



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 285**

51 Int. Cl.:  
**C07C 67/00** (2006.01)  
**C07C 69/716** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04727059 .0**  
96 Fecha de presentación : **13.04.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1615871**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.01.2006**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 3-oxoglutaratos de dialquilo.**

30 Prioridad: **10.04.2003 HU 0300941**  
**04.02.2004 HU 0400351**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2009**

73 Titular/es: **EGIS Gyógyszergyár Nyilvánosan  
Működő Részvénytársaság**  
**Kereszturi ut 30-38**  
**1106 Budapest, HU**

72 Inventor/es: **Jakfalvi, Elemér;**  
**Gregorne Boros, Livia;**  
**Morasz, Tamás;**  
**Toth, Gábor;**  
**Szabo, Attila;**  
**Tőrekí, József y**  
**Olah, Sándor**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 318 285 T3

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

## DESCRIPCIÓN

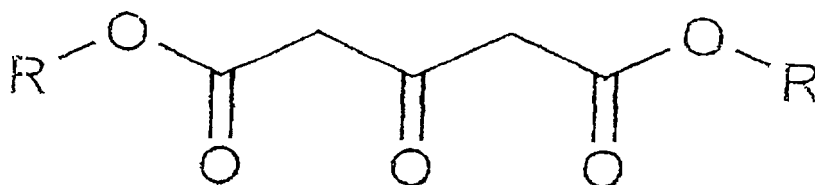
Procedimiento para la preparación de 3-oxoglutaratos de dialquilo.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 3-oxoglutaratos de dialquilo que garantiza la producción de estos compuestos de una manera fácilmente factible a escala industrial y que da como resultado productos de alta pureza.

10 **Antecedentes técnicos de la invención**

El 3-oxoglutarato de dimetilo (que es el compuesto de fórmula general (I),



( I. )

en la que R significa metilo) es un producto intermedio farmacéutico valioso.

La bibliografía da a conocer un gran número de procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula general (I).

La solicitud de patente europea publicada número 47.514 da a conocer la preparación del éster etílico correspondiente (3-oxoglutarato de dietilo) partiendo de cloroacetoacetato de etilo. La sustancia de partida se carbonila en un medio etanólico, en presencia de carbonato de potasio y octacarbonilo de dicobalto; la mezcla de reacción se calienta bajo una atmósfera de monóxido de carbono y a una presión de 10000 kPa (100 bar) durante 7 horas a una temperatura de 65°C obteniendo 3-oxobutarato de dietilo con un rendimiento del 60%. Sin embargo, este procedimiento es menos factible a escala industrial, porque el octacarbonilo de dicobalto es extremadamente peligroso y puede descomponerse.

Según la memoria descriptiva de la patente estadounidense número 3.963.775, se prepara 3-oxoglutarato de dimetilo haciendo reaccionar ceteno, fosgeno y metanol. El rendimiento de este procedimiento es de aproximadamente el 50%. Los inconvenientes de este procedimiento son por un lado el bajo rendimiento y por otro lado la aplicación de fosgeno, este compuesto extremadamente venenoso. Este procedimiento tampoco se recomienda para una producción a escala industrial.

Según la solicitud de patente europea publicada número 108.332 y la memoria descriptiva de la patente japonesa número 60/120838, se preparan diésteres de ácido carboxílico de acetona mediante la reacción de diceteno, monóxido de carbono y ésteres de nitrito llevada a cabo en presencia de haluros de paladio y sales de cobre. El 3-oxoglutarato de dimetilo se prepara con un rendimiento de aproximadamente el 60% haciendo reaccionar diceteno, monóxido de carbono y nitrito de metilo en presencia de cloruro de paladio y cloruro de cobre (II). La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 60°C durante 3 horas. Los inconvenientes de este procedimiento residen en el moderado rendimiento y la aplicación de diceteno, sustancia que es desventajosa cuando se usa en una producción a escala industrial.

Según la publicación dada a conocer en Chem. Pharm. Bull. 29, (10), 2762-2768 (1981), el éster monometílico del ácido masónico se hace reaccionar con 1,1-carbodiimidazol, y el producto intermedio así obtenido se trata con ácido clorhídrico diluido. El inconveniente de este procedimiento es que el 1,1-carbodiimidazol aplicado es un reactivo muy caro, es prácticamente cuatro veces más caro que el 3-oxoglutarato de dimetilo.

