de litio sin catalizador a aproximadamente 10 h o menos cuando se usa un catalizador. Catalizadores de transferencia de fase adecuados son los conocidos en la técnica, por ejemplo sales de tetraalquilamonio tales como cloruro de tetrabutilamonio. El uso de un catalizador de transferencia de fase tiene la ventaja de que también es posible llevar a cabo el intercambio de halógeno con cloruros menos reactivos tales como cloruro cálcico en un periodo de tiempo razonable.

- 40 El fluoruro metálico formado en la etapa (ii) de intercambio de halógeno se separa por filtración convenientemente antes de aislar el cloruro de acetilo de fórmula VIII o, preferiblemente, sometiendo la mezcla de reacción obtenida en la etapa (ii) a la reacción con cetena, es decir, la etapa III. La cetena se usa convenientemente en forma gaseosa, tal como la cetena gaseosa sin purificar (aproximadamente 70% peso/peso) obtenida por pirólisis de ácido acético. La reacción con cetena se puede llevar a cabo en presencia de un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro, pero también es posible llevarla a cabo sin adición de un ácido de Lewis como catalizador. La temperatura de reacción en la etapa (iii) está convenientemente en el intervalo de -50°C a 0°C y preferiblemente en el intervalo de -30°C a -10°C.

El cloruro de acetoacetilo (IX) obtenido en la etapa (iii) o, preferiblemente, la mezcla de reacción obtenida en la etapa (iii) se hace reaccionar (se inactiva) con un alcohol de la fórmula X para obtener el 4-fluoro-3-oxobutirato de la fórmula XI, que también puede estar presente en la forma enólica tautómera representada a continuación



El alcohol se usa convenientemente en exceso moderado, por ejemplo aproximadamente 2 moles por mol de material de partida 1,1-difluoroetil-metil-éter (VI), con el fin de asegurar la reacción completa. La reacción con el alcohol se realiza convenientemente a una temperatura de  $-30^{\circ}\text{C}$  a  $-10^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo a aproximadamente  $-15^{\circ}\text{C}$ .

- 5 En una realización preferida, las etapas (i) a (iv) se llevan a cabo sin aislar ninguno de los compuestos intermedios de las fórmulas VII, VIII y IX.

El 4-fluoro-3-oxobutirato de la fórmula XI se puede aislar y purificar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo evaporando los componentes de bajo punto de ebullición de la mezcla de reacción obtenida en la etapa (iv), seguido por destilación del producto sin purificar así obtenido.

- 10 La sal enolato de la fórmula II se obtiene de manera convencional haciendo reaccionar el 4-fluoro-3-oxobutirato de la fórmula XI con una base fuerte del correspondiente metal M, teniendo dicha base la fórmula



en la que M y n son como se han definido anteriormente y  $A^{-}$  es un anión, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en  $\text{HO}^{-}$ ,  $\text{R-O}^{-}$ ,  $\text{H}^{-}$ , y  $\text{R}^{-}$ , en donde R es alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ). Ejemplos de bases adecuadas son los hidróxidos, alcóxidos ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), hidruros o alquilos ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) del metal M alcalino o alcalinotérreo. Alcóxidos preferidos son los derivados del alcohol  $\text{R}^1\text{-OH}$  usado en la etapa (iv) anterior. Alquilos metálicos adecuados son los usados convencionalmente en síntesis orgánica, tales como metil-litio o butil-litio.

- 15 Los ejemplos siguientes ilustrarán con más detalle realizaciones seleccionadas y modos preferidos de llevar a cabo la invención.

#### 20 Ejemplo 1

4,4-Difluoro-2-hidroximetilen-3-oxobutirato de etilo, sal sódica (I;  $\text{R}^1 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^2 = \text{F}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{M} = \text{Na}$ ,  $n = 1$ )

- Se disolvió 4,4-difluoro-3-oxobutirato de etilo (234,2 g, 1,41 moles) en acetato de etilo (260 g) en un autoclave. Se añadió etóxido sódico (96,0 g, 1,41 moles) a  $20^{\circ}\text{C}$  y la mezcla de reacción se calentó a  $60^{\circ}\text{C}$ . A esa temperatura, el autoclave se presurizó con monóxido de carbono (10 bar ( $10^6$  Pa)). Después de 5 h la absorción de monóxido de carbono había cesado y la presión se había liberado. El disolvente se evaporó a vacío para obtener el producto deseado como sólido ligeramente amarillo.

