(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 713 376**

(51) Int. CI.:

C07C 67/313 (2006.01)
C07C 67/31 (2006.01)
C07C 69/675 (2006.01)
C07C 69/716 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2014 PCT/JP2014/067728**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2015 WO15008629**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2014 E 14825779 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 3023411**

(54) Título: **Procedimiento de producción de compuesto de ácido cetomalónico**

(30) Prioridad:

19.07.2013 JP 2013150046

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.05.2019

(73) Titular/es:

KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD. (100.0%)
4-26, Ikenohata 1 chome Taito-ku
Tokyo 110-0008, JP

(72) Inventor/es:

TANI, SHINKI;
KOGA, MINEKAZU y
MATSUMOTO, IZUMI

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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).

DESCRIPCION

Procedimiento de producción de compuesto de ácido cetomalónico

Campo técnico

La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo, tal como un diéster de ácido cetomalónico, mediante la reacción de un compuesto de ácido malónico, tal como un diéster de ácido malónico con dióxido de cloro.

Técnica antecedente

Los diésteres de ácido cetomalónico o hidratos de los mismos, son compuestos útiles como materias primas en la producción de derivados del éster del ácido piracin-2-ona-3-carboxílico, mediante la reacción con diaminas (véase Documentos de Patentes 1 a 4 y Documentos de No Patentes 1 y 2). Esta reacción se utiliza en la producción de productos farmacéuticos, productos químicos agrícolas, y similares, en particular como un procedimiento de producción de derivados de quinoxalinona a partir de diaminas aromáticas.

Convencionalmente, se ha informado de procedimientos directos o indirectos como el procedimiento para la síntesis de diésteres de ácido cetomalónico a partir de diésteres de ácido malónico. Sin embargo, ambos presentan un problema. Como procedimiento para la síntesis de diésteres de ácido cetomalónico a partir de diésteres de ácido malónico, por ejemplo, se conoce un procedimiento en el que se produce un diéster de ácido cetomalónico mediante la oxidación de un diéster de ácido malónico con un agente oxidante tal como dióxido de selenio (por ejemplo, véase Documento de No Patente 3), trióxido de dinitrógeno (por ejemplo, véase Documento de No Patente 4), o trióxido de cromo (por ejemplo, véase Documento de No Patente 6). Sin embargo, todos dichos procedimientos tienen problemas tales como una severa toxicidad de los reactivos, una dificultad en la manipulación de reactivos, y similares.

Además, son también conocidos procedimientos de producción de diéster de ácido cetomalónico tal como un procedimiento en el cual un compuesto obtenido mediante la substitución del resto metileno activo de un diéster de ácido malónico con bromo se hace reaccionar con nitrato de plata (por ejemplo, véase Documento de No Patente 7), un procedimiento en el cual un compuesto obtenido mediante la substitución del resto metileno activo de un diéster de ácido malónico con un grupo azo se hace reaccionar con dimetildioxirano (por ejemplo, véase Documento de No Patente 8), un procedimiento en el cual un compuesto obtenido mediante la substitución del resto metileno activo de un diéster de ácido malónico con un grupo metileno se hace reaccionar con ozono (por ejemplo, véase Documentos de No Patentes 5 y 9), y un procedimiento en el cual un compuesto obtenido mediante la substitución del resto metileno activo de un diéster de ácido malónico con un grupo hidroxilo se hace reaccionar en la presencia de un catalizador de metal precioso (por ejemplo, véase Documento de Patente 5). Sin embargo, en estos procedimientos, existe el inconveniente de que el ácido tartrónico que es mucho más caro que los diésteres de ácido malónico se usa como una materia prima o que el resto metileno activo de un diéster de ácido malónico requiere ser previamente modificado. En consecuencia, existen problemas económicos y operativos en estos procedimientos. Además, en estos procedimientos, es un problema el uso de un reactivo caro, un reactivo especial, un catalizador caro, o un metal de transición.

Además, se ha informado de un procedimiento en el cual un diéster de ácido malónico se hace reaccionar con clorito sódico (véase Documento de Patente 6). El procedimiento descrito en el Documento de Patente 6 es superior a los procedimientos convencionales conocidos antes del Documento de Patente 6, pero existe aún margen para mejoras en cuanto a aspectos económicos y medioambientales tal como se describe más adelante.

Listado de citas

Documento de Patente

Documento de Patente 1: EE.UU. 6.329.389 B1

Documento de Patente 2: EE.UU. 6.348.461 B1

Documento de Patente 3: EE.UU. 4.296.114 A

Documento de Patente 4: WO 2005/021547 A2

Documento de Patente 5: JP 8-151346 A

Documento de Patente 6: WO 2010/150548 A1

Documento de No Patente

Documento de No Patente 1: J.W. Clark-Lewis, y otros, J. Chem. Soc., págs. 430-439. (1957).

Documento de No Patente 2: Fumio Yoneda, y otros, J. Chem. Soc. Perkin Transactions, vol. 1, págs. 75-83, (1987).

Documento de No Patente 3: S. Astin, y otros, J. Chem. Soc., págs. 391-394, (1933).

Documento de No Patente 4: A.W. Dox, Organic Syntheses, vol.4, págs. 27-28, (1925).

Documento de No Patente 5: Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, pág. 3711, (2001).

Documento de No Patente 6: Liang Xian Liu, y otros, Chinese Chemical Letters, vo. 3, págs. 585-588, (1992).

Documento de No Patente 7: Chem. Abstr., vol. 123, págs. 256144.

Documento de No Patente 8: Antonio Saba, Synthetic Communications, vol. 24, págs. 695-699, (1994).

Documento de No Patente 9: Lutz F., y otros, Organic Syntheses, vol. 71, págs. 214-219, (1993).

Sumario de la invención

Problemas a resolver por la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo, tal como un diéster de ácido cetomalónico, que sea industrialmente útil mediante un procedimiento más preferido desde un punto de vista de economía, medioambiente y seguridad,

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento altamente seguro de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo, tal como un diéster de ácido cetomalónico, que pueda evitar el riesgo de explosión e igualmente suprimir la fuga de la reacción.

Otro objeto aún de la presente invención es proporcionar un procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo, tal como un diéster de ácido cetomalónico, que pueda resolver uno o más inconvenientes o problemas en los procedimientos convencionales descritos anteriormente.

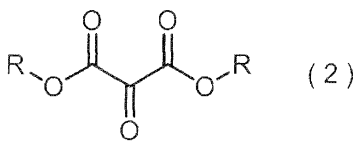
Medios para resolver los problemas

A la vista de la situación anteriormente descrita, los autores de la presente invención han llevado a cabo extensas investigaciones sobre el procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo, tal como un diéster de ácido cetomalónico. Como un resultado de ello, los autores de la presente invención, de manera sorprendente, han encontrado que un compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general siguiente (2) o un hidrato del mismo, puede producirse mediante la reacción de un compuesto de ácido malónico representado por la fórmula general siguiente (1) con dióxido de cloro, y han llevado a cabo la presente invención en base a este hallazgo.

Específicamente, se ha encontrado que es posible producir de manera segura y eficaz un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo, tal como un diéster de ácido cetomalónico, mediante la introducción de dióxido de cloro gas mientras se controla el pH de una solución acosa, una suspensión, o similar, que contiene un compuesto de ácido malónico tal como un diéster de ácido malónico.

En otras palabras, la presente invención se refiere a un procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general siguiente (2)

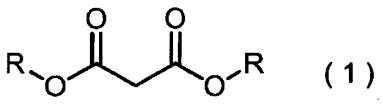
[Fórmula química 2]



(2)

(en la que las R pueden ser la misma o diferentes entre sí, y cada una representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo el cual opcionalmente tiene substituyente(s), un grupo cicloalquilo el cual opcionalmente tiene substituyente(s), un grupo hidrocarburo aromático el cual opcionalmente tiene substituyente(s), o un grupo heterocíclico aromático el cual opcionalmente tiene substituyente(s), y las dos R pueden unirse entre sí para formar un anillo) o un hidrato del mismo mediante la reacción de un compuesto de ácido malónico representado por la fórmula general siguiente (1)

[Fórmula química 1]



(1)

(en la que R es la misma descrita anteriormente) con dióxido de cloro. En particular, la presente invención se refiere al procedimiento para la producción de un compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2) o un hidrato de la misma, en la que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo a pH dentro del intervalo de 5 a 10.

Efectos de la invención

Se proporciona un nuevo procedimiento de producción industrial para la producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo, tal como un diéster de ácido cetomalónico, mediante el procedimiento de la presente invención.