La publicación Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 108, (2) 51-56 (1989) da a conocer un procedimiento en el que partiendo de acetoacetato de metilo se forma una sal con diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano a una temperatura de -45°C, sal que se convierte entonces en 3-oxoglutarato de dimetilo mediante alquilación llevada a cabo con carbonato de dimetilo.

Según la memoria descriptiva de la patente suiza número 659.060, se aplica acetoacetato de metilo como material de partida, que se convierte en una enamina con una amina secundaria (tal como pirrolidona). La enamina así obtenida se hace reaccionar entonces con amida de sodio en amoniaco líquido, el anión así obtenido se alquila con cloroformiato de metilo y el compuesto deseado se obtiene entonces mediante hidrólisis realizada con ácido clorhídrico diluido.

## ES 2 318 285 T3

El inconveniente de los dos últimos procedimientos reside en el hecho de que los reactivos aplicados y la temperatura de reacción requerida (reacción con diisopropilamida de litio llevada a cabo a una temperatura de  $-45^{\circ}\text{C}$  y la aplicación de amida de sodio y amoniaco líquido) requieren medidas especiales engorrosas en circunstancias industriales (tales como una inertización perfecta, la exclusión de trazas de humedad, un enfriamiento intenso realizado por ejemplo mediante la aplicación de un medio de enfriamiento constituido por una mezcla de nieve carbónica y acetona).

Según la publicación Org. Synth. Coll. Vol. I. 10, 237 (1946), se prepara ácido dicarboxílico de acetona en primer lugar a partir de ácido cítrico monohidratado en ácido sulfúrico fumante, que se convierte entonces en el diéster correspondiente en etanol anhidro, en presencia de un catalizador de ácido sulfúrico, con un rendimiento de aproximadamente el 40%. Este procedimiento tiene varios inconvenientes. El rendimiento es bastante bajo, es necesaria la aplicación de una gran cantidad de ácido sulfúrico fumante y el ácido dicarboxílico de acetona formado como producto intermedio, un compuesto que puede descomponerse, ha de aislarse.

Un procedimiento similar a la síntesis descrita anteriormente que es, sin embargo, algo más eficaz, se describe por Findley, S.P. en J. Org. Chem. 22, 1385 (1957). Según este procedimiento, se convierte ácido cítrico anhidro en ácido dicarboxílico de acetona en ácido sulfúrico fumante, que se esterifica entonces *in situ* con metanol anhidro. Se obtiene 3-oxoglutarato de dimetilo tras el aislamiento y la destilación con un rendimiento del 64%. El inconveniente de este procedimiento es que garantiza el producto sólo con un rendimiento moderado incluso a escala experimental.

Según el procedimiento dado a conocer en Indian J. Chem. Sect. B 37, (4), 397-398 (1998), se lleva a cabo un procedimiento similar al mencionado en la última referencia, con la diferencia de que en lugar de ácido sulfúrico fumante se hace reaccionar ácido sulfúrico concentrado con ácido cítrico monohidratado, y el ácido dicarboxílico de acetona así obtenido se esterifica *in situ* con metanol. El aceite bruto se somete a destilación a vacío obteniendo 3-oxoglutarato de dimetilo con un rendimiento del 52%. El objetivo de los autores era elaborar una síntesis adecuada para una producción a mayor escala que las conocidas de las publicaciones anteriores. Sin embargo, este procedimiento garantiza sólo un rendimiento medio incluso cuando se usan los materiales de partida en un orden de magnitud de 100-200 g.

La memoria descriptiva de la patente alemana número 1.092.900 informa sobre la aplicación del procedimiento dado a conocer en la publicación anterior usando cantidades de aproximadamente 100 kg de los materiales de partida. El 3-oxoglutarato de dimetilo bruto se obtiene sólo con un rendimiento del 58%.

Según la memoria descriptiva de la patente alemana número 1.160.841, en una producción a escala de laboratorio se hace reaccionar en primer lugar ácido cítrico con ácido clorosulfónico en lugar de ácido sulfúrico o ácido sulfúrico fumante, entonces con metanol. El 3-oxoglutarato de dimetilo bruto se obtiene mediante destilación a vacío con un rendimiento del 90%.

En los procedimientos especificados anteriormente el ácido sulfúrico, el ácido sulfúrico fumante y el ácido clorosulfónico aplicados actúan tanto como reactivos como como disolventes en la fase de la formación de ácido dicarboxílico de acetona. Sin embargo, esto es desventajoso en una producción a escala industrial, dado que se forma una cantidad considerable de ácido residual no regenerable durante la reacción. El procesamiento del ácido residual (neutralización, etc.) con respecto a los requisitos de protección medioambiental necesita gastos considerables. Una desventaja adicional de los procedimientos realizados sin aplicar disolventes es que debido a la vigorosa formación de gas (se libera monóxido de carbono durante la reacción) es muy difícil observar el intervalo de temperatura, de modo que en una producción a escala industrial es problemático mantener la reacción bajo control.