Rendimiento: 256 g (1,18 moles, 84%).

El producto se caracterizó por espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$ .

- 30  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$  8,14 (s, 1H), 5,68 (t,  $^2J_{\text{H-F}} = 58$  Hz, 1H), 3,92 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 7$  Hz, 2H), 1,13 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta$  175,1 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 20$  Hz), 169,9 (s), 161,8 (s), 113,1 (t,  $^1J_{\text{C-F}} = 314$  Hz), 78,5 (t,  $^3J_{\text{C-F}} = 2,8$  Hz), 59,8 (s), 14,0 (s).

$^{19}\text{F}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 470 MHz):  $\delta$  -124,3 (d,  $^2J_{\text{F-H}} = 58$  Hz).

#### Ejemplo 2

- 35 3-Acetoxi-2-(2,2-difluoroacetil)-acrilato de etilo (III;  $\text{R}^1 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^2 = \text{F}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{R}^4 = \text{acetilo}$ )

(Mezcla de las formas cetónica y enólica)

- Se disolvió 4,4-difluoro-3-oxobutirato de etilo (110,7 g, 0,67 moles) en acetato de etilo (115 g) en un autoclave. Se añadió etóxido sódico (45,3 g, 0,67 moles) a  $20^{\circ}\text{C}$  y la mezcla de reacción se calentó a  $60^{\circ}\text{C}$ . El autoclave se presurizó a continuación con monóxido de carbono (10 bar ( $10^6$  Pa)) durante 5 h. Después de ese tiempo la absorción de monóxido de carbono había cesado y la presión se había liberado. La mezcla de reacción se enfrió a  $0^{\circ}\text{C}$  y se añadió cloruro de acetilo (57,5 g, 0,73 moles) durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional a  $30^{\circ}\text{C}$  y después se filtró para separar el NaCl. El filtrado se evaporó a vacío para obtener el producto

deseado como un líquido incoloro. Según los datos de RMN de  $^1\text{H}$ , el producto era una mezcla de aprox. 85% de forma enólica (3-acetoxi-2-(1-hidroxi-2,2-difluorovinil)-acrilato de etilo) y aprox. 15% de forma cetónica.

Rendimiento: 125 g (0,53 moles, 79%).

El producto se caracterizó por espectroscopía de RMN de  $^{19}\text{F}$ ,  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  11,71 (s, 0,85H, enol), 6,55 (t,  $^2J_{\text{H-F}} = 54$  Hz, 0,15H, ceto), 5,41 (s, 1H), 4,21-4,14 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,26-1,20 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  192,1 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 27$  Hz, ceto), 171,7 (s), 170,8 (s), 165,5 (s), 164,7 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 25$  Hz, enol), 109,4 (t,  $^1J_{\text{C-F}} = 242$  Hz, ceto o enol), 109,3 (t,  $^1J_{\text{C-F}} = 314$  Hz, ceto o enol), 91,4 (t,  $^3J_{\text{C-F}} = 6,0$  Hz), 61,1 (s), 21,0 (2 s, ceto y enol), 14,0 (2 s, ceto y enol).

- 10  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz):  $\delta$  -128,0 (d,  $^2J_{\text{F-H}} = 54$  Hz, ceto), -127,9 (d,  $^2J_{\text{F-F}} = 53,4$  Hz, enol), -126,5 (d,  $^2J_{\text{F-F}} = 53,4$  Hz, enol).

Ejemplo 3

2-(2,2-Difluoroacetil)-3-metoxiacrilato de etilo (III;  $\text{R}^1 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^2 = \text{F}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{R}^4 = \text{OMe}$ )

(Mezcla de las formas cetónica y enólica)

- 15 Se disolvió 4,4-difluoro-3-oxobutirato de etilo (150 g, 0,90 moles) en acetato de etilo (160 g) en un autoclave y se trató con etóxido sódico y monóxido de carbono de la misma manera que se describe en los Ejemplos 1 y 2. Después de cesar la absorción de CO, se liberó la presión y la mezcla de reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  antes de añadir lentamente yoduro de metilo (128,2 g, 0,90 moles). Tras agitar durante 3 h a  $50^\circ\text{C}$ , la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se destiló para separar el acetato de etilo. El producto se obtuvo como un líquido incoloro (141 g, 75%).