Ls presente invención se caracteriza porque un compuesto de ácido malónico (compuesto materia prima) representado por la fórmula general (1) se hace reaccionar con dióxido de cloro como un agente oxidante. Los autores de la presente invención han encontrado, por primera vez, que el dióxido de cloro tiene capacidad para oxidar específicamente el resto metileno de un compuesto de ácido malónico, tal como un diéster de ácido malónico.

Por otra parte, se usa un clorito tal como clorito sódico como un agente oxidante en el procedimiento de producción descrito en el Documento de Patente 6. Como procedimiento de producción de un clorito tal como clorito sódico a usar como un agente oxidante, se conoce, por ejemplo, un procedimiento en el cual se produce un clorito tal como clorito sódico mediante la reacción de dióxido de cloro con una base tal como hidróxido sódico y un agente de reducción tal como peróxido de hidrógeno. En resumen, en este procedimiento, se produce un clorito tal como clorito sódico a usar como un agente oxidante, usando dióxido de cloro como una materia prima y este se usa como un agente oxidante. Es decir que, en este procedimiento, se requiere producir un clorito tal como clorito sódico. Por otra parte, en el procedimiento de la presente invención, es posible usar directamente dióxido de cloro y, de esta forma, no se requiere ya producir un clorito tal como clorito sódico y el producto deseado se obtiene de manera más cómoda.

El procedimiento de la presente invención se caracteriza porque se usa dióxido de cloro gas como un agente oxidante en la reacción de oxidación de un compuesto de ácido malónico, tal como un diéster de ácido malónico. El procedimiento de la presente invención es un procedimiento en el cual el pH de la reacción se controla a un pH dentro del intervalo de 5 a 10. Se ha encontrado, por primera vez, que la reacción deseada se desarrolla de manera eficaz mediante el uso de dióxido de cloro en el caso en que la reacción se lleve a cabo bajo control del pH, tal como se presenta en los Ejemplos que se describirán más adelante.

En el procedimiento de producción descrito en el Documento de Patente 8, se indica que es preferible que el pH de la reacción esté en una región ácida. Por otra parte, en el procedimiento de la presente invención, se ha expuesto que la reacción deseada se desarrolla no solamente en una región débilmente ácida (por ejemplo, pH 5 a 6) sino también desde una región neutra (por ejemplo, pH 6 a 8) hasta una región básica (por ejemplo, pH 8 a 10). En consecuencia, en el procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico tal como un diéster de ácido cetomalónico, se proporcionan nuevas alternativas en relación al pH de la reacción mediante el procedimiento de la presente invención. Por ejemplo, generalmente se prefiere una condición neutra a una condición ácida en la industria química en muchos casos, y el procedimiento de la presente invención se considera que es un procedimiento industrialmente más preferido. Además, la estabilidad de los restos éster del compuesto de ácido malónico (compuesto materia prima) representado por la fórmula general (1) descrita anteriormente, podría ser diferente dependiendo del pH. Si esto es cierto, el procedimiento de la presente invención puede posiblemente ofrecer una alternativa de una nueva o preferida condición de reacción. En este caso, los restos éster del compuesto de ácido malónico representado por la fórmula general (1) descrita anteriormente, son R en la fórmula general (1) descrita anteriormente.

Además, en la presente invención, los autores de la presente invención han encontrado un procedimiento para manipular de manera segura y eficaz dióxido de cloro gas en la reacción de oxidación de un compuesto de ácido malónico, tal como un diéster de ácido malónico.

El dióxido de cloro usado en el procedimiento de la presente invención es una substancia para ser usada de manera segura como un agente de blanqueo de pulpa, fibra, o alimentos o un desinfectante para la desinfección de agua y similares, cuando está una baja concentración. Además, el dióxido de cloro es económico y, por ello, preferido industrialmente. Por otra parte, el dióxido de cloro es también una substancia que tiene un riesgo de explosión y similares cuando está a una alta concentración. Sin embargo, de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, es posible llevar a cabo la reacción insuflando dióxido de cloro gas a una baja concentración en una cantidad requerida, no llenando, de esta forma, el sistema con una cantidad en exceso de dióxido de cloro, evitándose el riesgo de explosión, e igualmente pudiendo suprimirse las fugas de la reacción. Ahora bien, en una reacción de síntesis orgá-

nica, se presenta el caso en que se requiere una medida o atención adecuada tal como enfriamiento e introducción dividida o adición en forma de gotas, para la generación de calor, periodo de inducción, y similares, sin embargo dicha medida o atención se facilita de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.

En consecuencia, de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, es posible producir de una manera significativamente segura un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, tal como un diéster de ácido cetomalónico, a partir de un compuesto de ácido malónico, tal como un diéster de ácido malónico, ya que puede suprimirse riesgo de explosión y las fugas de la reacción. Como un resultado de ello, de acuerdo con el procedimiento de la invención, es posible producir de manera industrial un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, tal como diéster de ácido cetomalónico, con un alto rendimiento, una alta pureza, y una eficacia favorable.

Además, en el procedimiento de producción descrito en el Documento de Patente 6, se usa un compuesto de ácido carboxílico tal como ácido acético. Puesto que es altamente posible que el compuesto de ácido carboxílico usado, tal como ácido acético, se convierta en un residuo, y no sea conveniente su reutilización, el compuesto de ácido carboxílico podría ser una causa de contaminación medioambiental. Sin embargo, de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, es posible producir un compuesto de ácido cetomalónico, tal como un diéster de ácido cetomalónico, incluso sin usar un compuesto de ácido carboxílico, tal como ácido acético. El no usar un compuesto de ácido carboxílico, tal como ácido acético, contribuye a disminuir el coste y la carga medioambiental.

Mediante el procedimiento de la presente invención, es posible resolver problemas tales como de toxicidad severa de un reactivo o de dificultad en la manipulación de un reactivo predicho en industrialización y es posible producir un compuesto de ácido cetomalónico, tal como un diéster de ácido cetomalónico, sin requerir un reactante especial, un reactivo costoso, y un metal de transición tal como un metal noble. Además, mediante el procedimiento de la presente invención, tampoco se genera el residuo peligroso procedente del catalizador o del metal de transición; de esta forma, el tratamiento de los residuos es fácil, y el procedimiento es respetuoso con el medio ambiente y de alto valor de utilidad industrial.

De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, es posible usar un compuesto de ácido malónico fácilmente disponible, tal como un diéster de ácido malónico, representado por la fórmula general (1) como una materia prima. Un compuesto de ácido malónico, tal como un diester de ácido malónico, como una materia prima en el procedimiento de la presente invención, es un compuesto que es ampliamente usado en síntesis orgánica y es seguro y fácilmente disponible. Además, en el procedimiento de la presente invención, no se requiere modificar previamente el resto metileno activo de un diéster de ácido malónico y es posible usar directamente en la reacción un diéster de ácido malónico y similares; por ello, el procedimiento no es problemático desde el punto de vista económico ni operativo. Además, en el procedimiento de la presente invención, es posible usar agua como un disolvente. El agua es altamente segura, barata y fácil de manipular.

Además, el procedimiento de la presente invención no requiere alta temperatura o alta presión; por ello, puede seleccionarse una condición de reacción suave, y puede producirse un compuesto de ácido cetomalónico, tal como un diéster de ácido cetomalónico, bajo una condición conveniente adecuada para industrialización.

Tal como se ha descrito anteriormente, el procedimiento de la presente invención es significativamente útil como un procedimiento de producción industrial.

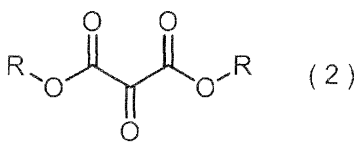
Modos de llevar a cabo la invención

En lo que sigue a continuación, se describirá en detalle la presente invención.

La presente invención puede describirse más específicamente tal como se describe más adelante en [1] a [61].

[1] Un procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2)

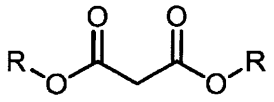
[Fórmula química 4]



(2)

(en la que las R pueden ser la misma o diferentes entre sí, y cada una representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo el cual opcionalmente tiene substituyente(s), un grupo cicloalquilo el cual opcionalmente tiene substituyente(s), un grupo hidrocarburo aromático el cual opcionalmente tiene substituyente(s), o un grupo heterocíclico aromático el cual opcionalmente tiene substituyente(s), y las dos R pueden unirse entre sí para formar un anillo) o un hidrato de la misma mediante la reacción de un compuesto de ácido malónico representado por la fórmula general siguiente (1)

[Fórmula química 3]



(1)

(en la que R es la misma descrita anteriormente) con dióxido de cloro,

en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo a pH dentro del intervalo de 5 a 10.