El procedimiento proporcionado en la memoria descriptiva de la patente belga número 879.537 pretende eliminar el inconveniente mencionado anteriormente. En primer lugar se mide ácido clorosulfónico en disolvente cloruro de metileno, después se añade ácido cítrico al mismo. El producto intermedio así obtenido se esterifica con metanol, el producto deseado se aísla, de ese modo se obtiene 3-oxoglutarato de dimetilo con un rendimiento del 94% al 96%.

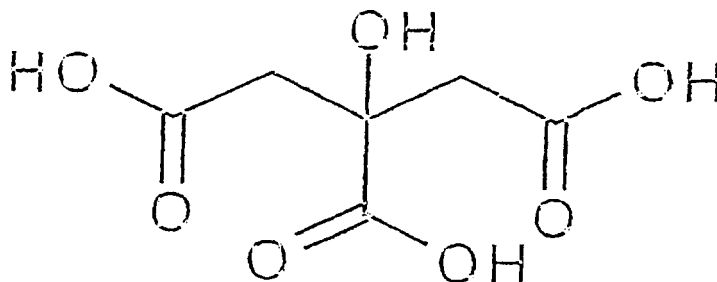
La solicitud de patente belga mencionada anteriormente se presentó en 1979. Durante las más de dos décadas que han transcurrido desde entonces los requisitos en el campo de la industria farmacéutica han pasado a ser considerablemente más estrictos. Las farmacopeas permiten normalmente la presencia de una cantidad de como máximo el 0,1% de impurezas identificadas o no identificadas en el producto final y un contenido en impurezas total que no supere el 0,5%. Por consiguiente, los requisitos para los productos intermedios son también cada vez más estrictos, dado que las impurezas de los productos intermedios pueden llegar al producto final. Además pueden conducir a la formación de otras impurezas por reacciones secundarias no deseadas.

Al reproducir el procedimiento descrito en la memoria descriptiva de la patente belga número 879.537, los inventores han encontrado que si la reacción se lleva a cabo en las condiciones especificadas en los ejemplos se produce una gran cantidad de reacciones secundarias. La retirada de los productos secundarios formados en cantidades considerables es un procedimiento caro que requiere operaciones adicionales y, por otro lado, es difícil separar las impurezas debido a las similares propiedades físicas de los productos secundarios. Existe por tanto la necesidad de un procedimiento que dé como resultado 3-oxoglutarato de dimetilo en una pureza que cumpla con los requisitos actuales de la industria farmacéutica, es decir que contenga productos secundarios en una cantidad menor que el preparado mediante los procedimientos conocidos hasta la fecha.

El objeto de la invención ha sido elaborar un procedimiento para la preparación de 3-oxoglutaratos de dialquilo de fórmula general (I), en la que R significa metilo o etilo, que cumpla con los requisitos anteriores y proporcione estos compuestos con una alta pureza, conteniendo sólo una cantidad pequeña de productos secundarios. Ahora se ha encontrado que este objetivo puede conseguirse mediante el procedimiento de la presente invención.

### Sumario de la invención

Según la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de 3-oxoglutaratos de fórmula general (I), en la que R significa metilo o etilo. Dicho procedimiento comprende hacer reaccionar ácido cítrico de fórmula (II)



( II. )

o el monohidrato del mismo con ácido clorosulfónico en un hidrocarburo alifático clorado inferior y hacer reaccionar el producto intermedio así obtenido con metanol o etanol, que comprende aplicar una razón de hidrocarburo alifático clorado inferior con respecto a ácido clorosulfónico en el intervalo de 0,1:1 a 1:1 en volumen y llevar a cabo la adición de ácido cítrico a la mezcla de ácido clorosulfónico e hidrocarburo alifático inferior a una tasa de 1-2 kg/minuto.

### Descripción de las realizaciones preferidas

Según una realización preferida del procedimiento según la invención, se prepara 3-oxoglutarato de dimetilo, es decir el compuesto de fórmula general (I), en la que R es un grupo metilo.

Como medio de reacción puede usarse un hidrocarburo alifático clorado inferior, tal como cloruro de metileno, cloruro de etileno o cloroformo, preferiblemente cloruro de metileno o cloruro de etileno, particularmente cloruro de metileno.

