

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 825**

51 Int. Cl.:

C07C 69/653 (2006.01)

C07C 67/307 (2006.01)

C07C 67/317 (2006.01)

C07C 69/63 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2010 PCT/EP2010/058870**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2010 WO10149683**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2010 E 10725781 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2445862**

54 Título: **Preparación de derivados de ácido 2-fluoroacrílico sustituidos**

30 Prioridad:

26.06.2009 DE 102009030681

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2019

73 Titular/es:

**SALTIGO GMBH (100.0%)
51369 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es:

**KIRCHHOFF, JAN y
KREIS, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 699 825 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

Preparación de derivados de ácido 2-fluoroacrílico sustituidos

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-fluoroacrílico sustituidos.

Los derivados de ácido 2-fluoroacrílico sustituidos representan productos de partida para la síntesis de polímeros. Éstos pueden usarse por ejemplo como plásticos en fibras ópticas y como aditivos poliméricos en fármacos.

10 Por la bibliografía se conocen distintos procedimientos para la preparación de derivados de ácido 2-fluoroacrílico sustituidos.

15 Por el Journal of Fluorine Chemistry, 55, 1991, pág. 149 - 162 se conoce un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-fluoroacrílico sustituidos, en particular de los ésteres de ácido 2-fluoroacrílico, mediante hidrólisis de ésteres de ácido α -hidroximetil- α -fluoromalónico, descarboxilación posterior y nueva esterificación. El procedimiento presenta el inconveniente de que se obtienen únicamente bajos rendimientos.

20 Otro procedimiento se conoce por el documento JP 2001172223 AA, en el que se describe que pueden prepararse derivados de ácido 2-fluoroacrílico sustituidos a partir de ésteres de ácido 2,2-bromofluoropropiónico. Es desventajoso en este procedimiento que los productos de partida no están muy disponibles, por tanto el procedimiento no es práctico desde el punto de vista económico y se obtienen únicamente bajos rendimientos.

25 En el documento EP 0415214 A1 se describe un procedimiento de cuatro etapas para la preparación de un derivado de ácido 2-fluoroacrílico sustituido, concretamente del éster de ácido 2-fluoroacrílico, partiendo de 2,3-dicloro-1-propeno. Otros procedimientos para la preparación de derivados de ácido 2-fluoroacrílico sustituidos, partiendo de 3-hidroxi-2-fluoropropionatos mediante reacción con cloruro de ácido toluenosulfónico y eliminación del tosilato producido en presencia de ftalimida de potasio, se conocen por Journal of Fluorine Chemistry, 1993, 60, pág. 149-162 y por Coll. Czech. Chem. Commun., 1983, 48, pág. 319-326. Estos procedimientos tienen en común que no pueden usarse por motivos económicos y técnicos de seguridad en procesos técnicos.

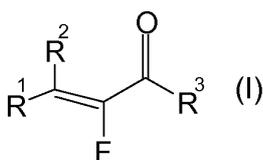
30 Otro procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-fluoroacrílico sustituidos mediante reacción de 3-hidroxi-2-fluoropropionatos con agentes sustractores de agua se conoce por Bull. Soc. Chem. Fr., 1975, pág. 1633 - 1638. Es desventajoso en este procedimiento igualmente el bajo rendimiento de reacción.

35 En Russian Journal of Applied Chemistry, 2009,82(1) pág. 116-122, se divulga un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-fluoroacrílico, en el que se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II) en presencia de la base trietilamina. Por Bull. Soc. Chim. Fr., 1979,1-2, Pt. 2, pág. 65-70, y Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques, 1976, 282 (24), pág. 1129-31, se conocen procedimientos para la preparación de derivados de ácido 2-fluoroacrílico de fórmula general (I) mediante la reacción de los compuestos de fórmula (II) en presencia de aminas secundarias tal como dimetilamina como bases.

40 Todos los procedimientos tienen en común que son inadecuados o bien por motivos técnicos de seguridad y económicos o proporcionan rendimientos de reacción demasiado bajos. Por tanto, existe además una necesidad de un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-fluoroacrílico sustituidos, que supere los inconvenientes del estado de la técnica y con el que puedan prepararse derivados de ácido 2-fluoroacrílico sustituidos de manera eficaz en procesos técnicos.

45 Sorprendentemente se encontró un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-fluoroacrílico sustituidos, haciéndose reaccionar derivados de ácido 3-halo-2-fluoropropiónico sustituidos en presencia de bases para dar derivados de ácido 2-fluoroacrílico sustituidos en buenos rendimientos y altas purezas.