[2] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con [1], en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo a pH dentro del intervalo de 5 a 8.

[3] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con [1] o [2], en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo a pH dentro del intervalo de 6 a 8.

[4] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [3], en el que el pH se controla usando un agente de ajuste del pH.

[5] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con [4], en el que se usa una base inorgánica como el agente de ajuste del pH.

[6] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con [4] o [5], en el que se usa un hidróxido de metal alcalino como el agente de ajuste del pH.

[7] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [4] a [6], en el que se usa hidróxido sódico o hidróxido potásico como el agente de ajuste del pH.

[8] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [4] a [7], en el que se usa hidróxido sódico como el agente de ajuste del pH.

[9] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con [1], en el que el pH se controla usando una base inorgánica como un agente de ajuste del pH.

[10] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] o [9], en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo a pH dentro del intervalo de 5 a 8, en el que el pH se controla usando una base inorgánica como un agente de ajuste del pH.

[11] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1], [9] o [10], en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo a pH dentro del intervalo de 6 a 8, en el que el pH se controla usando una base inorgánica como un agente de ajuste del pH.

[12] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con [1], en el que el pH se controla usando un hidróxido de metal alcalino como un agente de ajuste del pH.

[13] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] o [12], en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo a pH dentro del intervalo de 5 a 8, en el que el pH se controla usando un hidróxido de metal alcalino como un agente de ajuste del pH.

[14] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1], [12] o [13], en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo a pH dentro del intervalo de 6 a 8, en el que el pH se controla usando un hidróxido de metal alcalino como un agente de ajuste del pH.

[15] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con [1], en el que el pH se controla usando hidróxido sódico o hidróxido potásico como un agente de ajuste del pH.

[16] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] o [15], en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxi-

do de cloro se lleva a cabo a pH dentro del intervalo de 5 a 8, en el que el pH se controla usando hidróxido sódico o hidróxido potásico como un agente de ajuste del pH.

[17] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1], [15] o [16], en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo a pH dentro del intervalo de 6 a 8, en el que el pH se controla usando hidróxido sódico o hidróxido potásico como un agente de ajuste del pH.

[18] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con [1], en el que el pH se controla usando hidróxido sódico como un agente de ajuste del pH.

[19] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] o [18], en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo a pH dentro del intervalo de 5 a 8, en el que el pH se controla usando hidróxido sódico como un agente de ajuste del pH.

[20] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1, [18] o [19[, en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo a pH dentro del intervalo de 6 a 8, en el que el pH se controla usando hidróxido sódico como un agente de ajuste del pH.

[21] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1 o [20], en el que las Rs en la fórmula general (1) pueden ser la misma o diferentes entre sí, en la que cada R representa cualquier grupo seleccionado entre los siguientes:

(a) un grupo alquilo de C_1 a C_6 el cual opcionalmente tiene substituyente(s);

(b) un grupo cicloalquilo de C_3 a C_6 el cual opcionalmente tiene substituyente(s);

(c) un grupo hidrocarburo aromático que tiene desde 6 hasta 12 átomos de carbono el cual opcionalmente tiene substituyente(s);

(d) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 átomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre el cual opcionalmente tiene substituyente(s); o

(e) un anillo en el que dos Rs se unen entre sí para formar el anillo conjuntamente con un átomo de oxígeno adyacente.

[22] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con [21], en el que el grupo alquilo de C_1 a C_6 el cual opcionalmente tiene substituyente(s), es un grupo alquilo de C_1 a C_4 el cual opcionalmente tiene substituyente(s);

[23] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con [21] o [22], en el que el substituyente en R en la fórmula general (1) es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1 a C_6, un grupo cicloalquilo de C_3 a C_6, un grupo haloalquilo de C_1 a C_6, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C_1 a C_6, y un grupo hidrocarburo aromático que tienen desde 6 hasta 12 átomos de carbono.

[24] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [23], en el que R en la fórmula general (1) es un grupo alquilo de C_1 a C_4.

[25] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [24], en el que R en la fórmula general (1) es un metilo o un etilo.

[26] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [25], en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo a una temperatura de desde 0ºC hasta 40ºC.

[27] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [26], en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo a una temperatura de desde 5ºC hasta 35ºC.

[28] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [27], en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo a una temperatura de desde 10ºC hasta 25ºC.

[29] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [28], en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo durante 0,5 horas hasta 100 horas.

[30] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [29], en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo durante 4 horas hasta 48 horas.

[31] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [30], en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo durante 4 horas hasta 12 horas.

[32] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [31], en el que el dióxido de cloro se insufla dentro de la mezcla de reacción en una forma gaseosa como dióxido de cloro gas.

[33] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con [32], en el que una concentración de dióxido de cloro gas es de 10% (en volumen) o menor.

[34] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con [32] o [33], en el que una concentración de dióxido de cloro gas está dentro del intervalo de 2% (en volumen) a 10% (en volumen).

[35] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [32] a [34], en el que una concentración de dióxido de cloro gas está dentro del intervalo de 5% (en volumen) a 10% (en volumen).

[36] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [32] a [35], en el que el gas a usar en la dilución de dióxido de cloro gas es de un tipo o de dos o más tipos de gases inertes seleccionados entre el grupo que consiste en aire, nitrógeno, argón, helio, y dióxido de carbono.

[37] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [32] a [36], en el que el gas a usar en la dilución de dióxido de cloro gas es aire y/o nitrógeno.

[38] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [32] a [37], en el que el gas a usar en la dilución de dióxido de cloro gas es nitrógeno.

[39] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [32] a [38], en el que la pureza del dióxido de cloro gas es del 70% o mayor.

[40] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [32] a [39], en el que la pureza del dióxido de cloro gas es del 90% o mayor.

[41] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [32] a [40], en el que el dióxido de cloro gas no contiene substancialmente cloro gas.

[42] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [41], en el que el dióxido de cloro es dióxido de cloro gas en el cual una concentración de dióxido de cloro gas está dentro del intervalo de 2% (en volumen) a 10% (en volumen) y una pureza de dióxido de cloro gas está dentro del intervalo de 70% a 100%.

[43] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [42], en el que el dióxido de cloro es dióxido de cloro gas en el cual una concentración de dióxido de cloro gas está dentro del intervalo de 2% (en volumen) a 10% (en volumen) y una pureza de dióxido de cloro gas está dentro del intervalo de 90% a 100%.

[44] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [43], en el que el dióxido de cloro es dióxido de cloro gas en el cual una concentración de dióxido de cloro gas está dentro del intervalo de 5% (en volumen) a 10% (en volumen) y una pureza de dióxido de cloro gas está dentro del intervalo de 70% a 100%.

[45] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [44], en el que el dióxido de cloro es dióxido de cloro gas en el cual una concentración de dióxido de cloro gas está dentro del intervalo de 5% (en volumen) a 10% (en volumen) y una pureza de dióxido de cloro gas está dentro del intervalo de 90% a 100%.

[46] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [32] a [45], en el que el dióxido de cloro gas es uno obtenido mediante dilución de dióxido de cloro gas generado a través de cualquier procedimiento siguiente:

(a) un procedimiento de generación de dióxido de cloro gas a partir de una solución acuosa de una sal de ácido cloroso y un ácido fuerte inorgánico,

(b) un procedimiento de generación de dióxido de cloro gas a partir de una solución acuosa de una sal de ácido clórico, un ácido fuerte inorgánico, y peróxido de hidrógeno; o

(c) un procedimiento de generación de dióxido de cloro gas a partir de una solución acuosa de una sal de ácido clórico y un ácido fuerte inorgánico.

[47] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [32] a [46], en el que el dióxido de cloro gas es uno obtenido mediante dilución de dióxido de cloro gas generado a través de un procedimiento para generar dióxido de cloro gas mediante adición en forma de gotas de un ácido fuerte inorgánico y peróxido de hidrógeno a una solución acuosa de una sal de ácido clórico.

[48] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con [46] o [47], en el que la sal es una sal de metal alcalino.

[49] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con [48], en el que la sal de metal alcalino es una sal de sodio.

[50] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [46] a [49], en el que el ácido fuerte inorgánico es ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

[51] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con [50], en el que el ácido fuerte inorgánico es ácido clorhídrico.

[52] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [51], en el que el disolvente es agua.