La temperatura de reacción se mantiene preferiblemente entre 10°C y 15°C durante la adición del ácido cítrico hasta que ha cesado la formación de gas.

Al estudiar el procedimiento para la preparación de 3-oxoglutarato de dimetilo se ha establecido que puede producirse la siguiente reacción secundaria:

En el procedimiento ilustrado mediante el esquema de reacción 1 el 3-oxoglutarato de dimetilo está presente también en forma de "enol" en un procedimiento en equilibrio. Al extraer agua se forma 3-metoxi-pentenodioato de dimetilo o bien de una manera indirecta por medio del compuesto "cetano" obtenido en un medio ácido, o bien directamente tras usar metanol como agente esterificante. Este "enol éter" no puede separarse del 3-oxoglutarato de dimetilo mediante destilación a vacío debido a la pequeña diferencia en los puntos de ebullición, de modo que permanece en el evaporado principal junto con el 3-oxoglutarato de dimetilo. La cantidad de "enol éter" puede ser de hasta el 4%-5%.

En el procedimiento ilustrado mediante el esquema de reacción 2 se forma citrato de trimetilo a partir de ácido cítrico en medio ácido en presencia de metanol, lo que contamina el 3-oxoglutarato de dimetilo deseado en una cantidad del 2%-3%.

En el procedimiento ilustrado mediante el esquema de reacción 3 se forma contaminación de aconitato de trimetilo en una cantidad del 0,4%-1,0% a partir de ácido cítrico (sin descarbonilación) mediante la eliminación de una molécula de agua y la posterior esterificación. Debido a la pequeña diferencia en los puntos de ebullición el aconitato de trimetilo no puede separarse del 3-oxoglutarato de dimetilo mediante destilación.

## ES 2 318 285 T3

La invención se basa en el reconocimiento de que las contaminaciones anteriores, cuando se produce 3-oxoglutarato de dimetilo mediante el procedimiento según la invención, se forman en cantidades considerablemente menores.

5 Sorprendentemente se ha encontrado que la formación de 3-metoxipentenodioato de dimetilo (enol éter) en la reacción de ácido cítrico con ácido clorosulfónico llevada a cabo en un medio de hidrocarburo alifático clorado inferior depende de la razón del hidrocarburo alifático clorado inferior con respecto a ácido clorosulfónico. Tras reducir la cantidad de disolvente en relación con la cantidad de ácido clorosulfónico puede reducirse la formación de "enol éter" no deseado. En el procedimiento según la invención la razón en volumen del hidrocarburo alifático clorado inferior con respecto a ácido clorosulfónico está en el intervalo de 0,1:1 a 1:1, preferiblemente de 0,4:1 a 0,6:1, particularmente de 0,5:1. Tal como puede observarse a partir del ejemplo 1, cuando se aplica la razón en volumen anterior el contenido en enol éter del producto final preparado es del 0,81%. Por otro lado, cuando se aplica una razón en volumen de cloruro de metileno con respecto a ácido clorosulfónico de 2,83:1 tal como se describe en el ejemplo 1 de la memoria descriptiva de la patente belga número 879.537, el 3-oxoglutarato de dimetilo obtenido contiene el 4,78% de enol éter.

15 La invención se basa también en el reconocimiento adicional de que la formación de la contaminación de citrato de trimetilo no deseada puede reducirse reduciendo la tasa de adición del ácido cítrico. Concretamente, el ácido cítrico no se disuelve en el medio de reacción aplicado, de modo que tras añadirlo rápidamente se forman pequeños grumos que no reaccionan con el ácido clorosulfónico, pero en una fase posterior de la reacción forman citrato de trimetilo con el metanol aplicado como agente esterificante.

20 Según el procedimiento de esta invención, la adición de ácido cítrico a la mezcla de ácido clorosulfónico e hidrocarburo alifático clorado inferior se lleva a cabo a una tasa en el intervalo de 1 kg/minuto a 2 kg/minuto, preferiblemente de 1,1 kg/minuto a 1,8 kg/minuto, especialmente de 1,25 kg/minuto a 1,5 kg/minuto. Según el ejemplo 1 que ilustra el procedimiento de esta invención, el producto final contiene el 0,09% de citrato de trimetilo. Por otro lado, al reproducir el procedimiento dado a conocer en la memoria descriptiva de la patente belga número 879.537 (ejemplo comparativo 2) y aplicar cloruro de metileno y ácido clorosulfónico en una razón en volumen de 2,83:1, el 3-oxoglutarato de dimetilo obtenido contiene el 2,27% de citrato de trimetilo.