50 Por tanto, objetivo de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)



55 en la que R^1 y R^2 son iguales o distintos e independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo C_1 - C_{15} , arilo C_6 - C_{24} , alcoxi C_1 - C_{15} , alqueno C_2 - C_{10} , arilo C_6 - C_{24} , arilalquilo C_7 - C_{15} , alquiltio C_1 - C_{15} , mono- y dialquilamino C_1 - C_{15} , mono- y diarilamino C_6 - C_{24} o heterocíclico de 5 a 8 miembros saturado o insaturado, que pueden estar sustituidos eventualmente además con restos seleccionados del grupo alquilo C_1 - C_{15} , alqueno C_2 - C_{10} , alcoxi C_1 - C_{15} , arilo C_6 - C_{24} , arilalquilo C_7 - C_{15} , alquiltio C_1 - C_{15} , halógeno, hidróxi, ciano, nitro, amino, carboxi,

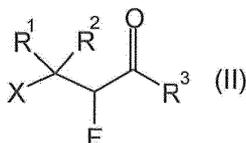
60

haloalquilo C₁-C₁₅, haloalqueno C₂-C₁₀, haloalcoxi C₁-C₁₅, haloalquilitio C₁-C₁₅ y heterociclilo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado o

5 R¹ y R² forman juntos un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que puede estar sustituido eventualmente además con restos seleccionados del grupo alquilo C₁-C₁₅, alqueno C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₅, arilo C₆-C₂₄, arilalquilo C₇-C₁₅, alquilitio C₁-C₁₅, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, carboxilo, haloalquilo C₁-C₁₅, haloalqueno C₂-C₁₀, haloalcoxi C₁-C₁₅, haloalquilitio C₁-C₁₅ y heterociclilo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado y

10 R³ representa alcoxi C₁-C₁₅, mono- y dialquilamino C₁-C₁₅, alquilitio C₁-C₁₅, ariloxi C₆-C₂₄, mono- y diarilamino C₆-C₂₄ y heterociclilo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado que está enlazado a través de un heteroátomo, que pueden estar sustituidos eventualmente además con restos seleccionados del grupo alquilo C₁-C₁₅, alqueno C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₅, alquilitio C₁-C₁₅, arilo C₆-C₂₄, arilalquilo C₇-C₁₅, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, carboxilo, haloalquilo C₁-C₁₅, haloalqueno C₂-C₁₆, haloalcoxi C₁-C₁₅, haloalquilitio C₁-C₁₅ y heterociclilo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado,

15 en el que se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)



20 en la que R¹, R² y R³ tienen el significado mencionado anteriormente

y X representa Cl, Br, I o un pseudohalógeno,

25 en presencia al menos de una base seleccionada del grupo hidróxidos, carbonatos, hidrogenofosfatos y fosfatos de metal alcalinotérreo o alcalino

y en presencia al menos de un inhibidor de la polimerización

30 para dar compuestos de fórmula (I).

En una forma de realización preferente son R¹ y R² independientemente entre sí, pueden ser iguales o distintos y representan preferentemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₂₄, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, ariloxi C₆-C₂₄, arilalquilo C₇-C₁₀, alquilitio C₁-C₆, mono- y dialquilamino C₁-C₈, mono- y diarilamino C₆-C₂₄ o heterociclilo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado, que pueden estar sustituidos eventualmente además con restos seleccionados del grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo C₆-C₂₄, arilalquilo C₇-C₁₅, alquilitio C₁-C₆, amino, halógeno, ciano, carboxilo, hidroxilo, nitro, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilitio C₁-C₆ y heterociclilo de 5 a 8 miembros saturado e insaturado o R¹ y R² forman juntos un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado de 4 a 8 miembros, que puede estar sustituido eventualmente además con restos seleccionados del grupo hidroxilo, ciano, nitro, amino, carboxilo, alquilo C₁-C₆ o arilo C₆-C₂₄. De manera especialmente preferente representan R¹ o/y R² alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo C₆-C₂₄ o hidrógeno. De manera muy especialmente preferente representan R¹ o/y R² metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-, i-, s- o t-butilo, n-pentilo, fenilo o hidrógeno.

45 R³ representa preferentemente alcoxi C₁-C₆, mono- y dialquilamino C₁-C₈, alquilitio C₁-C₆, ariloxi C₆-C₂₄, mono- y diarilamino C₆-C₂₄ o heterociclilo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado que está enlazado a través de un átomo de nitrógeno, que pueden estar sustituidos eventualmente además con restos seleccionados del grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo C₆-C₂₄, arilalquilo C₇-C₁₅, alquilitio C₁-C₆, amino, halógeno, ciano, carboxilo, hidroxilo, nitro, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ o haloalquilitio C₁-C₆. De manera especialmente preferente, R³ representa metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, t-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, ciclohexoxi, cicloheptoxi, etilamino, dietilamino, metilamino, dimetilamino, butilamino, dibutilamino, propilamino, dipropilamino, bencilamino, fenoxi, pirrolidinilo, piperazinilo o piridazinilo. Se prefieren muy especialmente metoxi, etoxi, propoxi, metilamina, etilamina, pirrolidinilo, piperazinilo o piridazinilo.

55 X representa preferentemente Cl o Br. De manera especialmente preferente, X representa cloro.

El contexto de la invención comprende todas las definiciones de restos, parámetros y explicaciones anteriores y mencionados a continuación, generales o mencionados en intervalos de preferencia entre sí, o sea también entre los respectivos intervalos e intervalos de preferencia en cualquier combinación.