- 20 El producto se caracterizó por espectroscopía de RMN de  $^{19}\text{F}$ ,  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Debido al rápido intercambio de protones, la tautomería ceto-enólica no pudo observarse en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . Según los datos de RMN de  $^{19}\text{F}$ , el producto era una mezcla tautómera de aprox. 76% de la forma enólica y aprox. 24% de la forma cetónica.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 500 MHz):  $\delta$  6,40 (t,  $^2J_{\text{H-F}} = 53$  Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,97 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 7,1$  Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,10 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7,1$  Hz, 3H)

- 25  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 125 MHz):  $\delta$  195,9 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 24$  Hz), 175,2 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 21$  Hz), 170,6 (s), 168,3 (s), 114,0 (t,  $^1J_{\text{C-F}} = 248$  Hz), 109,8 (t,  $^1J_{\text{C-F}} = 247$  Hz), 92,0 (s), 58,2 (s), 56,6 (s), 15,6 (s).

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 376 MHz):  $\delta$  -131,4 (d,  $^2J_{\text{F-F}} = 52,8$  Hz, 0,38F), -131,0 (d,  $^2J_{\text{F-F}} = 52,8$  Hz, 0,38F), -125,0 (d,  $^2J_{\text{F-H}} = 53$  Hz, 0,24F).

Ejemplo 4

- 30 4,4-Difluoro-3-oxobutirato de etilo (XI;  $\text{R}^1 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^2 = \text{F}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ )

Un autoclave dotado de agitador, sistema de bombeo dosificador de líquido y dispositivo de adición de sólidos se cargó con 1,2-dicloroetano (187 g) y pentafluoruro de antimonio (2,5 g, 11,4 mmoles, 3% en moles) y se selló. La temperatura en el autoclave se ajustó a  $25^\circ\text{C}$  y se dosificó metil-1,1,2,2-tetrafluoroetil-éter (50 g, 379 mmoles) en el autoclave cerrado. Después de agitar la mezcla de reacción a  $25^\circ\text{C}$  durante 3 h, se añadió cloruro de litio sólido (17,7 g, 416 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h más y después se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . El autoclave se abrió y la mezcla de reacción se filtró bajo presión de nitrógeno. El filtrado se transfirió a un matraz provisto de un tubo de entrada de gas, se enfrió a  $-15^\circ\text{C}$  y se añadió éterato de  $\text{BF}_3$  (1,61 g, 11,4 mmoles, 3% en moles). A la mezcla de reacción se dosificó cetena gaseosa (29,6 g, 70% peso/peso, 493 mmoles), obtenida por pirólisis de ácido acético, a través del tubo de entrada en 1 h, antes de que la mezcla de reacción se inactivara con etanol (34,9 g, 757 mmoles) a  $-15^\circ\text{C}$ . Los disolventes se separaron a vacío y el producto sin purificar se destiló para obtener un líquido incoloro.

Rendimiento: 44,0 g (70%)

p.e. =  $162^\circ\text{C}$

- 45 El producto se caracterizó por RMN y GC. De acuerdo con los datos de RMN de  $^1\text{H}$ , el producto era una mezcla tautómera de aprox. 60% de la forma cetónica y aprox. 40% de la forma enólica (4,4-difluoro-3-hidroxi-2-enoato de etilo).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  11,76 (s, 0,4H, enol), 6,04 (t,  $^2J_{\text{H-F}} = 54$  Hz, 0,6H, ceto), 5,89 (t,  $^2J_{\text{H-F}} = 54$  Hz, 0,4H, enol), 5,48 (s, 0,4H, enol), 4,28-4,20 (m, 2H), 2,28 (s, 1,2H, ceto), 1,33-1,26 (m, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz):  $\delta$  -127,6 (d,  $^2J_{\text{F-H}} = 54$  Hz, ceto), -129,0 (d,  $^2J_{\text{F-H}} = 54$  Hz, enol).

Ejemplo 5

4,4-Difluoro-3-oxobutirato de metilo (XI;  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{F}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ )

5 El procedimiento del Ejemplo 4 se repitió usando metanol en vez de etanol. Después de la destilación se obtuvo el éster metílico como un líquido incoloro. De acuerdo con los datos de RMN de  $^1\text{H}$ , el producto era una mezcla tautómera de aprox. 60% de la forma cetónica y aprox. 40% de la forma enólica (4,4-difluoro-3-hidroxibut-2-enoato de metilo).

Rendimiento: 72%.