30 Además, la invención se basa en el reconocimiento de que aplicando el procedimiento según la invención también puede reducirse la formación del producto secundario aconitato de trimetilo. El producto preparado según el ejemplo 1 contiene el 0,28% de aconitato de trimetilo. Por otro lado, cuando se prepara 3-oxoglutarato de dimetilo según el ejemplo 1 de la memoria descriptiva de la patente belga número 879.537, contiene el 0,46% de contaminación de aconitato de trimetilo.

35 También se ha reconocido que el contenido en contaminación del producto preparado según la invención es menor si la temperatura de reacción se mantiene entre 10°C y 15°C durante la adición del ácido cítrico y la posterior formación de gas.

40 Los datos analíticos comparativos revelan que el producto preparado según esta invención es de una pureza considerablemente mayor que el producido mediante el procedimiento conocido. Según el ejemplo 1 de esta invención, el contenido en 3-oxoglutarato de dimetilo es del 98,33%, mientras que al proceder tal como se especifica en el ejemplo 2, que es una reproducción del procedimiento descrito en la memoria descriptiva de la patente belga número 879.537, puede conseguirse una pureza de sólo el 91,07%.

45 El procedimiento según la invención se lleva a cabo preferiblemente tal como sigue:

Se prepara una mezcla 0,5:1 de un hidrocarburo alifático clorado inferior y ácido clorosulfónico. Ha de usarse un disolvente anhidro para el procedimiento. Se ajusta la temperatura de la mezcla a una temperatura entre 15°C y 20°C. Entonces se le añade ácido cítrico a una tasa de 1 kg/minuto a 2 kg/minuto. Con este fin se aplica ácido cítrico anhidro o, preferiblemente, ácido cítrico monohidratado. Durante la adición se mantiene la temperatura a una temperatura entre 18°C y 22°C, lo que puede conseguirse fácilmente llevando a cabo la adición a una tasa especificada anteriormente. Entonces se agita la mezcla de reacción a una temperatura entre 20°C y 22°C hasta que ha cesado la formación de gas. Esta operación lleva al menos 6 horas, preferiblemente de 7 horas a 8 horas.

55 Entonces se enfría la mezcla de reacción hasta de 3°C a 5°C y se le añade metanol o etanol. La adición normalmente lleva de aproximadamente 4 horas a 6 horas. Se añade metanol o etanol a una tasa tal que la temperatura interna no supere los 25°C. Cuando se ha añadido todo el metanol o etanol, se calienta la mezcla hasta una temperatura entre 30°C y 35°C y se agita durante aproximadamente de 1 a 3 hora(s) con el fin de completar la reacción de esterificación. Cuando se ha completado, se enfría la mezcla hasta una temperatura entre 10°C y 12°C.

60 A la mezcla así obtenida se le añade con cuidado agua a una tasa tal que la temperatura sigue por debajo de los 15°C. Entonces se introduce cloruro de metileno en la misma. Se agita la mezcla y después se clarifica con el fin de separar las fases. Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno. Se combinan las fases orgánicas, se lavan en primer lugar con agua después con una disolución básica, preferiblemente una disolución acuosa de hidrogenocarbonato alcalino. Se ajusta el valor de pH de la fase acuosa a aproximadamente 7 mediante la operación de lavado. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y se evapora a vacío. Usando este procedimiento puede obtenerse 3-oxoglutarato de dimetilo con un rendimiento excelente incluso a escala industrial y con una pureza tal que el producto puede usarse para las etapas de reacción adicionales sin purificación adicional.

## ES 2 318 285 T3

Las ventajas del procedimiento según la invención son tal como siguen:

- puede llevarse a cabo sin aplicar reactivos explosivos ni caros;
- 5 - puede realizarse fácilmente y de manera ventajosa incluso a escala industrial;
- el producto final contiene muchos menos productos secundarios que los preparados según los procedimientos conocidos;
- 10 - puede llevarse a cabo con un rendimiento excelente superior al 95%.

Los detalles adicionales de la presente invención se encuentran en los siguientes ejemplos, sin limitar el alcance de protección a estos ejemplos.

### 15 Ejemplo 1

Se añaden 490 kg (370 l) de cloruro de metileno anhidro a 1320 kg (753 l) de ácido clorosulfónico (la razón de cloruro de metileno con respecto a ácido clorosulfónico es de 0,5:1 en volumen). Se ajusta la temperatura de la mezcla a 10°C-15°C y se le añaden 665,0 kg de ácido cítrico monohidratado a una tasa de 1,25 kg/minuto, mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción entre 10°C y 15°C. Cuando se ha completado la adición se agita la mezcla de reacción a una temperatura entre 10°C y 15°C hasta que no se libera más gas (al menos 6 horas).

