



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 280 369**

51 Int. Cl.:
C07C 249/14 (2006.01)
C07C 251/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01931563 .9**
86 Fecha de presentación : **04.04.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1274677**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.01.2003**

54 Título: **Procedimiento para la producción de éteres de oxima.**

30 Prioridad: **11.04.2000 DE 100 17 724**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2007

73 Titular/es: **BASF Aktiengesellschaft**
67056 Ludwigshafen, DE

72 Inventor/es: **Götz, Roland;**
Wolf, Bernd y
Rack, Michael

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de éteres de oxima.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de éteres de oxima de fórmula I,



en la que los sustituyentes R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes y pueden significar respectivamente ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y naftilo y R³ alquilo C₁-C₄, mediante la alquilación de oximas de fórmula II,



en condiciones básicas con un agente de alquilación del grupo de los halogenuros de alquilo, sulfatos de dialquilo y carbonatos de dialquilo, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en una mezcla que se compone de

del 5 al 25% en peso de disolventes polares apróticos seleccionados del grupo nitrilo, N-alquilpirrolidina, derivados de urea cíclicos, dimetilformamida y dimetilacetamida,

del 55 al 95% en peso de disolventes apolares seleccionados del grupo de los hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, éteres y ésteres alquílicos del ácido alquilcarboxílico, y

del 0 al 25% en peso de agua, en el que estos porcentajes se complementan para dar hasta el 100%.

El procedimiento de alquilación para oximas activadas se conoce del estado de la técnica.

En Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (traducción al inglés), EN, volumen 28, páginas 121-128 (1979) se describen reacciones de alquilación de oximas mediante diazoalcanos, halogenuros de alquilo y sulfatos de dialquilo; se investiga especialmente la competencia entre alquilación del nitrógeno y del oxígeno. La producción del éter O-alquílico de α,α'-bis-carboniloximas en acetona, etanol, agua o dietil éter se describe en rendimientos moderados. Para favorecer la O-alquilación se recomienda, trabajar a temperaturas lo más altas posibles, dado que las nitronas son lábiles en función de la temperatura, o usar reactivos de alquilación lo más voluminosos posibles.

En Ind. J. Chem., volumen 30B, páginas 749-753 (1991) se describe la metilación de las oximas de fórmula II, en la que R¹ y R² representan metilo o fenilo. A partir de la reacción con yoduro de metilo en presencia de K₂CO₃ libre de agua en acetona se obtienen los O-metil éteres en rendimientos del 65 o del 67%.

En el documento WO-A 00/18726 se describe la alquilación de oximas de fórmula II en diversos disolventes. La reacción puede tener lugar también en mezclas de estos disolventes.

En el caso de la realización de tales síntesis a escala técnica el uso de mezclas que contienen agua de disolventes ofrece ventajas técnicas del procedimiento. Sin embargo un porcentaje de agua lleva habitualmente a pérdidas de rendimiento.

Por tanto era objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento económico y aplicable a escala industrial para la producción de éteres de O-alquiloximas de fórmula I, que presenta también en mezclas que contienen agua de disolventes una alta selectividad y rendimiento y que puede llevarse a cabo de una manera sencilla.

ES 2 280 369 T3

Según esto se encontró un procedimiento para la producción de éteres de oxima de fórmula I,



en la que los sustituyentes R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes y pueden significar respectivamente ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, fenilo y naftilo y R^3 alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, mediante la alquilación de oximas de fórmula II,



en condiciones básicas con un agente de alquilación del grupo de los halogenuros de alquilo, sulfatos de dialquilo y carbonatos de dialquilo, en el que la reacción se lleva a cabo en una mezcla que se compone de

del 5 al 25% en peso de disolventes polares apróticos seleccionados del grupo nitrilo, N-alquilpirrolidina, derivados de urea cíclicos, dimetilformamida y dimetilacetamida,

del 55 al 95% en peso de disolventes apolares seleccionados del grupo de los hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, éteres y ésteres alquílicos del ácido alquilcarboxílico, y

dado el caso hasta el 25% en peso de agua.

En el procedimiento según la invención no se observa en contra de la enseñanza del estado de la técnica en el caso de temperaturas moderadas a pesar del uso de sustratos y agentes de alquilación estéricamente impedidos ninguna formación de nitronas y se obtienen los O-alquil éteres con rendimientos buenos a muy buenos.

Como bases se tienen en cuenta en general los compuestos de tipo salino, tales como los carbonatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de magnesio así como hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio, además acetatos de metales alcalino tales como acetato de sodio. Se prefiere especialmente el carbonato de potasio.