[53] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [52], en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo en la presencia de agua.

[54] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [26] a [53], en el que R en la fórmula general (1) es un grupo alquilo de C_1 a C_4.

[55] El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico, o un hidrato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de [26] a [54], en el que R en la fórmula general (1) es metilo o etilo.

Los términos y símbolos usados en la presente memoria descriptiva se describirán más abajo.

El término "C_a a C_b" muestra que el número de átomos de carbono es desde a hasta b. Por ejemplo, el término "C_1 a C_4" muestra que el número de átomos de carbono es desde 1 hasta 4.

Los ejemplos del grupo alquilo pueden incluir un grupo alquilo de C_1 a C_6 y preferiblemente un grupo de C_1 a C_4. El grupo alquilo de C_1 a C_6 significa un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de C_1 a C_4 significa un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del grupo alquilo pueden incluir metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, y terc-butilo, más preferiblemente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, e incluso más preferiblemente metilo y etilo.

Los ejemplos del grupo cicloalquilo pueden incluir un grupo cicloalquilo de C_3 a C_6. El grupo cicloalquilo de C_3 a C_6 significa un grupo cicloalquilo que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del grupo cicloalquilo de C_3 a C_6 pueden incluir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo aromático pueden incluir un grupo hidrocarburo aromático que tiene desde 6 hasta 12 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del grupo hidrocarburo aromático pueden incluir fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo y similares. El grupo hidrocarburo aromático es preferiblemente un fenilo.

Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático pueden incluir un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 átomos que tienen uno o más (por ejemplo, 1 a 4) heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de

oxígeno, o un átomo de azufre además de los átomos de carbono. Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico aromático pueden incluir un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo, un grupo quinolinilo y similares. Los ejemplos más específicos del grupo heterocíclico aromático pueden incluir 2- ó 3-furilo, 2- ó 3-tienilo, 1-, 3-, 4- ó 5-pirazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2- ó 8-quinolilo y similares. Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico aromático pueden incluir 2- ó 4-piridilo, y lo más preferiblemente el grupo heterocíclico aromático es 2-piridilo.

El átomo de halógeno representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo.

Los ejemplos del grupo haloalquilo pueden incluir un grupo haloalquilo de C_1 a C_4. El grupo haloalquilo de C_1 a C_4 significa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono, los cuales están substituidos con desde 1 hasta 9 átomos de halógeno que son el mismo o diferentes de otros (en el que, el átomo de halógeno tiene el mismo significado que el descrito anteriormente). Los ejemplos del grupo haloalquilo de C_1 a C_4 pueden incluir fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo,, un heptafluoropropilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilo, nonafluorobutilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-di(trifluorometil)etilo y similares.

Los ejemplos del grupo alcoxi pueden incluir un grupo alcoxi de C_1 a C_4 y similares. El grupo alcoxi de C_1 a C_4 significa un grupo (alquilo de C_1 a C_4)-O- (en el que el alquilo de C_1 a C_4 tiene el mismo significado que el descrito anteriormente). El grupo alcoxi de C_1 a C_4 es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, o terc-butoxi.

Los ejemplos del substituyente en la expresión “el cual opcionalmente tiene substituyente(s)” puede incluir un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo hidrocarburo aromático, y un grupo heterocíclico aromático y similares. En ellos, todos tienen el mismo significado que los descritos anteriormente. Además, los ejemplos del substituyente en la expresión “el cual opcionalmente tiene substituyente(s)” puede incluir un grupo hidroxilo y similares.

La expresión “dos Rs pueden unirse entre sí para formar un anillo” se refiere a que dos grupos R están unidos entre sí para formar un grupo divalente, y esto forma un anillo conjuntamente con un átomo de oxígeno adyacente. Los ejemplos del grupo divalente formado mediante la unión de dos grupos R pueden incluir un grupo alquileno que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono el cual opcionalmente tiene substituyente(s), tal como un grupo metileno o un grupo etileno. El grupo alquileno tiene opcionalmente el substituyente(s) tal como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, y un grupo hidrocarburo aromático y similares.

(Compuesto de ácido malónico)

A continuación, se describirá el compuesto de ácido malónico representado por la fórmula general (1) anteriormente mencionada (en adelante, referido como el “compuesto materia prima” en algunos casos), que se usa como una materia prima del procedimiento de la presente invención.

Las R en la fórmula general (1) pueden ser la misma o diferentes entre sí y cada una representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo el cual opcionalmente tiene substituyente(s), un grupo cicloalquilo el cual opcionalmente tiene substituyente(s), un grupo hidrocarburo aromático el cual opcionalmente tiene substituyente(s), o un grupo heterocíclico aromático el cual opcionalmente tiene substituyente(s), y las dos R pueden unirse entre sí para formar un anillo.

Los ejemplos preferidos de R en la fórmula general (1) pueden incluir un grupo alquilo de C_1 a C_4, más preferiblemente metilo, etilo, propilo e isopropilo, e incluso más preferiblemente, metilo y etilo.

Los ejemplos específicos del compuesto de ácido malónico representado por la fórmula general (1) pueden incluir ácido malónico, malonato de dimetilo, malonato de dietilo, malonato de diprolilo, malonato de diisopropilo, malonato de dibutilo, malonato de diisobutilo, malonato de di-sec-butilo, malonato de di-terc-butilo, malonato de dipentilo, malonato de dihexilo, malonato de diciclopropilo, malonato de diciclopentilo, malonato de diciclohexilo, malonato de difenilo, malonato de di(4-piridilo), malonato de di(2-piridilo), malonato de metil etilo, malonato de metil propilo, malonato de metil terc-butilo, malonato de etil propilo, malonato de etil terc-butilo, malonato de metil fenilo, malonato de metil (4-piridilo), malonato de metil (2-piridilo), ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona) y similares, pero no están limitados a ellos.

Los ejemplos preferidos del compuesto de ácido malónico pueden incluir un malonato de dialquilo (por ejemplo, malonato de dimetilo, malonato de dietilo, malonato de diprolilo, malonato de diisopropilo, malonato de dibutilo, malonato de diisobutilo, malonato de di-sec-butilo, malonato de di-terc-butilo, malonato de dipentilo, malonato de dihexilo, malonato de metil etilo, malonato de metil propilo, malonato de metil-terc-butilo, malonato de etil propilo, o malonato de etil-terc-butilo), más preferiblemente malonato de dimetilo, malonato de dietilo, malonato de diprolilo, malonato de diisopropilo, malonato de dibutilo, malonato de diisobutilo, malonato de di-sec-butilo, malonato de di-terc-butilo, malonato de metil terc-butilo, y malonato de etil terc-butilo, incluso más preferiblemente malonato de dimetilo, malonato de dietilo, malonato de dipropilo, malonato de diisopropilo, malonato de dibutilo, malonato de di-terc-butilo, malonato de metil-terc-butilo y malonato de etil terc-butilo, incluso más preferiblemente malonato de dimetilo, malo-

nato de dietilo, malonato de dipropilo, y malonato de diisopropilo, y de manera particular preferiblemente malonato de dimetilo y malonato de dietilo.

El compuesto de ácido malónico representado por la fórmula general (1) (compuesto materia prima) puede ser un compuesto conocido o puede producirse mediante un procedimiento convencional a partir de un compuesto conocido (por ejemplo, esterificación de ácido malónico mediante un procedimiento ordinario y similares).

Incidentalmente, el compuesto de ácido malónico representado por la fórmula general (1) (compuesto materia prima) puede usarse individualmente o como una mezcla conteniendo cualquier relación de mezcla.

(Compuesto de ácido cetomalónico)

A continuación, se describirá el compuesto de ácido cetomalónico representado mediante la fórmula general (2), que es producto deseado producido mediante el procedimiento de la presente invención.

Las R en la fórmula general (2) pueden ser la misma o diferentes entre sí y cada una representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo el cual opcionalmente tiene substituyente(s), un grupo cicloalquilo el cual opcionalmente tiene substituyente(s), un grupo hidrocarburo aromático el cual opcionalmente tiene substituyente(s), o un grupo heterocíclico aromático el cual opcionalmente tiene substituyente(s), y las dos R pueden unirse entre sí para formar un anillo.

Los ejemplos preferidos de R en la fórmula general (2) pueden incluir un grupo alquilo de C_1 a C_4, más preferiblemente metilo, etilo, propilo e isopropilo, e incluso más preferiblemente, metilo y etilo.