Entonces se enfría la mezcla de reacción hasta 3°C-5°C y se le añaden 640 kg (800 l) de metanol anhidro a una tasa tal que la temperatura interna no supere los 25°C. Entonces se calienta la mezcla de reacción hasta 30°C-35°C y se agita a la misma temperatura durante 2 horas. La reacción de esterificación se completa en este periodo.

Se enfría la mezcla de reacción hasta 10°C-12°C y se le añaden 1300 l de agua a una tasa tal que la temperatura no supere los 15°C. A la mezcla se le añaden 800 ml de cloruro de metileno y se agita durante 15 minutos. Se clarifica la mezcla de dos fases durante 30 minutos y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa tres veces con 400 ml cada una de cloruro de metileno. Se combinan las fases orgánicas y se lavan en primer lugar con 1000 l de agua, después con una disolución de 75 kg de hidrogenocarbonato de sodio en 1000 l de agua. Se ajusta el pH de la disolución a un valor de aproximadamente 7 mediante la adición de hidrogenocarbonato de sodio. Se separa la fase orgánica, se lava dos veces con 750 ml cada una de agua y se evapora a vacío. La evaporación se lleva a cabo a una presión de 3 kPa-5 kPa hasta que la temperatura interna aumenta como máximo hasta los 75°C. De ese modo se obtienen 535 kg de 3-oxoglutarato de dimetilo que puede usarse para las etapas de reacción adicionales sin purificación.

Clasificación mediante cromatografía de gases:

Pureza mediante cromatografía de gases:

Aparato: cromatógrafo de gases del tipo HP-6850

Procedimiento: columna: HP-1,25 m x 0,32 mm, 0,17  $\mu$ m de espesor de película

Gas portador: hidrógeno

Programa: 80°C-5 minutos-10°C/minuto-200°C-8 minutos

Detector: FID 280°C

Inyector: 200°C.

Tiempos de retención esperados:

55	Acetoacetato de metilo	1,18 minutos
	3-Oxoglutarato de dimetilo	5,77 minutos
	Enol éter	8,15 minutos
60	Aconitato de trimetilo	10,00 minutos
	Citrato de trimetilo Ácido isoftálico	10,42 minutos
65	Derivado	18,76 minutos

## ES 2 318 285 T3

Evaluación: mediante normalización de áreas

Resultado:

5	Acetoacetato de metilo:	0,31%
	3-Oxoglutarato de dimetilo:	98,33%
	Enol éter:	0,81%
10	Aconitato de trimetilo:	0,28%
	Citrato de trimetilo:	0,09%
15	Derivado de ácido isoftálico:	-
	Otra contaminación (superior al 0,2%)	-

### 20 Ejemplo 2

A una mezcla de 100,0 g (58 ml) de ácido clorosulfónico y 30 ml de cloruro de metileno se le añaden 50,0 g de ácido cítrico monohidratado en el plazo de 30 minutos a una temperatura entre 10°C y 15°C. Se agita la mezcla a la misma temperatura durante 5 horas, se enfría hasta 3°C-5°C y se introducen en la misma 60 ml de metanol en el plazo de 15 minutos a una tasa tal que la temperatura no supere los 25°C. Entonces se agita durante 2 horas a una temperatura entre 30°C y 35°C, se enfría hasta 15°C y se le añaden 100 ml de agua en el plazo de 15 minutos. Se extrae la mezcla así obtenida tres veces con 50 ml cada una de cloruro de metileno; se combinan las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con 100 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y 100 ml de agua y se evapora a vacío. De ese modo se obtienen 40,8 g de 3-oxoglutarato de dimetilo.

Rendimiento: 98,5%

Aparato: cromatógrafo de gases del tipo HP-6850

Procedimiento: columna: Hop-1,25 m x 0,52 mm, espesor de película de 0,17  $\mu$ m

Gas portador: hidrógeno

Programa: 80°C-5 minutos-10°C/minuto-200°C-8 minutos

Detector: FID 280°C

Inyector: 200°C.