60

Alquilo o bien alcoxi o bien alquiltio representa en el contexto de la invención un resto alquilo o bien alcoxi o bien alquiltio de cadena lineal, cíclico o ramificado con 1 a 15 (C₁-C₁₅), preferentemente 1 a 12 (C₁-C₁₂) y de manera especialmente preferente 1 a 6 (C₁-C₆). A modo de ejemplo, alquilo representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-, i-, s- o t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neo-pentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-decilo y n-dodecilo. Preferentemente, alquilo representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-, i-, s- o t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neo-pentilo, 1-etilpropilo, ciclohexilo. De manera especialmente preferente, alquilo representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-, i-, s- o t-butilo, n-pentilo y n-hexilo. A modo de ejemplo y preferentemente, alcoxi representa metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-, i-, s- o t-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, ciclohexoxi o cicloheptoxi. A modo de ejemplo y preferentemente alquiltio representa metanotiol, etanotiol, n-propanotiol, isopropanotiol, n-, i-, s- o t-butanotio, n-pentanotio, 1-metilbutanotio, 2-metilbutanotio, 3-metilbutanotio, neo-pentanotio, 1-etilpropanotio y n-hexanotio.

Alquenilo representa en el contexto de la invención un resto alquenilo de cadena lineal, cíclico o ramificado con 2 a 10 (C₂-C₁₀), preferentemente con 2 a 6 (C₂-C₆) átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente, alquenilo representa vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

Arilo representa en el contexto de la invención un resto aromático con 6 a 24 átomos de carbono de estructura principal, en el que ninguno, uno, dos o tres átomos de carbono de estructura principal por ciclo, en toda la molécula al menos sin embargo un átomo de carbono de estructura principal, pueden estar sustituidos mediante heteroátomos, seleccionados del grupo nitrógeno, azufre u oxígeno, preferentemente sin embargo representa un resto aromático carbocíclico con 6 a 24 átomos de carbono de estructura principal. Lo mismo se aplica para la parte aromática de un resto arilalquilo. Además, pueden estar sustituidos los restos carbocíclicos aromáticos o heteroaromáticos con hasta cinco sustituyentes iguales o distintos por ciclo, seleccionados del grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, arilalquilo C₇-C₁₅, carboxilo, mono- y dialquilamino C₁-C₈, halógeno, nitro, ciano, carboxi, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆ o hidroxilo.

Ejemplos preferentes de arilo C₆-C₂₄ son fenilo, o-, p-, m-tolilo, naftilo, fenantrenilo, antraceno o fluorenilo, ejemplos de arilo C₆-C₂₄ heteroaromático en el que uno, dos o tres átomos de carbono de estructura principal por ciclo, en toda la molécula al menos sin embargo un átomo de carbono de estructura principal, pueden estar sustituidos con heteroátomos, seleccionados del grupo nitrógeno, azufre u oxígeno, son piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, indolizínilo, indolilo, benzo[b]tienilo, benzo[b]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, quinazolinilo, benzofuranilo o dibenzofuranilo.

Arilalquilo significa en cada caso independientemente entre sí un resto alquilo de cadena lineal, cíclico o ramificado según la definición anterior, que puede estar sustituido una vez, varias veces o completamente con restos arilo de acuerdo con la definición anterior. Un ejemplo de arilalquilo es bencilo. Se prefieren arilalquilos con 7 a 15 (C₇-C₁₅) átomos de carbono, se prefieren especialmente arilalquilos con 7 a 10 (C₇-C₁₀) átomos de carbono.

Ariloxi representa en el contexto de la invención un resto arilo C₆-C₂₄ de la definición anterior que está enlazado a través de un átomo de oxígeno. Por ejemplo, el resto arilo puede estar además sustituido con restos seleccionados del grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, arilalquilo C₇-C₁₅, carboxilo, mono- y dialquilamino C₁-C₈, halógeno, nitro, ciano, carboxi, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆ o hidroxilo. Por ejemplo y preferentemente, ariloxi es fenoxi.

Mono- y diarilamino representa en el contexto de la invención un grupo amino que está unido con uno o dos restos arilo C₆-C₂₄ de la definición anterior iguales o distintos y está enlazado a través del átomo de nitrógeno. Por ejemplo, el resto arilo puede estar sustituido además con restos seleccionados del grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, arilalquilo C₇-C₁₅, carboxilo, mono- y dialquilamino C₁-C₈, halógeno, nitro, ciano, carboxi, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆ o hidroxilo.

Heterociclilo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado representa en el contexto de la invención preferentemente un resto heterociclo saturado o insaturado, con hasta 3 heteroátomos iguales o distintos de la serie S, N y/u O, que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo, un átomo de nitrógeno de anillo, un átomo de oxígeno de anillo o un átomo de azufre de anillo. Por ejemplo, el heterociclilo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado puede estar sustituido además con restos seleccionados del grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, arilalquilo C₇-C₁₅, carboxilo, mono- y dialquilamino C₁-C₈, halógeno, nitro, ciano, carboxi, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆ o hidroxilo. Se prefiere un heterociclilo de 5 a 8 miembros saturado con hasta 2 heteroátomos iguales o distintos de la serie S, N y/u O. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan azepanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tetrahidrofurilo.