Los ejemplos específicos del compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2) pueden incluir ácido cetomalónico, cetomalonato de dimetilo, cetomalonato de dietilo, cetomalonato de dipropilo, cetomalonato de diisopropilo, cetomalonato de dibutilo, cetomalonato de diisobutilo, cetomalonato de di-sec-butilo, cetomalonato de di-terc-butilo, cetomalonato de dipentilo, cetomalonato de dihexilo, cetomalonato de diciclopropilo, cetomalonato de diciclopentilo, cetomalonato de diciclohexilo, cetomalonato de difenilo, cetomalonato de di(4-piridilo), cetomalonato de di(2-piridilo), cetomalonato de metil etilo, cetomalonato de metil propilo, cetomalonato de metil terc-butilo, cetomalonato de etil propilo, cetomalonato de etil terc-butilo, cetomalonato de metil fenilo,cetomalonato de metil (4-piridilo), cetomalonato de metil (2-piridilo) y similares, pero no están limitados a ellos.

Los ejemplos preferidos del compuesto de ácido cetomalónico pueden incluir un cetomalonato de dialquilo (por ejemplo, cetomalonato de dimetilo, cetomalonato de dietilo, cetomalonato de dipropilo, cetomalonato de diisopropilo, cetomalonato de dibutilo, cetomalonato de diisobutilo, cetomalonato de di-sec-butilo, cetomalonato de di-terc-butilo, cetomalonato de dipentilo, cetomalonato de dihexilo, cetomalonato de metil etilo, cetomalonato de metil propilo, cetomalonato de metil terc-butilo, cetomalonato de etil propilo, cetomalonato de etil terc-butilo y similares), más preferiblemente cetomalonato de dimetilo, cetomalonato de dietilo, cetomalonato de diprolilo, cetomalonato de diisopropilo, cetomalonato de dibutilo, cetomalonato de diisobutilo, cetomalonato de di-sec-butilo, cetomalonato de di-terc-butilo, cetomalonato de metil terc-butilo, y cetomalonato de etil terc-butilo, incluso más preferiblemente cetomalonato de dimetilo, cetomalonato de dietilo, cetomalonato de dipropilo, cetomalonato de diisopropilo, cetomalonato de dibutilo, cetomalonato de di-terc-butilo, cetomalonato de metil terc-butilo y cetomalonato de etil terc-butilo, incluso más preferiblemente cetomalonato de dimetilo, cetomalonato de dietilo, cetomalonato de dipropilo, y cetomalonato de diisopropilo, y de manera particular preferiblemente cetomalonato de dimetilo y cetomalonato de dietilo.

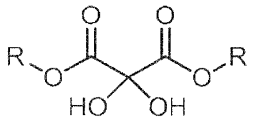
Incidentalmente, el compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2) producido mediante el procedimiento de la presente invención puede ser una substancia individual o una mezcla conteniendo cualquier proporción.

(Hidrato)

A continuación, se describirá el hidrato de un compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2), que es el producto deseado producido mediante el procedimiento de la presente invención.

El compuesto de ácido cetomalónico que es producido mediante el procedimiento de la presente invención y representado mediante la fórmula general (2), es un compuesto que tiene un grupo ceto entre dos grupos éster y similares. En otras palabras, un compuesto que tiene grupos captadores de electrones en una posición adyacente a un grupo ceto. En consecuencia, el compuesto de ácido cetomalónico representdo por la fórmula general (2) forma un hidrato de un compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general siguiente (3) en la presencia de agua.

(Fórmula química 5)



(3)

(en la que las R tienen el mismo significado que las descritas anteriormente). Este hidrato puede convertirse en el compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2) de un tipo ceto, por ejemplo, al ser sometido al tratamiento de deshidratación, tal como a un tratamiento térmico, si es necesario. Una reacción reversible de este tipo es la misma que la de naturaleza general de un hidrato tal como hidrato de cloral.

En general, el producto se obtiene en la forma de un hidrato de un compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (3) cuando la reacción de la presente invención se lleva a cabo en la presencia de agua. Por otra parte, en general, el producto se obtiene en la forma del compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2) cuando la reacción de la presente invención se lleva a cabo en una condición anhidra.

Además, en un caso en el que se desee que la reacción de la presente invención se lleve a cabo en la presencia de agua y que el producto se aísle en la forma del compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2), es posible obtener fácilmente el producto en la forma del compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2) específicamente llevando a cabo, por ejemplo, el tratamiento de deshidratación, tal deshidratación azeotrópica con tolueno, en el post-tratamiento después de la reacción.

Fundamentalmente, en el procedimiento de la presente invención, es posible obtener el producto aislado en cualquier forma deseada entre una forma del compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2) descrita anteriormente, o una forma del hidrato de un compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (3) descrita anteriormente, mediante la adecuada selección del disolvente de reacción o el procedimiento del post-tratamiento después de la reacción.

(Dióxido de cloro)

A continuación, se describirá el dióxido de cloro usado en el tratamiento de la presente invención.

Como procedimiento de producción de dióxido de cloro, existe un procedimiento en el cual el dióxido de cloro se genera mediante la adición en forma de gotas de ácido clorhídrico a una solución acuosa de clorito sódico o un procedimiento en el cual el dióxido de cloro se genera mediante la adición en forma de gotas de ácido clorhídrico y peróxido de hidrógeno a una solución acuosa de clorato sódico. Además, se conoce también un procedimiento en el cual se usa ácido sulfúrico en lugar de ácido clorhídrico en el procedimiento que usa una solución acuosa de clorato sódico, ácido clorhídrico, y peróxido de hidrógeno. Igualmente, se conoce también un procedimiento en el cual se generan dióxido de cloro y cloro a partir de una solución acuosa de clorato sódico y ácido clorhídrico sin usar peróxido de hidrógeno y, a continuación, el cloro se elimina mediante lavado con agua. Cualquiera de estos procedimientos puede usarse, siempre y cuando que la reacción deseada se desarrolle suficientemente, no estando además limitada a dichos procedimientos.

La forma de dióxido de cloro usada en el procedimiento de la presente invención es, preferiblemente, una forma en la cual la reacción deseada se desarrolle de manera suficiente y segura. Como la forma del dióxido de cloro, se conoce la de gas o líquido. Sin embargo, desde el punto de vista de la seguridad y similares, es preferible la de gas. Además, como la forma del dióxido de cloro, el dióxido de cloro puede estar diluido con un gas o un líquido distinto del dióxido de cloro.

Los ejemplos del gas usado en la dilución del dióxido de cloro pueden incluir aire o nitrógeno, o un gas inerte tal como argón, helio o dióxido de carbono. Desde el punto de vista de disponibilidad, facilidad de manipulación, seguridad, precio, o similares, los ejemplos preferidos de del gas usado en la dilución de dióxido de cloro pueden incluir aire o nitrógeno y más preferiblemente nitrógeno, pero no están limitados a ellos. Incidentalmente, el gas usado en la dilución de dióxido de cloro puede usarse de manera individual o mezclarse en cualquier relación de mezcla.

El líquido usado en la dilución de dióxido de cloro es, preferiblemente, agua desde el punto de vista de disponibilidad, facilidad de manipulación, seguridad, precio, estabilidad del dióxido de cloro en la solución, o similares. En otras palabras, la forma de dióxido de cloro puede ser una solución, y en este caso, es preferible una solución acuosa. No obstante, no se pretende excluir un disolvente distinto del agua, el cual se describirá más adelante, como el líquido usado en la dilución de dióxido de cloro, siempre y cuando que la reacción deseada se lleve a cabo. Por tanto, como la forma de dióxido de cloro, se encuentra también abarcada dentro del alcance de la presente invención una solución de un disolvente distinto del agua.

La forma de dióxido de cloro usada en el procedimiento de la presente invención es, de manera particular, preferiblemente un gas diluido desde el punto de vista de disponibilidad, facilidad de manipulación, seguridad, precio, o similares.

El procedimiento para utilizar el dióxido de cloro usado en el procedimiento de la presente invención no está limitado, pero es particularmente preferible el introducir dióxido de cloro dentro del sistema de reacción en forma de dióxido

de cloro gas diluido. El procedimiento de introducción de dióxido de cloro gas diluido puede ser o bien mediante insuflado del dióxido de cloro gas diluido dentro de la fase gas del sistema d reacción, o bien mediante insuflado del dióxido de cloro gas dentro del líquido de reacción (por ejemplo, borboteado y similares).