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  11,65 (s, 0,4H, enol), 6,01 (t,  $^2J_{\text{H-F}} = 54$  Hz, 0,6H, ceto), 5,88 (t,  $^2J_{\text{H-F}} = 54$  Hz, 0,4H, enol), 5,48 (s, 0,4H, enol), 3,75-3,70 (m, 3H), 2,26 (s, 1,2H, ceto).

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz):  $\delta$  -127,6 (d,  $^2J_{\text{F-H}} = 54$  Hz, ceto), -129,0 (d,  $^2J_{\text{F-H}} = 54$  Hz, enol).

Ejemplo 6

4,4-Difluoro-3-oxobutirato de etilo (XI;  $\text{R}^1 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^2 = \text{F}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ )

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4 sin adición de éterato de  $\text{BF}_3$ . El producto sin purificar obtenido se analizó usando RMN de  $^1\text{H}$ .

Rendimiento: 34 g (54%), además 6,6 g (14%) de difluoroacetato de etilo.

Ejemplo 7

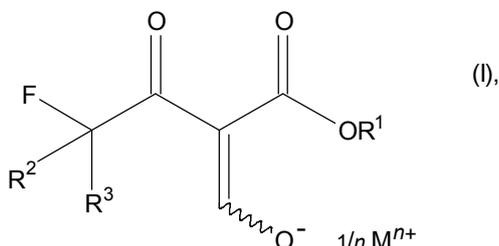
4,4-Difluoro-3-oxobutirato de etilo (XI;  $\text{R}^1 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^2 = \text{F}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ )

20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4 sin adición de éterato de  $\text{BF}_3$ , pero se añadió el cloruro de litio junto con cloruro de tetrabutilamonio (10,5 g, 37,9 mmoles) como catalizador de transferencia de fase y el tiempo de reacción para el intercambio de halógeno fue 10 h en vez de 24 h.

Rendimiento: 44 g (70%).

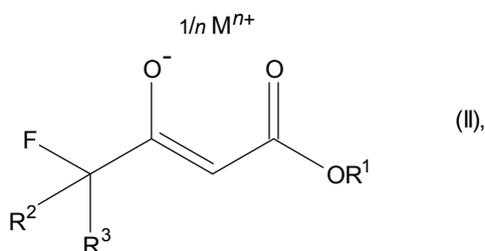
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de una sal enolato de un 4-fluoro-2-hidroxi metilen-3-oxobutirato de la fórmula



5 en la que R<sup>1</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente hidrógeno o flúor, M es un metal alcalino o alcalinotérreo, y n es 1 ó 2,

que comprende la etapa de hacer reaccionar una sal enolato de 4-fluoro-3-oxobutirato de la fórmula



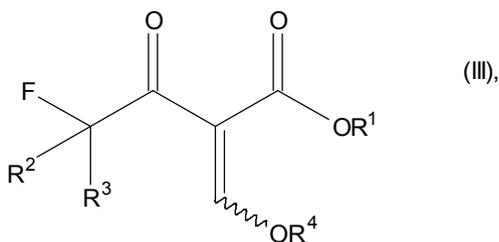
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, M y n son como se han definido anteriormente, con monóxido de carbono.

10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además la etapa de hacer reaccionar la sal enolato de la fórmula I con un reactivo alquilante o acilante de la fórmula



en la que R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcanóilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) y aroílo y X es un grupo eliminable,

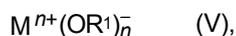
15 para obtener un éter o éster enólico de un 4-fluoro-2-hidroxi metilen-3-oxobutirato de la fórmula



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido en la reivindicación 1.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en donde la sal enolato del 4-fluoro-3-oxobutirato (II) se prepara *in situ* a partir del correspondiente 4-fluoro-3-oxobutirato y una base fuerte del metal correspondiente M.

20 4. El procedimiento de la reivindicación 3, en donde la base fuerte es un alcóxido de la fórmula



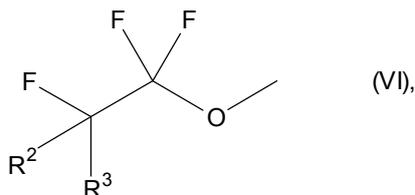
en la que R<sup>1</sup>, M y n son como se han definido en la reivindicación 1.

5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde M es sodio y n es 1.

