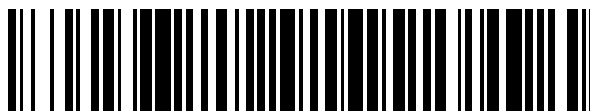


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 140**

51 Int. Cl.:

C07C 49/167 (2006.01)

C07C 45/67 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2014 PCT/EP2014/072388**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2015 WO15059067**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2014 E 14786869 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 3060540**

54 Título: **Procedimiento para producir halocetonas**

30 Prioridad:

23.10.2013 EP 13189817

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

08.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII y
FUNKE, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 689 140 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 producir halocetonas

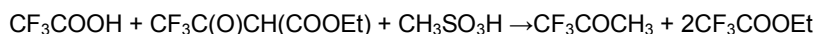
La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para producir halocetonas.

5 Las halocetonas, por ejemplo la difluoroacetona y la trifluoroacetona, son intermediarios importantes en la producción de compuestos biológicamente activos: WO 2009/000442.

La difluoroacetona o la trifluoroacetona se pueden producir por ejemplo a partir de difluoroacetato o ácido trifluoroacético y bromuro de metilmagnesio (Isr. Journal of Chemistry, 1999, 39, 155). Sin embargo, el rendimiento para la difluoroacetona es solo del 47% y para la trifluoroacetona es del 56%.

10 La di- y la trifluoroacetona también se pueden producir por división del trifluoroacetoacetato en presencia de un ácido sulfúrico con una concentración del veinte por ciento (Tetrahedron, 1964, 20, 2163). La desventaja de esta reacción es que es difícil encontrar un material apropiado que no sufra corrosión y en el cual la reacción se pueda llevar a cabo. A este respecto, el componente que causa la corrosión no es solo el ácido sulfúrico, sino también el fluoruro liberado. Esta combinación hace imposible usar calderas de acero esmaltado, acero inoxidable y tampoco de Hastelloy.

15 El documento EP0623575 (B1) describe la síntesis de cetonas por reacción de un ácido carboxílico con un cetoéster en presencia de una cantidad catalítica de una sal de onio:



Este procedimiento no es rentable: se necesita adicionalmente un ácido carboxílico tal como el CF_3COOH . Además, se origina un éster que causa problemas durante la purificación del producto.

20 En vista del estado de la técnica descrito anteriormente, la presente invención tiene por objetivo poner a disposición un procedimiento que no presente de las desventajas mencionadas anteriormente y, por lo tanto, otorgue un acceso a halocetonas en altos rendimientos.

El objetivo descrito anteriormente se resolvió mediante un procedimiento novedoso para producir halocetonas de fórmula (I)

25
$$\text{R}^1\text{COCH}_3 \text{ (I),}$$

donde

R^1 es haloalquilo,

caracterizado porque los cetoésteres de fórmula (II)

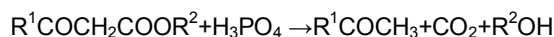


30 donde

R^2 es alquilo o bencilo y

R^1 es según se definió antes,

se dividen en presencia de ácido fosfórico de acuerdo con el siguiente esquema.



35 Sorprendentemente, las halocetonas de fórmula (I) se obtienen en las condiciones de acuerdo con la invención con buenos rendimientos y en una elevada pureza sin tener condiciones de reacción fuertemente corrosivas, para lo que el procedimiento de acuerdo con la invención supera las desventajas mencionadas anteriormente de los procedimientos de producción descritos previamente en el estado de la técnica.

40 Se prefiere un procedimiento de acuerdo con la invención en el que las definiciones de restos de los compuestos de las fórmulas (I) y (II) son como sigue:

R^1 se selecciona de CF_3 , CF_2H , CF_2Cl ;

R^2 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, bencilo.

Se prefiere especialmente un procedimiento de acuerdo con la invención en el que las definiciones de restos de los compuestos de fórmulas (I) y (II) son como sigue:

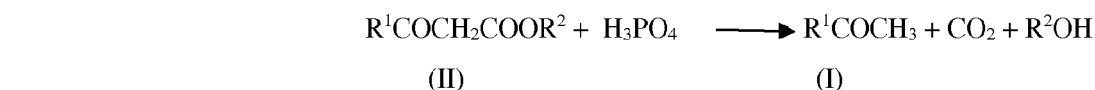
45 R^1 es CF_2H ;

R^2 se selecciona entre metilo, etilo.