La concentración de gas de dióxido de cloro gas a introducir puede incluir preferiblemente el intervalo de 2% (en volumen) hasta 10% (en volumen) y más preferiblemente 5% (en volumen) hasta 10% (en volumen). Es preferible manipular el dióxido de cloro al 10% (en volumen) o menor, dado que el dióxido de cloro tiene la característica de ser explosivo a una alta concentración. No obstante, como un resultado de la exposición del procedimiento de la presente invención, se presume que el progreso de la reacción se lentifica a una concentración menor del 2% (en volumen), ya que el dióxido de cloro está demasiado diluido.

La pureza del gas de dióxido de cloro gas a introducir está preferiblemente dentro del intervalo de 70% a 100%. Como un resultado de la exposición sobre el procedimiento de la presente invención, es preferible dióxido de cloro gas que substancialmente no contenga cloro gas con el fin de evitar una reacción secundaria por el cloro gas o similares que estén contenidos como impurezas. Es posible separar el cloro gas contenido en el dióxido de cloro gas mediante lavado con agua. Se prefiere que la pureza del gas del dióxido de cloro gas sea del 70% o superior, más preferiblemente 90% o superior, fundamentalmente, más preferiblemente desde 90% hasta 100%. En este caso, la pureza del gas del dióxido de cloro gas indica el valor calculado sin tener en cuenta los gases usados en la generación y dilución del dióxido de cloro gas,

(Cantidad de dióxido de cloro usada)

La cantidad de dióxido de cloro usada en el procedimiento de la presente invención puede estar dentro de un intervalo en el cual la reacción se desarrolle de manera suficiente, pero por ejemplo, está usualmente dentro del intervalo de 1 mol a 20 moles, preferiblemente, 1 mol a 10 moles, más preferiblemente 1 mol a 7 moles, incluso más preferiblemente 1 mol a 3 moles, e incluso más preferiblemente 1 mol a 2 moles por 1 mol del compuesto materia prima representado por la fórmula general (1).

(pH)

A continuación, se describirá el pH en el procedimiento de la presente invención.

Es preferible que la reacción de la presente invención se lleve a cabo en un intervalo de pH adecuado. El pH al cual se lleva a cabo la reacción de la presente invención está dentro del intervalo de 5 a 10, más preferiblemente 5 a 8, incluso más preferiblemente 6 a 8 desde el punto de vista de la reactividad, supresión de sub-producto, seguridad y similares.

Además, los ejemplos del pH en el procedimiento de la presente invención pueden incluir el intervalo de 7 a 11, preferiblemente 8 a 11, más preferiblemente 9 a 11, e incluso más preferiblemente 9 a 10, antes de la introducción del dióxido de cloro e igualmente dentro del intervalo de 5 a 10, más preferiblemente 5 a 8, e incluso más preferiblemente 6 a 8 en el momento en que se desarrolla la reacción al introducirse el dióxido de cloro gas, pero no está limitada a ellos.

El mecanismo de reacción y similares en la presente invención no está claro, pero el pH en el procedimiento de la presente invención se presume que es tal como sigue, cuando se considera el procedimiento de la presente invención. En un caso en el cual el pH es demasiado bajo (por ejemplo, en el caso de un región ácida en la cual el pH es menor 5), se presume que el resto metileno activo de un diéster de ácido malónico es fuertemente activado y la reacción no se desarrolla de manera favorable en algunos casos. Además, en un caso en el cual el pH es alto (por ejemplo, en un caso en el cual la reacción se desarrolla en una región alcalina en la cual el pH es mayor de 9), se considera que se produce fácilmente un sub-producto mediante una reacción secundaria y, de esta forma, el rendimiento disminuye en algunos casos.

(Agente de ajuste del pH)

A continuación, se describirá el agente de ajuste del pH usado en el procedimiento de la presente invención.

El agente de ajuste del pH para controlar el pH puede ser cualquier agente de ajuste del pH siempre y cuando que la reacción deseada se desarrolle de manera suficiente, pero es adecuado un reactivo inorgánico que muestre alcalinidad (fundamentalmente, una base inorgánica).

Los ejemplos de la base inorgánica como el agente de ajuste del pH pueden incluir un hidróxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo, una sal de carbonato de metal alcalino, una sal de carbonato de metal alcalinotérreo y similares.

Los ejemplos del hidróxido de metal alcalino pueden incluir hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio y similares.

Los ejemplos del hidróxido de metal alcalinotérreo pueden incluir hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de bario y similares.

Los ejemplos de la sal de carbonato de metal alcalino pueden incluir carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de litio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato de litio y similares.

Los ejemplos de la sal de metal alcalinotérreo pueden incluir carbonato cálcico, carbonato magnésico, carbonato de bario, bicarbonato cálcico, bicarbonato magnésico, bicarbonato de bario y similares.

Desde el punto de vista de disponibilidad, facilidad de manipulación, precio, o similares, por ejemplo, el agente de ajuste del pH es preferiblemente un hidróxido de metal alcalino, específicamente el hidróxido sódico o hidróxido potásico es más preferible, y el hidróxido sódico es incluso más preferible.

La forma del agente de ajuste del pH usado en el procedimiento de la presente invención puede ser cualquier forma, siempre y cuando que la reacción deseada se desarrolle de manera suficiente. No obstante, desde el punto de vista de disponibilidad, facilidad de manipulación, precio, o similares, es preferible usar, por ejemplo, el agente de ajuste del pH usado en el procedimiento de la presente invención usualmente en forma de una solución acuosa. Los ejemplos de la concentración del agente de ajuste del pH cuando se está usando en forma de una solución acuosa, pueden incluir el intervalo de 0,1% a 60%, preferiblemente 0,1 a 50%, más preferiblemente 0,1% a 30%, incluso más preferiblemente 1 a 10%. En otras palabras, es preferible usar el agente de ajuste del pH usualmente en forma de una solución acuosa a diversos %.

Incidentalmente, el agente de ajuste del pH puede usarse individualmente o mezclarse a cualquier relación de mezcla.

(Cantidad del agente de ajuste del pH usado)

La cantidad del agente de ajuste del pH usado en el procedimiento de la presente invención puede estar dentro de un intervalo en el cual la reacción se desarrolle de manera suficiente, pero los ejemplos de los mismos pueden incluir un intervalo de usualmente 1 equivalente o más, preferiblemente desde 1 equivalente a 5 equivalentes, más preferiblemente desde 1 equivalente hasta 2 equivalentes, incluso más preferiblemente desde 1,2 equivalentes hasta 1,5 equivalentes por 1 mol de dióxido de cloro usado.

La reacción de la presente invención puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante la adición de un agente de ajuste del pH al mismo tiempo que se insufla dióxido de cloro dentro de una suspensión acuosa de un compuesto de ácido malónico tal como un diéster de ácido malónico. Además, es igualmente posible obtener un compuesto de ácido cetomalónico, tal como un diéster de ácido cetomalónico, por ejemplo, mediante la adición de un compuesto de ácido malónico , tal como un diéster de ácido malónico, y un agente de ajuste del pH al mismo tiempo que se insufla dióxido de cloro dentro de un disolvente acuoso o similar. No obstante, como un resultado de la exposición sobre el procedimiento de la presente invención, desde el punto de vista de generación de sub-producto, es más preferible evitar exponer al sistema de reacción en una atmósfera alcalina durante mucho tiempo mediante la introducción previamente del agente de ajuste del pH, tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico).

(Disolvente)

A continuación, se describirá el disolvente en el procedimiento de la presente invención.

Por ejemplo, desde el punto de vista del progreso suave de la reacción y similares, el procedimiento de la presente invención puede implementarse en la presencia de de un disolvente. Sin embargo, no está excluida la implementación del procedimiento en la ausencia de un disolvente.

El disolvente que puede usarse en el procedimiento de la presente invención es preferiblemente agua, desde el punto de vista de disponibilidad, facilidad de manipulación, precio, estabilidad del dióxido de cloro en la solución y similares. Sin embargo, no se excluye el uso de un disolvente distinto del agua, el cual se describirá más adelante, siempre y cuando se desarrolle la reacción deseada. En consecuencia, la implementación del procedimiento en la presencia de un disolvente distinto del agua está igualmente abarcada dentro del alcance de la invención.

Los ejemplos del disolvente distinto del agua pueden incluir nitrilos, alcoholes, ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de ácido carbónico, amidas, alquil ureas, amidas de ácido fosfórico, sulfóxidos, sulfonas, éteres, cetonas, ácidos carboxílicos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos aromáticos halogenados, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos alifáticos halogenados y similares, pero no están limitados a ellos.