Monoalquilamino o bien dialquilamino representa en el contexto de la invención un grupo amino que está unido con uno o dos sustituyentes alquilo iguales o distintos, cíclicos o no cíclicos, de cadena lineal o ramificados, que presenta o bien presentan preferentemente en cada caso de 1 a 15 átomos de carbono. Se prefiere especialmente el grupo amino con uno o dos sustituyentes alquilo iguales o distintos, cíclicos o no cíclicos, de cadena lineal o ramificados, que presenta o bien presentan preferentemente de 1 a 12 átomos de carbono, de manera muy

especialmente preferente presenta de 1 a 8 átomos de carbono. Por ejemplo, el resto alquilo puede estar sustituido además con restos seleccionados del grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, arilalquilo C₇-C₁₅, carboxilo, mono- y dialquilamino C₁-C₈, halógeno, nitro, ciano, carboxi, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆ o hidroxilo.

5 A modo de ejemplo y preferentemente, monoalquilamino representa metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, t-butilamino, n-pentilamino y n-hexilamino.

10 A modo de ejemplo y preferentemente, dialquilamino representa N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N-t-butil-N-metilamino, N-etil-N-n-pentilamino y N-n-hexil-N-metilamino.

15 Haloalquilo o bien haloalquenilo o bien haloalcoxi representa en el contexto de la invención un resto alquilo o bien alquenilo o bien alcoxi de cadena lineal, cíclico o ramificado según la definición anterior, que está sustituido una vez, varias veces o completamente con átomos de halógeno.

20 A modo de ejemplo y preferentemente, haloalquilo C₁-C₁₅ representa diclorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, ciclo-nonafluoropentilo, ciclo-nonacloropentilo, heptafluoroisopropilo y nonafluorobutilo.

A modo de ejemplo y preferentemente, haloalquenilo C₂-C₆ representa cloroetileno, dicloroetileno o trifluoroetileno.

25 A modo de ejemplo y preferentemente, haloalcoxi C₁-C₆ representa difluorometoxi, fluoroetoxi, fluorometoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

30 Haloalquiltio significa en el contexto de la invención un resto de cadena lineal, cíclico o ramificado con 1 a 15 átomos de carbono, preferentemente con 1 a 6 (C₁-C₆) átomos de carbono, que está sustituido una vez, varias veces o completamente con átomos de halógeno. A modo de ejemplo y preferentemente representa haloalquiltio C₁-C₁₅ cloroetiltilio, clorobutiltilio, clorohexiltio, cloropentiltio, clorododeciltio, dicloroetiltilio, fluoroetiltilio, trifluorometiltio y 2,2,2-trifluoroetiltilio.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo. Pseudohalógeno puede representar por ejemplo y preferentemente cianuro, cianato o tiocianato.

35 Las bases en el sentido de la invención representan por ejemplo hidróxidos, carbonatos, hidrogenofosfatos, fosfatos de metal alcalinotérreo o alcalino. Se prefiere el uso de fosfato de potasio, hidrogenofosfato de disodio, fosfato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o mezclas de estas bases. De manera especialmente preferente se usan como base carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de sodio o fosfato de potasio. El procedimiento de acuerdo con la invención puede realizarse por ejemplo en presencia o en ausencia de un disolvente. Preferentemente, el procedimiento de acuerdo con la invención se realiza en presencia de un disolvente.

40 Como disolvente en el procedimiento de acuerdo con la invención pueden usarse por ejemplo y preferentemente disolventes apróticos, polares tal como sulfóxidos, tal como por ejemplo dimetilsulfóxido, tal como éteres, tal como por ejemplo polietilenglicoles, etilenglicoldimetiléter, etilenglicoldietiléter, etilenglicoldibutiléter, dietilenglicoldimetiléter, tetraetilenglicoldimetiléter, dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, tal como sulfonas, tal como por ejemplo sulfolano, tetrametilsulfona, tal como disolventes amídicos, tal como por ejemplo dimetilformamida, N-metil-pirrolidona, N-metilcaprolactama o dimetilacetamida, tal como cetonas, tal como por ejemplo dipropilcetona o metil-terc-butilcetona o nitrilos, tal como por ejemplo benzonitrilo o bencilnitrilo o compuestos aromáticos halogenados tal como por ejemplo clorobenceno, orto-diclorobenceno o mezclas de tales disolventes. Preferentemente se usa como disolventes apróticos, polares polietilenglicoles, etilenglicoldimetiléter, etilenglicoldietiléter, etilenglicoldibutiléter, dietilenglicoldimetiléter, tetraetilenglicoldimetiléter, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, sulfolano, orto-diclorobenceno o N-metil-pirrolidona o mezclas de tales disolventes. De manera especialmente preferente se realiza el procedimiento de acuerdo con la invención en presencia de un disolvente de alto punto de ebullición. En el contexto de la invención se considera un disolvente como de alto punto de ebullición cuando el punto de ebullición del disolvente con una presión de 1 bar es ≥ 140 °C. De manera especialmente preferente se usan como disolventes apróticos, polares de alto punto de ebullición etilenglicoldibutiléter, dietilenglicoldimetiléter, tetraetilenglicoldimetiléter, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, sulfolano, orto-diclorobenceno o N-metil-pirrolidona o mezclas de tales disolventes.