45	Tiempos de retención	esperados:
	Acetoacetato de metilo	1,18 minutos
	3-Oxi-glutarato de dimetilo	5,77 minutos
50	Enol éter	8,15 minutos
	Citrato de trimetilo	10,42 minutos
55	Aconitato de trimetilo	10,11 minutos
	Derivado de ácido isoftálico	18,76 minutos
60	Evaluación: mediante normalización	de áreas

65

## ES 2 318 285 T3

Evaluación mediante cromatografía de gases (el procedimiento se llevó a cabo usando los parámetros especificados en el ejemplo 1):

Resultado:

5	Acetoacetato de metilo:	0,49%
	3-Oxoglutarato de dimetilo:	97,62%
10	Enol éter:	0,98%
	Citrato de trimetilo:	0,13%
	Aconitato de trimetilo:	0,29%
15	Derivado de ácido isoftálico:	0,07%
	Otra contaminación (más del 0,2%)	

### 20 Ejemplo 3

(Ejemplo comparativo)

25 *Ejemplo 1 de la memoria descriptiva de la patente belga número 879.537*

Se prepara una mezcla de 212 ml de ácido clorosulfónico y 600 ml de cloruro de metileno (la razón de cloruro de metileno con respecto a ácido clorosulfónico es de 2,83:1 en volumen). Entonces se añaden 200,0 g de ácido cítrico a esta mezcla en el plazo de 15 minutos-20 minutos, la tasa de adición de ácido cítrico es de 13,3 kg/minuto, la temperatura = 20°C-22°C. Se agita la mezcla de reacción a esta temperatura durante 5 horas, se enfría hasta una temperatura entre 3°C y 5°C y se le añaden 320 ml de metanol en el plazo de 15 minutos a una tasa tal que la temperatura permanezca por debajo de los 25°C. Entonces se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a una temperatura entre 30°C y 35°C, se enfría hasta 15°C, se vierte en 800 ml de agua, se agita enérgicamente durante 15 minutos, se clarifica durante 15 minutos y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa tres veces con 150 ml cada una de cloruro de metileno. Se combinan las fases orgánicas, se lavan una vez con 400 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y dos veces con 200 ml cada una de agua y se evapora a vacío. De ese modo se obtienen 158,2 g de 3-oxoglutarato de dimetilo. Rendimiento: 87,3%.

40 Evaluación mediante cromatografía de gases (el procedimiento se llevó a cabo usando los parámetros especificados en el ejemplo 1):

Resultado:

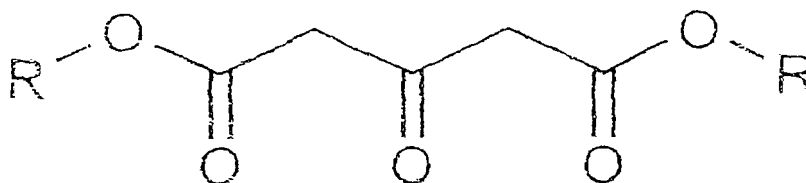
45	Acetoacetato de metilo:	0,21%
	3-Oxoglutarato de dimetilo:	91,07%
	Enol éter:	4,78%
50	Aconitato de trimetilo:	0,46%
	Citrato de trimetilo:	2,27%
	Derivado de ácido isoftálico:	0,53%
55	Otra contaminación (superior al 0,2%)	-

60

65

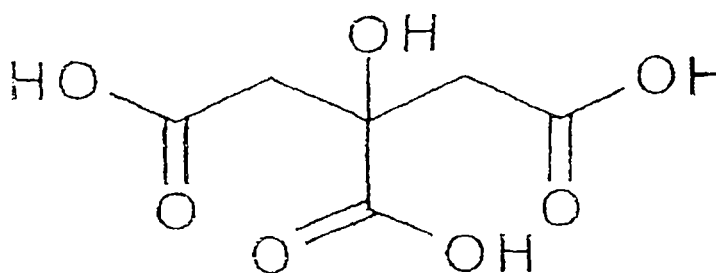
## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 3-oxoglutaratos de dialquilo de fórmula general (I),



( I. )

en la que R significa metilo o etilo, haciendo reaccionar ácido cítrico de fórmula (II)



( II. )

o el monohidrato del mismo con ácido clorosulfónico en un hidrocarburo alifático clorado inferior y haciendo reaccionar el producto intermedio así obtenido con metanol o etanol, que comprende aplicar una razón de hidrocarburo alifático clorado inferior con respecto a ácido clorosulfónico en el intervalo de 0,1:1 a 1:1 en volumen y llevar a cabo la adición de ácido cítrico a la mezcla de ácido clorosulfónico e hidrocarburo alifático inferior a una tasa de 1 kg/minuto-2 kg/minuto.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende usar como hidrocarburo alifático inferior cloruro de metileno, cloruro de etileno o cloroformo.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, que comprende usar cloruro de metileno.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, que comprende usar cloruro de metileno y ácido clorosulfónico en una razón en volumen en el intervalo de 0,4:1 a 0,6:1.