Los ejemplos de los nitrilos pueden incluir acetonitrilo, propionitrilo y similares, y preferiblemente acetonitrilo.

Los ejemplos de los alcoholes pueden incluir metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, terc-butanol, etileno glicol y similares, y preferiblemente metanol.

Los ejemplos de los ésteres de ácidos carboxílicos pueden incluir ésteres de ácido acético y similares, específicamente acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo y similares, y preferiblemente acetato de etilo.

Los ejemplos der los ésteres de ácido carbónico pueden incluir carbonato de etileno, carbonato de propileno y similares.

Los ejemplos de amidas pueden incluir N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dietilformamida, N,N-dimetilacetamida (DMAC), N-metilpirrolidona (NMP) y similares, preferiblemente N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y N-metilpirrolidona, y más preferiblemente N,N-dimetilformamida.

Los ejemplos de las alquil ureas pueden incluir tetrametilurea y N,N`-dimetilimidazolidinona (DMI) y similares.

Los ejemplos de las amidas de ácido fosfórico pueden incluir triamida de ácido hexametilfosfórico (HMPA) y similares.

Los ejemplos de los sulfóxidos pueden incluir dimetil sulfóxido y similares.

Los ejemplos de las sulfonas pueden incluir sulfolano y dimetil sulfona y similares.

Los ejemplos de los éters pueden incluir tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dietil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, di-terc-butil éter, difenil éter, ciclopentil metil éter (CPME), metil terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano (DME), diglima y similares y preferiblemente tetrahidrofurano.

Los ejemplos de cetonas pueden incluir acetona, etil metil cetona, isopropil metil cetona, isobutil metil cetona (MIBK), ciclohexanona y similares y preferiblemente acetona e isobutil metil cetona.

Los ejemplos de los ácidos carboxílicos pueden incluir ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y similares y preferiblemente ácido acético.

Los ejemplos de los hidrocarburos aromáticos pueden incluir benceno, tolueno, xileno, etilbenceno, cumeno, trimetilbenceno y similares y preferiblemente tolueno y xileno.

Los ejemplos de los hidrocarburos aromáticos halogenados pueden incluir clorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno y similares. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen clorobenceno.

Los ejemplos de los hidrocarburos alifáticos pueden incluir pentano, hexano, octano, decano, dodecano, isododecano, hexadecano, isohexadecano, ciclohexano, etilciclohexano, metil decalina, dimetil decalina y similares.

Los ejemplos de lo hidrocarburos alifáticos halogenados pueden incluir diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, y 1,2-dicloroetano y preferiblemente diclorometano.

En el procedimiento de la presente invención, el uso de un disolvente distinto del agua es igualmente aceptable siempre y cuando que se desarrolle la reacción deseada. Sin embargo, es preferible un disolvente polar desde el punto de vista de afinidad, solubilidad, reactividad y similares, pero no están limitados a los mismos.

L disolvente polar usado en la presente memoria descriptiva se refiere a un disolvente que tiene una constante dieléctrica de 5 o mayor. La constante dieléctrica adopta el valor descrito en el “Chemical Handbook” (Fundamentals) editado por la Chemical Society of Japan, 5ª edición revisada, vol. I, págs. 770 a 777 (2004), MARUZEN Co., Ltd. La constante dieléctrica del disolvente usado en el procedimiento de la presente invención es, por ejemplo, usualmente 5 o mayor, preferiblemente 7 o mayor, más preferiblemente 17 o mayor, e incluso más preferiblemente 20 o mayor.

Tal como se ha descrito anteriormente, el disolvente el más preferiblemente usado en el procedimiento de la presente invención es agua, ya que es adecuada, barata, y segura.

Además, cuando la reacción de la presente invención se desarrolla en la presencia del un disolvente acuoso, es igualmente posible seleccionar la forma del producto aislado entre una forma del compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2) y una forma del hidrato de un compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (3) descrita anteriormente, mediante la selección de una condición adecuada para el post-tratamiento tal como se ha descrito anteriormente. En consecuencia, es preferible implementar el procedimiento de la presente invención en la presencia de un disolvente a base de agua.

Incidentalmente, el disolvente puede usarse individualmente o mezclado en cualquier relación de mezcla, siempre y cuando que se desarrolle la reacción deseada. Por ejemplo, cuando se usa agua como el disolvente, no se excluye igualmente el usar simultáneamente un disolvente orgánico miscible en agua (por ejemplo, disolvente orgánico miscible en agua tal como THF, metanol, DMF y similares). Además, por ejemplo, tampoco está excluida la reacción en un sistema de dos capas, tal como un sistema que consiste en un disolvente a base de agua y un disolvente no miscible en agua.

Además, el sistema de reacción puede ser cualquier forma de una suspensión, una emulsión, una solución homogénea, u otro sistema.

(Cantidad de disolvente)

La cantidad de disolvente en el procedimiento de la presente invención puede ser una cantidad en la cual el sistema de reacción pueda ser suficientemente agitado, y por ejemplo, usualmente está dentro del intervalo de 0 a 20 litros,

preferiblemente 0,01 litros a 10 litros, más preferiblemente 0,05 litros a 5 litros, incluso más preferiblemente 0,1 litros a 3 litros, y preferiblemente de manera particular 0,2 litros a 2 litros por 1 mol del compuesto materia prima representado por la fórmula general (1), pero no está limitado a ellos.

(Temperatura de reacción)

A continuación, se describirá la temperatura de reacción en el procedimiento de la presente invención.

La temperatura de reacción en el procedimiento de la presente invención está, por ejemplo, dentro de un intervalo de -10ºC (menos 10ºC) a 80ºC, preferiblemente 0ºC a 40ºC, más preferiblemente 5ºC a 35ºC, incluso más preferiblemente 5ºC a 25ºC, preferiblemente de manera particular 10ºC a 25ºC, desde el punto de vista de supresión de sub-producto, seguridad, y similares.

La presión de reacción en el procedimiento de la presente invención puede ser cualquiera de una presión reducida, presión incrementada, o presión normal, pero es preferible implementar el procedimiento a presión normal.

(Tiempo de reacción)

A continuación, se describirá el tiempo de reacción en el procedimiento de la presente invención.

El tiempo de reacción en el procedimiento de la presente invención puede estar, por ejemplo, dentro de un intervalo de usualmente desde 0,5 horas a 100 horas, preferiblemente desde 1hora hasta 48 horas, más preferiblemente desde 2 horas hasta 48 horas, incluso más preferiblemente desde 3 horas hasta 48 horas, incluso más preferiblemente desde 4 horas hasta 48 horas, y preferiblemente de manera particular desde 4 horas hasta 12 horas, desde el punto de vista de supresión de sub-producto, seguridad, o similares.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá específicamente con referencia a Ejemplos.

Ejemplo 1

(Producción de cetomalonato de dietilo)

(Reacción a pH 5 a 8)

(1) En 100 g de agua, se suspendieron 30 g (0,187 mol) de malonato de dietilo, el pH se ajustó a 10 con una pocas gotas de una solución acuosa al 5% de hidróxido sódico y la temperatura se fijó a 10ºC.

(2) En otro reactor, se agregaron solución acuosa al 45% de clorato sódico (402 g), ácido clorhídrico al 35% (100 ml), y peróxido de hidrógeno al 35% (84 ml), mientras se mantenía a 35ºC, y el borboteo se llevó a cabo mediante la introducción aire dentro del reactor con el fin de generar dióxido de cloro gas con una concentración de 8% en volumen y una pureza de 99%.

(3) La introducción de dióxido de cloro gas generado en (2) anterior dentro del reactor (1) anterior conteniendo malonato de dietilo suspendido, se inició mediante un tubo interior, y el dióxido de cloro gas se insufló dentro del reactor durante 5 horas a desde 13ºC hasta 18ºC, mientras se mantenía el pH desde 5 hasta 8 mediante la apropiada adición en forma de gotas de la solución acuosa al 5% de hidróxido sódico. La cantidad de la solución acuosa al 5% de hidróxido sódico fue de 180 g.

(4) Se agregó una solución acuosa de tiosulfato sódico a la solución homogénea después de completarse la reacción para reducir el dióxido de cloro residual, y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. El acetato de etilo se separó por destilación del extracto mediante un evaporador rotatorio, y se agregó tolueno al aceite residual obtenido y la deshidratación se llevó a cabo bajo reflujo. El tolueno se separó por destilación de manera que se obtuvieron 28,9 g de cetomalonato de dietilo (mesoxalato de dietilo) como el producto deseado. La pureza determinada mediante cromatografía de gas fue del 99,7% y el rendimiento fue del 89%.