La base se usa en general de manera equimolar o en exceso; un exceso de desde aproximadamente el 10 hasta el 30% ha demostrado ser ventajoso numerosas veces. La base puede utilizarse en forma sólida o como solución, especialmente como solución acuosa. Por motivos prácticos se prefiere el uso de soluciones acuosas saturadas al menos al 10%.

Disolventes adecuados son hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano y éter de petróleo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, o-, m- y p-xileno, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y clorobenceno, éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, terc-butilmetil éter, dioxano, anisol y tetrahydrofurano, así como N-metilpirrolidona, N-octilpirrolidona, derivados de urea cíclicos tales como dimetilpropilenurea, dimetilsulfóxido, dimetilformamida y dimetilacetamida, se prefieren especialmente dimetilformamida y dimetilacetamida, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y éteres tales como terc-butilmetil éter.

La reacción se lleva a cabo en una mezcla de disolventes, que consiste en del 5 al 25% en peso, preferiblemente en del 10 al 20% en peso de los disolventes polares apróticos mencionados anteriormente, hasta el 25% en peso de agua y al menos el 5% en peso, preferiblemente del 55 al 95% en peso y especialmente preferible del 60 al 90% en peso, especialmente del 60 al 90% en peso de los disolventes apolares mencionados anteriormente.

Por motivos de la técnica del procedimiento se prefiere la realización del procedimiento en mezclas de disolventes que contienen agua.

Agentes de alquilación adecuados son halogenuros de alquilo, sulfatos de dialquilo y carbonatos de dialquilo. Por motivos económicos se prefieren los sulfatos de dialquilo.

El agente de alquilación se usa en general de manera equimolar o en exceso; un exceso de desde aproximadamente el 5 hasta el 15% en peso ha demostrado ser ventajoso numerosas veces.

ES 2 280 369 T3

Por motivos de seguridad en el caso del uso de halogenuros de alquilo y sulfatos de dialquilo se elimina tras la reacción habitualmente el agente de alquilación restante, en la mayoría de los casos se utiliza para ello amoníaco o aminas tales como por ejemplo dietilamina.

En una forma de realización preferida del procedimiento se usan agentes de metilación.

La reacción se realiza habitualmente a temperaturas de desde 0 hasta 100°C, preferiblemente a de 0 a 50°C y muy especialmente preferible a de 10 a 25°C. La temperatura de reacción se ajusta habitualmente de manera correspondiente a la estabilidad a la temperatura de la oxima.

La secuencia de la adición de los reactivos no es crítica. En una forma de realización preferida del procedimiento se coloca previamente la base, sólida o como solución acuosa, en el disolvente, se añaden la oxima y el agente de alquilación de manera simultánea y equimolar a la mezcla de disolventes que contiene dado el caso agua. En otra forma de realización preferida se coloca previamente el agente de alquilación parcial o completamente y se añade la oxima posteriormente.

El procedimiento según la invención no se limita a compuestos sustituidos de manera determinada, siempre que los sustituyentes sean inertes en las condiciones de reacción. Los restos alifáticos pueden ser lineales o ramificados. La longitud de cadena de los sustituyentes no es de importancia para el procedimiento según la invención, sin embargo por motivos técnicos se seleccionarán habitualmente restos con como máximo 4 átomos de C.

De manera muy especialmente preferible se usa el procedimiento para la producción de pentan-2,3,4-triona-3-O-metiloxima.

Alquilo representa generalmente alquilo C₁-C₁₀, especialmente alquilo C₁-C₄, esto también es válido para haloalquilo; los restos cicloalquilo tienen de tres a seis miembros de anillo.

Los sustituyentes R¹ y R² pueden portar otros restos inertes en las condiciones de reacción, a este respecto se mencionan a modo de ejemplo: halógeno, ciano, SO₃H, COOH, COOR⁴, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fenilo o heteroarilo; R⁴ significa alquilo C₁-C₁₀.

Heteroarilo significa por ejemplo furilo, tienilo, pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o triazinilo;

Halógeno significa cloro, flúor, bromo o yodo. Los restos alqueno o alquino tienen de dos a ocho, especialmente de tres a seis átomos de C.

Los éteres de O-alquinoxima que pueden obtenerse según el procedimiento según la invención son adecuados como productos intermedios para la producción de colorantes o principios activos en el campo farmacéutico o de la fitosanidad.

Los ejemplos comparativos posteriores aclaran la influencia de las características esenciales para la invención; los ejemplos pretenden explicar adicionalmente el procedimiento según la invención.