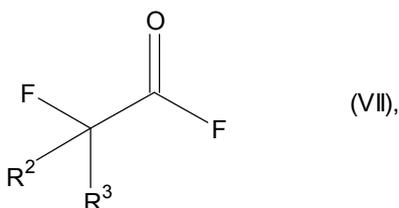
6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde  $R^1$  es alquilo ( $C_1-C_4$ ).
7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde  $R^2$  es flúor y  $R^3$  es hidrógeno.
8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la sal enolato del 4-fluoro-2-hidroximetileno-3-oxobutirato (I) se obtiene en forma sólida.

5 9. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la sal enolato de la fórmula II se ha sintetizado mediante un procedimiento que comprende las etapas de

(i) eliminar fluorometano de un 1,1-difluoroetil-metil-éter de la fórmula

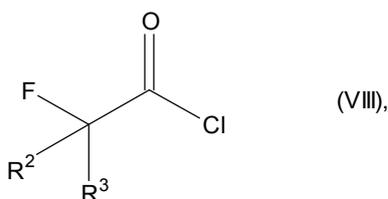


10 en la que  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido anteriormente, en presencia de pentafluoruro de antimonio, para obtener un fluoruro de acetilo de la fórmula



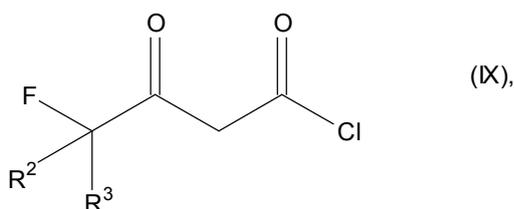
en la que  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido anteriormente,

(ii) hacer reaccionar dicho fluoruro de acetilo (VII) con un cloruro alcalino o alcalinotérreo para obtener el correspondiente cloruro de acetilo de la fórmula



15 en la que  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido anteriormente,

(iii) hacer reaccionar dicho cloruro de acetilo (VIII) con ceteno ( $CH_2=C=O$ ) para obtener el correspondiente cloruro de acetoacetilo de la fórmula

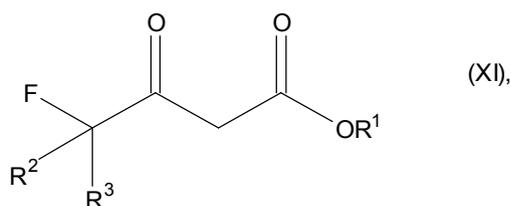


20 en la que  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido anteriormente, y

(iv) hacer reaccionar dicho cloruro de acetoacetilo (IX) con un alcohol de la fórmula



en la que  $R^1$  es como se ha definido anteriormente, para obtener el 4-fluoro-3-oxobutirato de la fórmula



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente,

y

(v) tratar dicho 4-fluoro-3-oxobutirato (XI) con una base fuerte de la fórmula

5

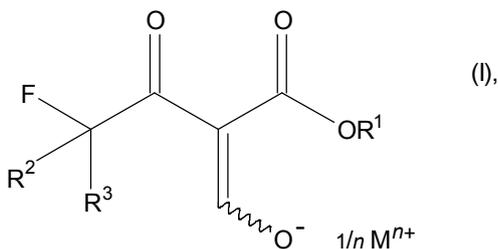


en la que M y n son como se han definido anteriormente y A<sup>-</sup> es un anión, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en HO<sup>-</sup>, R-O<sup>-</sup>, H<sup>-</sup>, y R<sup>-</sup>, en donde R es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), para obtener la sal enolato de la fórmula II.

10 El procedimiento de la reivindicación 9, en donde las etapas (i) a (iv) en la síntesis de la sal enolato de la fórmula II se realizan sin aislar los compuestos intermedios de las fórmulas VII, VIII y IX.

11 El procedimiento de la reivindicación 9 ó 10, en donde la etapa (ii) en la síntesis de la sal enolato de la fórmula II se realiza en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

12 Una sal enolato sólida de un 4-fluoro-2-hidroximetilen-3-oxobutirato de la fórmula



15 en la que R<sup>1</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente hidrógeno o flúor, M es un metal alcalino o alcalinotérreo, y n es 1 ó 2.

13 La sal enolato sólida de la reivindicación 12, en la que M es sodio y n es 1.

14 La sal enolato sólida de la reivindicación 12 ó 13, en la que R<sup>1</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

15 La sal enolato sólida de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en la que R<sup>2</sup> es flúor y R<sup>3</sup> es hidrógeno.

20