Cetomalonato de dietilo (mesoxalato de dietilo):

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 4,39 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 6,0 Hz, 3H).

^{13}C-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 178,2, 160,2, 63,5, 13,9.

GC-MS (EI) m/z: 174$[M]^+$.

Ejemplo 2

(Producción de cetomalonato de dietilo)

(Reacción a pH alrededor de 10)

En 100 g de agua, se suspendieron 30 g (0,187 mol) de malonato de dietilo, el pH se ajustó a 10 con una pocas gotas de una solución acuosa al 5% de hidróxido sódico y la temperatura del líquido se fijó a 10ºC. A continuación, se inició el insuflado en dióxido de cloro gas al 8% en volumen de la misma manera que en el Ejemplo 1, y el dióxido de cloro gas se insufló dentro del reactor durante 5 horas a desde 13ºC hasta 18ºC mientras se mantenía el pH alrededor de 10, mediante la apropiada adición en forma de gotas de la solución acuosa al 5% de hidróxido sódico. La cantidad de la solución acuosa al 5% de hidróxido sódico fue de 180 g.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1, obteniéndose de esta forma 28,1 g de cetomalonato de dietilo (mesoxalato de dietilo) como el producto deseado. La pureza determinada mediante cromatografía de gas fue del 88,1% y el rendimiento fue del 76%. Como una impureza principal contenía 2,2-dicloromalonayo de dietilo. Es posible identificar el 2,2-dicloromalonato de dietilo mediante un procedimiento conocido para los expertos en la técnica, ya que es un compuesto conocido.

Cetomalonato de dietilo (mesoxalato de dietilo):

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 4,39 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 6,0 Hz, 3H).

^{13}C-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 178,2, 160,2, 63,5, 13,9.

2,2-dicloromalonato de dietilo:

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 4,36 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 6,0 Hz, 3H).

^{13}C-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 1763,0, 100,5, 64,5, 13,6.

Ejemplo Comparativo 1

(Investigación sobre la producción de cetomalonato de dietilo)

(Procedimiento sin control del pH)

En 100 g de agua, se suspendieron 30 g (0,187 mol) de malonato de dietilo, y la temperatura del líquido se fijó a 10ºC. A continuación, se inició el insuflado en dióxido de cloro gas al 8% en volumen de la misma manera que en el Ejemplo 1, y el dióxido de cloro gas se insufló dentro del reactor durante 5 horas a desde 13ºC hasta 18ºC.

Después de completarse el insuflado, la mezcla de reacción se separó en dos capas; una capa aceitosa y una capa acuosa, y el pH de la capa acuosa fue de 2. El resultado del análisis mediante cromatografía de gas indicó que el contenido de cetomalonato de dietilo (mesoxalato de dietilo) como el producto deseado fue del 1,8% y que el malonato de dietilo de la materia prima remanente fue del 96,0%.

(Espectro de resonancia magnética nuclear ^{1}H (^{1}H-RMN))

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear ^{1}H (^{1}H-RMN) se realizó usando un modelo: JNM-LA300 (FT NMR SYSTEM (fabricado por JEOL Ltd.) y una substancia patrón interno: tetrametilsilano o cloroformo.

(Procedimiento analítico mediante cromatografía de gas (GC))

El análisis mediante GC se realizó usando un modelo 6890N Network GC System (fabricado por Agilent Technologies Inc.). Con respecto al procedimiento analítico mediante GC, puede hacerse referencia a los documentos siguientes, según se desee.

(a): “Shin Jikken Kagaku Koza 9, Bunseki kagaku II (A New Course in Experimental Chemistry 9, Analytical Chemistry II”), editado por The Chemical Society of Japan, págs. 60 a 86, (1977), publicado por IIZUMI Shingo, Maruzen Co., Ltd. (por ejemplo, es posible referirse a la pág. 66 con respecto a líquidos para una fase estacionaria para ser usada como una columna).

(b): “Jikken Kagaku Koza 20-1, Bunseki kagaku (A Course in Experimental Chemistry 20-1, Analytical Chemistry”), editado por The Chemical Society of Japan, 5th edition págs. 121 a 129, (2007), publicado por MURATA Seishiro, Maruzen Co., Ltd. (por ejemplo, es posible referirse a las págs. 124 a 125 con respecto al uso específico de columnas de separación capilares huecas).

(Cromatografía de gas-espectrometría de masas (GC-MS))

El análisis mediante GC-MS se realizó usando un modelo 6890N Network GC System (fabricado por Agilent Technologies Inc.) como el analizador de GC y un modelo 5973N MSD (fabricado por Agilent Technologies Inc.) como el detector de masas.

(Procedimiento de medición del pH)

El pH se midió mediante un electrodo de vidrio del tipo indicador de concentración de ión hidrógeno. Como el electrodo de vidrio del tipo indicador de concentración de ión hidrógeno, puede usarse específicamente, por ejemplo, un tipo: Personal pH/ORP meter PH72 (fabricado por Yokogawa Electric Corporation), un tipo: HM-20P (fabricado por DKK-TOA CORPORATION), o similares.

(Procedimiento analítico de dióxido de cloro gas)

Con respecto a la concentración y la pureza del dióxido de cloro gas, el análisis cuantitativo del dióxido de cloro gas se realizó mediante la valoración yodométrica conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la valoración yodométrica de dióxido de cloro gas puede realizarse mediante el procedimiento siguiente: se absorbió dióxido de cloro gas en una solución acuosa al 5% de yoduro potásico que tenía un pH de 7 u 8 ajustado con tampón de fosfato. La valoración del yodo libre se realizó con una solución acuosa 10 N de tiosulfato sódico usando almidón como un indicador. A continuación, la solución, después de valoración, se ajustó para acidificarla con ácido sulfúrico 2 N o similar. La valoración del yodo libre se realizó de la misma manera.

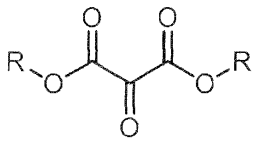
Aplicabilidad industrial

El procedimiento de la presente invención proporciona un nuevo procedimiento industrial para la producción de compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo, tal como un diéster de ácido cetomalónico, el cual se usa en la producción de productos farmacéuticos y productos químicos agrícolas como una materia prima, cuando se produce un derivado éster del ácido pirazin-2-ona-3-carboxílico mediante la reacción con una diamina, e igualmente como un compuesto materia prima cuando se produce un derivado quinoxalinona a partir de una diamina aromática. El procedimiento de la presente invención es adecuado para la producción segura y eficaz de un compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2) o un hidrato del mismo mediante un procedimiento industrial y es útil en la industria química orgánica que incluye productos farmacéuticos, productos químicos agrícolas y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2)

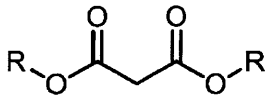
[Fórmula química 2]



(2)

en la que las R pueden ser la misma o diferentes entre sí, y cada una representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo el cual opcionalmente tiene substituyente(s), un grupo cicloalquilo el cual opcionalmente tiene substituyente(s), un grupo hidrocarburo aromático el cual opcionalmente tiene substituyente(s), o un grupo heterocíclico aromático el cual opcionalmente tiene substituyente(s), y las dos R pueden unirse entre sí para formar un anillo, o un hidrato del mismo mediante la reacción de un compuesto de ácido malónico representado por la fórmula general (1)

[Fórmula química 1]



(1)

en la que R es la misma descrita anteriormente con dióxido de cloro,

en la que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo a pH dentro del intervalo de 5 a 10.

2. El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo a pH dentro del intervalo de 5 a 8.

3. El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la reacción del compuesto de ácido malónico con dióxido de cloro se lleva a cabo a pH dentro del intervalo de 6 a 8.

4. El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el pH se controla usando un agente de ajuste del pH.

5. El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que se usa una base inorgánica como el agente de ajuste del pH.

6. El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que se usa un hidróxido de metal alcalino como el agente de ajuste del pH.

7. El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que se usa hidróxido sódico como el agente de ajuste del pH.

8. El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el pH se controla usando hidróxido sódico como un agente de ajuste del pH.

9. El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el pH se controla usando hidróxido sódico como un agente de ajuste del pH.

10. El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el pH se controla usando hidróxido sódico como un agente de ajuste del pH.

11. El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R en la fórmula general (1) es un grupo alquilo de C_1 a C_4.

12. El procedimiento de producción de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R en la fórmula general (1) es un metilo o un etilo.