Ejemplos comparativos

1. Metilación en acetona [Ind. J. Chem., volumen 30B, págs. 749-753 (1991)]

A una suspensión de 16,6 g de carbonato de potasio en 40 ml de acetona se le añadió gota a gota a aproximadamente 20°C con refrigeración una solución de 12,9 g de pentan-2,3,4-triona-3-oxima en 38,5 ml de acetona y 15,6 g de yoduro de metilo. Tras 2 h de agitación a aproximadamente 20°C se eliminó el disolvente por destilación. Se extrajo el residuo tras la disolución en agua con terc-butilmetil éter. A partir de las fases orgánicas combinadas se obtuvieron 12 g de pentan-2,3,4-triona-3-O-metiloxima (según análisis de cromatografía gaseosa al 97%), lo que corresponde a un rendimiento del 81,5% de la teoría.

2. Metilación en dimetilformamida (DMF)

A una suspensión de 16,6 g de carbonato de potasio en 40 g de DMF se le añadió gota a gota a aproximadamente 20°C con refrigeración una solución de 12,9 g de pentan-2,3,4-triona-3-oxima en 38,5 g de DMF y 13,9 g de sulfato de dimetilo (DMS). Tras 2 h de agitación a aproximadamente 20°C se añadieron 2,2 g de dietilamina, para eliminar el DMS en exceso, tras una hora adicional de agitación a aproximadamente 20°C se añadieron 130 ml de agua. Se extrajo la solución con terc-butilmetil éter. A partir de las fases orgánicas combinadas se obtuvieron tras el lavado con H₂SO₄ 1 n 12,8 g de pentan-2,3,4-triona-3-O-metiloxima (según análisis de cromatografía gaseosa al 90%), lo que corresponde a un rendimiento del 80,5% de la teoría.

3. Metilación en terc-butilmetil éter (MTBE)

A una suspensión de 16,6 g de carbonato de potasio en 40 g de MTBE se le añadió gota a gota a aproximadamente 20°C con refrigeración una solución de 12,9 g de pentan-2,3,4-triona-3-oxima en 38,5 g de MTBE y 13,9 g de sulfato de dimetilo (DMS). Tras 2 h de agitación a aproximadamente 20°C se añadieron 2,2 g de dietilamina, para eliminar el DMS en exceso, tras una hora adicional de agitación a aproximadamente 20°C se añadieron 80 ml de agua. Se extrajo la solución con terc-butilmetil éter. A partir de las fases orgánicas combinadas se obtuvieron tras el lavado con H₂SO₄ 1 n 9,9 g de pentan-2,3,4-triona-3-O-metiloxima (según análisis de cromatografía gaseosa al 76,7%), lo que corresponde a un rendimiento del 53% de la teoría.

4. Metilación en terc-butilmetil éter-acetona 87:13

A una suspensión de 16,6 g de carbonato de potasio en una mezcla de 30 g de terc-butilmetil éter (MTBE) y 10 g de acetona se le añadió gota a gota a aproximadamente 20°C con refrigeración una solución de 12,9 g de pentan-2,3,4-triona-3-oxima en 38,5 g de MTBE y 13,9 g de sulfato de dimetilo (DMS). Tras 2 h de agitación a aproximadamente 20°C se añadieron 2,2 g de dietilamina, para eliminar el DMS en exceso, tras una hora adicional de agitación a aproximadamente 20°C se añadieron 80 ml de agua. Se extrajo la solución con terc-butilmetil éter. A partir de las fases orgánicas combinadas se obtuvieron tras el lavado con H₂SO₄ 1 n 11 g de pentan-2,3,4-triona-3-O-metiloxima (según análisis de cromatografía gaseosa al 85,8%), lo que corresponde a un rendimiento del 70,0% de la teoría.

5. Metilación en DMF-MTBE 89:11

A una suspensión de 16,6 g de carbonato de potasio en una mezcla de 32 g de dimetilformamida (DMF) y 8 g de terc-butilmetil éter (MTBE) se le añadió gota a gota a aproximadamente 20°C con refrigeración una solución de 12,9 g de pentan-2,3,4-triona-3-oxima en 38,5 g de DMF y 13,9 g de sulfato de dimetilo (DMS). Tras 2 h de agitación a aproximadamente 20°C se añadieron 2,2 g de dietilamina, para eliminar el DMS en exceso, tras una hora adicional de agitación a aproximadamente 20°C se añadieron 130 ml de agua. Se extrajo la solución con terc-butilmetil éter. A partir de las fases orgánicas combinadas se obtuvieron tras el lavado con H₂SO₄ 1 n 13,5 g de pentan-2,3,4-triona-3-O-metiloxima (según análisis de cromatografía gaseosa al 91,9%), lo que corresponde a un rendimiento del 86,7% de la teoría.