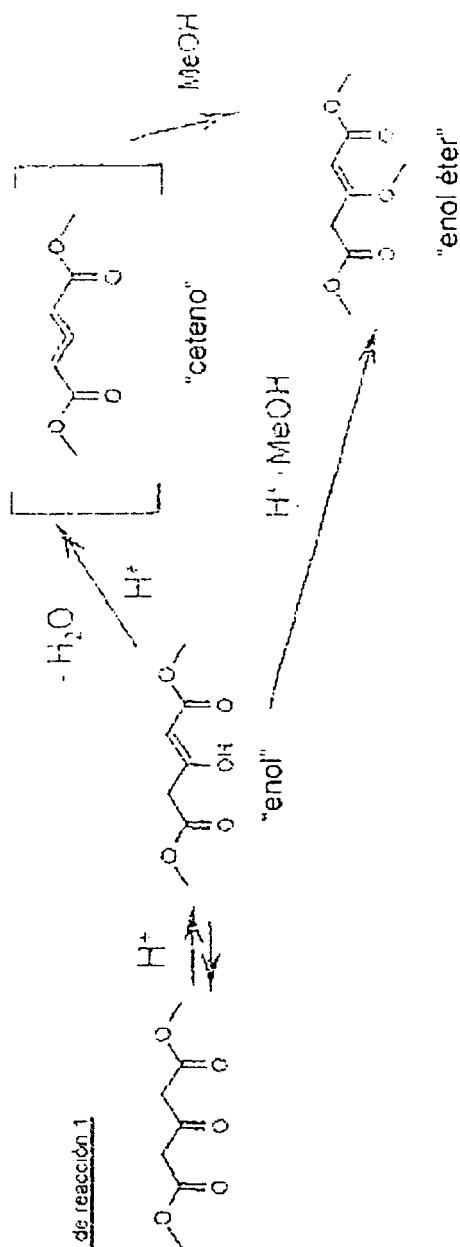
5. Un procedimiento según la reivindicación 4, que comprende usar cloruro de metileno y ácido clorosulfónico en una razón en volumen de 0,5:1.

6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende llevar a cabo la adición de ácido cítrico a la mezcla de ácido clorosulfónico e hidrocarburo alifático clorado inferior a una tasa en el intervalo de 1,1 kg/minuto a 1,8 kg/minuto.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, que comprende llevar a cabo la adición de ácido cítrico a la mezcla de ácido clorosulfónico e hidrocarburo alifático clorado inferior a una tasa en el intervalo de 1,25 kg/minuto a 1,5 kg/minuto.

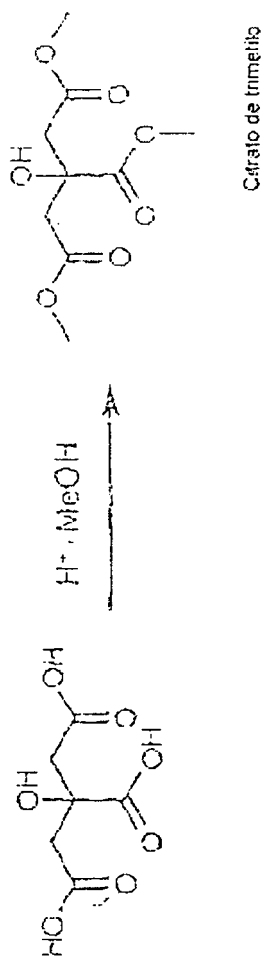
8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende mantener la temperatura de reacción durante la adición del ácido cítrico y la posterior formación de gas entre 10°C y 15°C.

Esquema de reacción 1

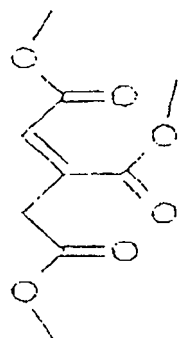
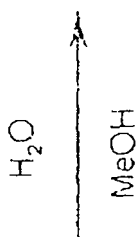
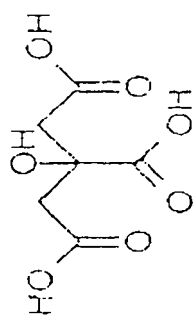


3-Metoxi-pentenodato de dimetilo

Esquema de reacción 2



Esquema de reacción 3



Aconitato de trimetilo