Definiciones generales

5 **Haloalquilo:** grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6 y preferentemente entre 1 y 3 átomos de carbono, donde en estos grupos parcialmente o totalmente los átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por átomos de halógeno según se mencionó anteriormente, por ejemplo (pero sin limitarse a) C₁-C₃-haloalquilo, tal como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo.

10 Los grupos **alquilo** son en el contexto de la presente invención grupos hidrocarburo saturados, lineales, ramificados o cíclicos. La definición de C₁-C₁₂-alquilo comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquilo. Específicamente, esta definición comprende por ejemplo metilo, etilo, n-, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo o n-dodecilo, por ejemplo.

Descripción del procedimiento**Esquema 1:**

Los compuestos cetoéster de fórmula (II) que sirven como compuestos iniciales son conocidos y se pueden obtener comercialmente. La temperatura durante la reacción de acuerdo con la invención se encuentra en el intervalo entre 20 °C y 200 °C, preferentemente en el intervalo entre 70 °C y 130 °C.

El procedimiento de acuerdo con la invención se puede correr opcionalmente como una operación continua.

20 La cantidad de H₃PO₄ es de entre 5 y 500 g por cada 1 mol del compuesto de fórmula (I), preferentemente 20-350 g. Una vez que se ha aislado el producto, el H₃PO₄ se reutiliza sin purificación. Es posible realizar por lo menos 5 de dichos ciclos sin una pérdida de rendimiento. Se usa preferentemente una solución acuosa de H₃PO₄. La concentración de H₃PO₄ es del 20-85 %, preferentemente del 85 %. Preferentemente se emplean materiales de grado técnico con un contenido del 70-85 %. También es posible usar ácido polifosfórico. La reacción se lleva a cabo
 25 dado el caso en un disolvente inerte tal como clorobenceno, o tolueno. Con este procedimiento no se observó la corrosión de vidrio ni materiales metálicos.

Ejemplo 1**Difluoroacetona HCF₂COCH₃**

30 Inicialmente se depositaron 150 ml de H₃PO₄ (85 % en peso-peso) en un matraz con varias bocas de 250 ml con un puente de destilación y se calentaron a entre 100 °C y 105 °C. Se agregaron 132 g de difluoroacetoacetato de etilo con una pureza del 91 % en peso-peso (0,720 mol) durante el transcurso de 3 horas mediante una bomba de jeringa. El destilado con un punto de ebullición de 40-60 °C se extrajo de manera continua dentro de las 5 horas. La reacción se completó después de 5 horas. Se recolectó un total de 75 g de líquido transparente incoloro.

La composición de la fracción (determinada por ¹⁹F RMN) es:

35 70 % en peso-peso de HCF₂COCH₃
 11 % en peso-peso de hidrato de HCF₂C(OH)₂CH₃
 14 % en peso-peso de monocetal HCF₂C(OEt)(OH)CH₃

40 La mezcla se puede seguir utilizándose sin purificación. Dado el caso, se puede llevar a cabo una segunda destilación sobre H₃PO₄ para la purificación posterior. Al mismo tiempo se dividen hidrato y monocetal y se convierten en difluoroacetona.

Durante el uso de 5 g de H₃PO₄ después de la destilación se obtienen 67 g de difluoroacetona (HCF₂COCH₃) con una pureza del 95 % al 96 %. El rendimiento es del 94 % al 95 %.

REIVINDICACIONES

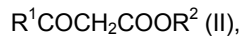
1. Procedimiento para producir halocetonas de fórmula (I)



donde

R¹ es haloalquilo,

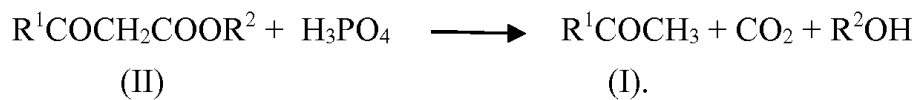
caracterizado porque los cetoésteres de fórmula (II)



donde

R² es alquilo que comprende grupos de hidrocarburos saturados, lineales, ramificados o cíclicos o bencilo y R¹ es según se definió antes,

se dividen en presencia de ácido fosfórico de acuerdo con el siguiente esquema:



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

R¹ se selecciona de CF₃, CF₂H, CF₂Cl;

R² se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, bencilo.

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

R¹ es CF₂H;

R² se selecciona de metilo, etilo.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** se lleva a cabo a una temperatura de entre 70 °C y 130 °C.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** se lleva a cabo de manera continua.