6. Metilación en DMF-MTBE 48:52 [documento WO-A 00/18726]

En un recipiente de 20 l se suspendieron 4,5 kg (32,6 mol) de carbonato de potasio en 3,2 l de metil-terc-butil éter y un litro de DMF. Se enfrió la mezcla con agitación hasta de 0 a -10°C. Posteriormente se le añadió de manera dosificada una solución de 4128 g (32 mol) de pentan-2,3,4-triona-3-oxima, 2 l de DMF y 4032 g (32 mol) de sulfato de dimetilo en el plazo de 2 horas a una temperatura interna de < 25°C. Se agitó posteriormente durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Entonces se añadieron de manera dosificada 20 l de agua, se separó la fase orgánica superior, se lavó la fase acuosa con 2 l de metil-terc-butil éter, se lavaron las fases orgánicas combinadas con 1 l de ácido clorhídrico al 5% y se eliminó por destilación el disolvente. Se obtuvieron 4214 g del compuesto del título en una pureza del 96,6% (porcentaje superficial según cromatografía gaseosa) lo que corresponde a un rendimiento del 89%.

Ejemplos según la invención

7. Metilación en DMF-MTBE 13:87

A una suspensión de 165 g de carbonato de potasio en una mezcla de 100 g de dimetilformamida (DMF) y 300 g de terc-butilmetil éter (MTBE) se le añadió gota a gota a aproximadamente 20°C con refrigeración una solución de 129,0 g de pentan-2,3,4-triona-3-oxima en 385 g de MTBE y 138,7 g de sulfato de dimetilo (DMS). Tras 2 h de agitación a aproximadamente 20°C se añadieron 21,9 g de dietilamina, para eliminar el DMS en exceso, tras una hora adicional de agitación a aproximadamente 20°C se añadieron 800 ml de agua. Se extrajo la solución con terc-butilmetil éter. A partir de las fases orgánicas combinadas se obtuvieron tras el lavado con H₂SO₄ 1 n 144,6 g de pentan-2,3,4-triona-3-O-metiloxima (según análisis de cromatografía gaseosa al 96,5%), lo que corresponde a un rendimiento del 97,6% de la teoría.

8. Metilación en DMF-MTBE-agua 13:66:20

A 332 g de una solución acuosa de carbonato de potasio al 50%, 110 g de dimetilformamida (DMF) y 300 g de terc-butilmetil éter (MTBE) y 7 g de sulfato de dimetilo (DMS) se le añadieron gota a gota a aproximadamente 17-19°C con refrigeración una solución de 129 g de pentan-2,3,4-triona-3-oxima en 246 g de MTBE y 132 g de sulfato de dimetilo (DMS). Tras 2 h de agitación a aproximadamente 20°C se añadieron 36,5 g de dietilamina, para eliminar el DMS en exceso, tras una hora adicional de agitación a aproximadamente 20°C se añadieron 600 ml de agua. Se extrajo la solución con terc-butilmetil éter. A partir de las fases orgánicas combinadas se obtuvieron tras el lavado con H₂SO₄ 1 n 136,9 g de pentan-2,3,4-triona-3-O-metiloxima (según análisis de cromatografía gaseosa al 96,3%), lo que corresponde a un rendimiento del 92,1% de la teoría.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de éteres de oxima de fórmula I,



en el que los sustituyentes R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes y pueden significar respectivamente ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y naftilo y R³ alquilo C₁-C₄, mediante la alquilación de oximas de fórmula II,



en condiciones básicas con un agente de alquilación del grupo de los halogenuros de alquilo, sulfatos de dialquilo y carbonatos de dialquilo,

caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en una mezcla que se compone de

del 5 al 25% en peso de disolventes polares apróticos seleccionados del grupo nitrilo, N-alquilpirrolidina, derivados de urea cíclicos, dimetilformamida y dimetilacetamida,

del 55 al 95% en peso de disolventes apolares seleccionados del grupo de los hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, éteres y ésteres alquílicos del ácido alquilcarboxílico, y

del 0 al 25% en peso de agua,

en el que estos porcentajes se complementan para dar hasta el 100%.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se utilizan éteres como disolvente apolar.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que se utiliza terc-butilmetil éter.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de agua.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se utilizan como disolvente polar dimetilformamida o dimetilacetamida.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que se utilizan como agente de alquilación sulfatos de dialquilo.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el porcentaje de disolvente polar asciende a del 10 al 25% en peso.

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que se utilizan bases del grupo de los hidrogenocarbonatos, carbonatos y acetatos.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que se utilizan carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o acetatos de metales alcalinos.

10. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que se utiliza carbonato de potasio.

11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que en la fórmula I los sustituyentes R¹, R² y R³ significan alquilo C₁-C₄.