60 Como inhibidor de la polimerización pueden usarse por ejemplo y preferentemente radicales de nitroxilo libres, tal como por ejemplo 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-N-oxilo, azufre, p-benzoquinona, 4-terc-butilbrenzcatequina, fenotiazina, di-terc-butilhidroxiltolueno (BHT) o fenoles estéricamente impedidos o mezclas de estos inhibidores de la polimerización. Preferentemente se usa di-terc-butilhidroxiltolueno (BHT).

65 El procedimiento de acuerdo con la invención se realiza preferentemente a una temperatura de 50 °C a 200 °C, de manera especialmente preferente a de 70 °C a 180 °C, de manera muy especialmente preferente a de 130 °C a 170 °C.

°C.

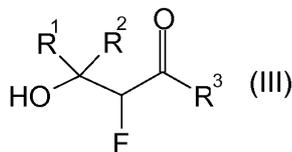
5 La relación molar del inhibidor de la polimerización y de los compuestos de fórmula (II) usados se encuentra por ejemplo entre $1 \cdot 10^{-6}$ y $1 \cdot 10^{-1}$, preferentemente entre $5 \cdot 10^{-6}$ y $5 \cdot 10^{-3}$, de manera especialmente preferente entre $1 \cdot 10^{-5}$ y $1 \cdot 10^{-3}$.

La relación molar de los compuestos de fórmula (II) usados y la base usada se encuentra por ejemplo entre 0,1 y 10, preferentemente entre 0,3 y 2, de manera especialmente preferente entre 0,5 y 1,5.

10 En el procedimiento de acuerdo con la invención se disponen en primer lugar por ejemplo inhibidor de la polimerización, disolvente y base. Por ejemplo puede calentarse la mezcla entonces hasta la temperatura de reacción y puede aplicarse un vacío. Por ejemplo puede iniciarse entonces con la adición de los compuestos de fórmula (II). Igualmente podría disponerse por ejemplo también en primer lugar sólo la base y el disolvente y podría mezclarse el inhibidor de la polimerización con los compuestos de fórmula (II) y por ejemplo sólo entonces podría añadirse. La adición de los componentes de reacción y mezclas se realiza por ejemplo de manera dosificada. Los compuestos de fórmula (I), por ejemplo en el procedimiento de acuerdo con la invención, pueden separarse continuamente, por ejemplo mediante destilación.

20 Preferentemente se realiza el procedimiento de acuerdo con la invención de modo que el inhibidor de la polimerización, el disolvente y la base se disponen en primer lugar y se calienta la mezcla hasta la temperatura de reacción. preferentemente se aplica entonces un vacío y se añaden los compuestos de fórmula (II). Preferentemente se separan durante la reacción los compuestos de fórmula (I) producidos. Preferentemente se realiza esto mediante destilación. Muchos de los compuestos usados en el procedimiento de acuerdo con la invención son habituales en el comercio o pueden prepararse según procedimientos análogos, conocidos por el estado de la técnica, que los conoce el experto.

25 Es preferente sin embargo preparar los compuestos de fórmula (II) a partir de compuestos de fórmula (III), haciéndose reaccionar los compuestos de fórmula (III)



30 en la que R^1 , R^2 y R^3 presentan el significado mencionado en los compuestos de fórmula (I),

35 eventualmente en presencia de al menos un disolvente y

eventualmente en presencia al menos de una base

con agentes de halogenación para dar compuestos de fórmula (II).

40 Como agentes de halogenación para la preparación de los compuestos de fórmula (II) pueden usarse por ejemplo y preferentemente cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, cloruro de sulfurilo, bromuro de sulfurilo, HX con X = Cl, Br o F o mezclas de estos compuestos. De manera especialmente preferente se usa cloruro de tionilo.

45 Preferentemente se realiza el procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (II) en presencia de al menos un disolvente inerte. Los disolventes preferentes en el procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (II) son disolventes inertes, no polares, alifáticos o aromáticos tal como por ejemplo benceno, tolueno, xileno, distintos éteres de petróleo, hexano, ciclohexano, eventualmente hidrocarburos halogenados, tal como por ejemplo tetracloruro de carbono, o mezclas de tales disolventes orgánicos. Se prefieren especialmente benceno, hexano, éter de petróleo, tolueno, p-xileno y mezcla de isómeros de xileno o mezclas de tales disolventes.

55 Además, la preparación de los compuestos de fórmula (II) a partir de los compuestos de fórmula (III) se realiza preferentemente en presencia de una base. Como bases se usan en este caso preferentemente hidróxidos, alcoholatos, carbonatos, hidrogenofosfatos, fosfatos de metal alcalinotérreo o alcalino tal como por ejemplo terc-butilato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de potasio, así como aminas terciarias, tal como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, di-isopropil-etilamina, N,N-dimetilanilina, piperidina, piridina, N-metilpiperidina, N,N-dimetilaminopiridina así como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD) y 2,8,9-triisopropil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfobicyclo[3.3.3]undecano (TTPU) o

mezclas de estas bases. Se prefiere especialmente el uso de bases bicíclicas o tricíclicas, piridina, N-metilpiperidina, N,N-dimetilaminopiridina o piperidina o mezclas de estas bases.

5 El procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (II) a partir de compuestos de fórmula (III) se realiza preferentemente a una temperatura de 0 °C a 25 °C, de manera especialmente preferente a de 0 °C a 5 °C.

La relación molar de los agentes de halogenación con respecto a los compuestos de fórmula (III) se encuentra por ejemplo entre 0,8 y 1,5 y preferentemente entre 1,0 y 1,5.

10 Preferentemente, la preparación de los compuestos de fórmula (II) a partir de los compuestos de fórmula (III) se realiza esencialmente de manera libre de agua. Esencialmente libre de agua significa que el contenido de agua con respecto a la cantidad de la mezcla de reacción usada se encuentra preferentemente entre el 0,0001 % en peso y el 1,0 % en peso.

15 El procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (II) a partir de los compuestos de fórmula (III) se realiza por ejemplo de modo que en primer lugar se disponen la base y el disolvente. Esta mezcla puede calentarse, por ejemplo, en primer lugar hasta de 30 °C a 100 °C. Preferentemente se calienta la mezcla hasta de 60 °C a 90 °C. Mediante adición a una temperatura de 30 °C a 100 °C puede reducirse claramente la formación de componentes secundarios perturbadores. Por ejemplo se mezclan en un recipiente separado el agente de halogenación y los compuestos de fórmula (III). La mezcla del agente de halogenación y de los compuestos de fórmula (III) puede añadirse entonces a la mezcla de base y disolvente. Por ejemplo pueden mezclarse y disponerse, sin embargo, igualmente en primer lugar los agentes de halogenación y los compuestos de fórmula (III). Por ejemplo puede calentarse entonces en primer lugar la mezcla de base y disolvente y entonces puede añadirse, por ejemplo, a una temperatura de 30 °C a 100 °C. Por ejemplo se realiza la adición de los componentes de reacción y mezclas de manera dosificada.

20 Preferentemente, el procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (II) a partir de los compuestos de fórmula (III) se realiza en primer lugar de modo que se disponen la base y el disolvente. Preferentemente se calienta esta mezcla entonces hasta de 60 °C a 90 °C. Preferentemente se dispone en otro recipiente el agente de halogenación y se añaden los compuestos de fórmula (III). Esta mezcla se añade preferentemente de manera dosificada a la mezcla de base y disolvente.

35 Los compuestos de fórmula (III) son habituales en el comercio o pueden prepararse según procedimientos análogos, conocidos por el estado de la técnica, que los conoce el experto.

Con ayuda del procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (II) a partir de los compuestos de fórmula (III) puede reducirse la formación de productos secundarios perturbadores. Además, con el procedimiento también con el uso de bajas cantidades de agentes de halogenación y a bajas temperaturas se preparan compuestos de fórmula (III) en buenos rendimientos.

40 La purificación de los compuestos de fórmula (II) así como de los compuestos de fórmula (I) puede realizarse según procedimientos conocidos por el experto, por ejemplo mediante extracción con disolventes, destilación o cristalización.

45 Mediante el procedimiento de acuerdo con la invención pueden prepararse los compuestos de fórmula (I) en altos rendimientos y en alta pureza de manera técnicamente sencilla. El procedimiento de acuerdo con la invención no requiere la manipulación de productos químicos que debido a su potencial de riesgo requieren gasto especial y puede realizarse sin problemas también a gran escala. Es sorprendente sobre todo que el procedimiento de acuerdo con la invención proporcione los compuestos de fórmula (I) en altos rendimientos y en alta pureza.

50 Los compuestos de fórmula (I) preparados de acuerdo con la invención son adecuados en particular para la preparación de plásticos y aditivos poliméricos en fármacos.

55 Los ejemplos siguientes sirven para la explicación de la invención, sin limitarse a este respecto a éstos.

Ejemplos

1. Preparación de éster metílico de ácido 3-cloro-2-fluoropropiónico

60 Se disponen 743 g de cloruro de tionilo (6,3 mol) en un vaso de precipitados sulfatado y se enfrían hasta 5 °C. A 5 ± 5 °C se dosifican, a medida que se produzca el desarrollo de gas, 748 g (al 98 %, 6,00 mol) de éster metílico de ácido 3-hidroxi-2-fluoropropiónico. Tras completar la dosificación se agita posteriormente a de 0 °C a 30 °C. En un segundo vaso de precipitados sulfatado se disponen 24 g (0,30 mol) de piridina y 332 g de tolueno, se calientan hasta 80 °C y a esto se dosifica, a medida que se produzca el desarrollo de gas, la mezcla de cloración del vaso de precipitados sulfatado 1. Tras completar la dosificación se agita posteriormente a 80 °C. A continuación se separa por destilación con presión reducida (200 – 500 mbar) a través de una columna de cuerpos llenadores en primer

lugar tolueno, seguido de la destilación fraccionada del producto con 20 mbar (punto de ebullición: 70 °C). Se obtienen 742 g (5,28 mol, 88 % de rendimiento) de producto como líquido incoloro.

2. Preparación de éster metílico de ácido 2-fluoroacrilico

5 En un vaso de precipitados sulfatado se disponen 4 g (0,02 mol) de di-*tert*-butilhidroxitolueno (BHT), 500 g de N-metilpirrolidina (NMP) y 360 g (2,2 mol) de fosfato de sodio, de manera tribásica y se calientan hasta 150 °C. En los
10 matraces de muestra del puente de destilación se disponen 51 mg ($2,2 \cdot 10^{-4}$ mol) de di-*tert*-butilhidroxitolueno (BHT). Se aplica un vacío de 300 mbar y se inicia con la dosificación de en total 287 g (al 98 %, 2,0 mol) de éster metílico de ácido 3-cloro-2-fluoropropiónico. La dosificación se continúa a medida que se destila por la parte superior el éster metílico de ácido 2-fluoroacrilico. Después de que ya no pase ningún flujo de destilado se reduce el vacío hasta 150 mbar. Si ya no pasa también en este caso ningún producto, se eleva la presión mediante alimentación de nitrógeno. El fondo de destilación se enfría y se purga a través de la válvula de base. El producto se obtiene tras destilación como líquido incoloro (205 g, al 95 %, 1,87 mol, 93,5 % de rendimiento).

3. Preparación de éster etílico de ácido 3-cloro-2-fluoropropiónico

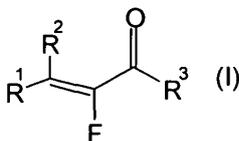
20 En un matraz redondo de 50 ml seco bajo atmósfera de nitrógeno se dispusieron 8,99 g (0,08 mol) de cloruro de tionilo a 20-25 °C. A continuación se dosificó éster etílico de ácido 3-hidroxi-2-fluoro-propiónico (10,0 g, 0,07 mol) en el intervalo de 1 h y se agitó a continuación a temperatura ambiente aún durante 2 h. En un segundo matraz redondo con pieza adicional protectora se dispusieron 3,98 g de tolueno (0,04 mol) junto con 0,286 g de piridina (5 % en mol) y se calentaron hasta 80 °C. A la solución precalentada se añadió gota a gota la mezcla del 1^{er} matraz redondo en el intervalo de 1 h a 75-85 °C. Se separaron por destilación los disolventes con presión reducida y a continuación se destiló finamente el residuo a 120 °C y 10 mbar. Se obtuvieron 4,1 g de destilado como líquido incoloro.
25 RMN-1H (400 MHz, CDCl₃): 5,67 (dd; J = 44 Hz, 3 Hz; CHH); 5,31 (dd; J = 13 Hz, 3 Hz; CHH); 4,30 (q, J = 7 Hz, CH₂), 1,35 (t, J = 7 Hz, CH₃) ppm.

4. Preparación de éster etílico de ácido 2-fluoroacrilico

30 En un matraz de 3 cuellos se dispusieron 10 ml (0,1 mol) de N-metilpirrolidina (NMP) y se mezclaron con 6,19 g de K₃PO₄. La suspensión se calentó hasta 150 °C y se aplicó un vacío de 300 mbar. Se dosificó éster etílico de ácido 3-cloro-2-fluoro-propiónico (4,1 g, 27 mmol) y al mismo tiempo se separó por destilación producto. Se obtuvieron 2,7 g de éster etílico de ácido 2-fluoroacrilico como líquido incoloro, que estaba impurificado con aprox. un 15 % de NMP. El NMP en exceso pudo separarse por medio de extracción con agua. Se obtuvieron 1,3 g de producto como líquido incoloro. (Rendimiento 42 %)
35 RMN-1H (400 MHz, CDCl₃): 5,14 (ddd; J = 48 Hz, 5 Hz, 4 Hz; CHF); 4,32 (qd, J = 7 Hz, 1 Hz; CH₂), 3,95 (dd, J = 4 Hz, 1 Hz, CHCl); 3,90 (dd, J = 5 Hz, 3 Hz, CHCl); 1,34 (t, J = 7 Hz, CH₃) ppm.

REIVINDICACIONES

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

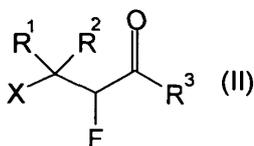


en la que R¹ y R² son iguales o distintos e independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo C₁-C₁₅, arilo C₆-C₂₄, alcoxi C₁-C₁₅, alquenilo C₂-C₁₀, ariloxi C₆-C₂₄, arilalquilo C₇-C₁₅, alquiltio C₁-C₁₅, mono- y dialquilamino C₁-C₁₅, mono- y diarilamino C₆-C₂₄ o heterociclilo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado, que pueden estar sustituidos además con restos seleccionados del grupo de alquilo C₁-C₁₅, alquenilo C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₅, arilo C₆-C₂₄, arilalquilo C₇-C₁₅, alquiltio C₁-C₁₅, halógeno, hidróxi, ciano, nitro, amino, carboxi, haloalquilo C₁-C₁₆, haloalquenilo C₂-C₁₀, haloalcoxi C₁-C₁₅, haloalquiltio C₁-C₁₅ y heterociclilo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado, o

R¹ y R² forman juntos un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que puede estar sustituido además con restos seleccionados del grupo de alquilo C₁-C₁₅, alquenilo C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₅, arilo C₆-C₂₄, arilalquilo C₇-C₁₅, alquiltio C₁-C₁₅, halógeno, hidróxi, ciano, nitro, amino, carboxi, haloalquilo C₁-C₁₅, haloalquenilo C₂-C₁₀, haloalcoxi C₁-C₁₅, haloalquiltio C₁-C₁₅ y heterociclilo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado y

R³ representa alcoxi C₁-C₁₅, mono- y dialquilamino C₁-C₁₅, alquiltio C₁-C₁₅, ariloxi C₆-C₂₄, mono- y diarilamino C₆-C₂₄ y heterociclilo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado que está enlazado a través de un heteroátomo, que además pueden estar sustituidos con restos seleccionados del grupo de alquilo C₁-C₁₅, alquenilo C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₅, alquiltio C₁-C₁₅, arilo C₆-C₂₄, arilalquilo C₇-C₁₅, halógeno, hidróxi, ciano, nitro, amino, carboxi, haloalquilo C₁-C₁₅, haloalquenilo C₂-C₁₀, haloalcoxi C₁-C₁₅, haloalquiltio C₁-C₁₅ y heterociclilo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado,

en el que se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)



en la que R¹, R² y R³ tienen el significado mencionado anteriormente y X representa Cl, Br, I o un pseudohalógeno,

en presencia al menos de una base seleccionada del grupo de hidróxidos, carbonatos, hidrogenofosfatos y fosfatos de metal alcalinotérreo o alcalino

y en presencia al menos de un inhibidor de la polimerización para dar compuestos de fórmula (I).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** R¹ o/y R² representan hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₂₄, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, ariloxi C₆-C₂₄, arilalquilo C₇-C₁₀, alquiltio C₁-C₆, mono- y dialquilamino C₁-C₆, mono- y diarilamino C₆-C₂₄ o heterociclilo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** R³ representa alcoxi C₁-C₆, mono- y dialquilamino C₁-C₈, alquiltio C₁-C₆, ariloxi C₆-C₂₄, mono- y diarilamino C₆-C₂₄ o heterociclilo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado que está enlazado a través de un átomo de nitrógeno.

4. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** la base es carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de sodio o fosfato de potasio o mezcla de estas bases.

5. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** como disolventes de alto punto de ebullición, apróticos y polares se usan etilenglicoldibutiléter, dietilenglicoldimetiléter, tetraetilenglicoldimetiléter, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, sulfolano, orto-diclorobenceno o N-metil-pirrolidona o mezclas de tales disolventes.

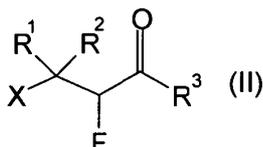
6. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** como inhibidores de la polimerización se usan 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-N-oxilo, azufre, p-benzoquinona, 4-terc-butilbrenzcatequina, fenotiazina, di-terc-butilhidroxiltolueno (BHT) o mezclas de estos inhibidores de la polimerización.

7. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** la reacción se realiza a una temperatura de 130 °C a 170 °C.

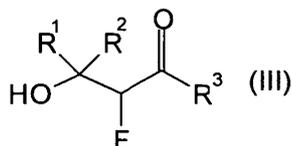
5 8. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** las relaciones molares de los compuestos de fórmula (II) y de la base usada se encuentran entre 0,5 y 1,5.

9. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por que** el compuesto de fórmula (I) se separa de la mezcla de reacción durante la preparación.

10 10. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por que** los compuestos de fórmula (II)



15 en la que R¹, R² y R³ tienen los significados mencionados en la reivindicación 1 y X representa Cl, Br, I o un pseudohalógeno se preparan mediante reacción de los compuestos de fórmula (III)



20 con agentes de halogenación.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado por que** como agentes de halogenación se usan cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, cloruro de sulfurilo, bromuro de sulfurilo o HX con X = Cl, Br o F o mezclas de estos compuestos.

12. Procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado por que** el procedimiento se realiza en presencia al menos de un disolvente seleccionado del grupo de benceno, hexano, éter de petróleo, tolueno, p-xileno y mezcla de isómeros de xileno o mezclas de tales disolventes.

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 12, **caracterizado por que** el procedimiento se realiza en presencia de una base seleccionada del grupo de bases bicíclicas o tricíclicas, piridina, N-metilpiperidina, N,N-dimetilaminopiridina o piperidina o mezclas de estas bases.

14. Procedimiento según una o varias reivindicaciones 10 a 13, **caracterizado por que** la relación molar de compuestos de fórmula (III) con respecto a los agentes de halogenación se encuentra entre 1,0 y 1,5.

15. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 10 a 14, **caracterizado por que** la mezcla de base y disolvente se calienta antes o durante la adición de los compuestos de fórmula (III) y/o de los agentes de halogenación hasta 60 °C a 90 °C.