

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 522**

51 Int. Cl.:

C07D 239/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2019** **PCT/EP2019/086766**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2020** **WO20136130**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2019** **E 19835408 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2024** **EP 3902790**

54 Título: **Procedimiento mejorado para la producción de 4,6-dihidroxipirimidina**

30 Prioridad:

28.12.2018 EP 18248115

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

03.12.2024

73 Titular/es:

SALTIGO GMBH (100.0%)
Kaiser-Wilhelm-Allee 40
51369 Leverkusen, DE

72 Inventor/es:

GROSSMANN, ANDRE y
KRAHWINKEL, RALF

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 991 522 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 mejorado para la producción de 4,6-dihidroxipirimidina

5 El objeto de la invención es un procedimiento mejorado para la producción de 4,6-dihidroxipirimidina (DHP), denominada en su forma tautomérica también 1H-pirimidin-4,6-diona, a partir de ésteres de ácido malónico, un derivado de ácido fórmico, por ejemplo, formamida, formamidina o sales de formamidinio, y alcoholatos. La DHP es un producto intermedio valioso para síntesis de sustancias activas. Así, a partir de 4,6-dihidroxipirimidina puede producirse 4,6-dicloropirimidina, que a su vez puede procesarse para dar diferentes fungicidas altamente eficaces (documentos EP-A1 0382375, EP-A1 0393861, EP-A1 0468684, EP-A1 0468695, EP-A1 2809658). La mayoría de los procedimientos anteriores para la producción de DHP se basan en la reacción de diamida del ácido malónico con formamida en presencia de un alcoholato de sodio, en la mayoría de los casos metanolato de sodio o etanolato de sodio, en el alcohol correspondiente como disolvente (D. J. Brown en J. Chem. Soc. 1956, 2312-2314; A. Sömmer en DE-OS-1200308; V. A. Zasonov *et al.* en Pharmaceutical Chemistry Journal, vol. 8, n.º 12, 741-744, 1974).

15 A ese respecto, el procedimiento de DHP descrito anteriormente tiene dos propiedades, que pueden considerarse desventajosa. Por un lado, el uso de las fuentes de nitrógeno (formamida o diamida del ácido malónico) es malo, de modo que tiene que trabajarse con excesos claramente mayores de los reactivos y con lo que se genera mucho amoníaco o sal de amonio como corriente residual. Por otro lado, se pasa por una etapa intermedia de DHP de disodio finamente cristalina durante la cristalización, por lo que la filtración del producto discurre dado el caso muy lentamente y el tiempo de ciclo del proceso pasa a ser muy largo.

20 Por el contrario, las dos patentes de Degussa AG (EP-A-0 816 345 y EP-A-1 284 261) describen un procedimiento mejorado. Así, en el documento EP-A-1 284 261 se explica el procedimiento para dar DHP de modo que ya solo se necesitan 2,25 moles de formamida con respecto a 1 mol de éster dimetílico del ácido malónico. Mediante el uso de metanolato de sodio como base en un autoclave a presión se genera así la DHP en rendimientos de desde el 84 hasta el 91 por ciento de la teoría.

30 La formamidina y las sales de formamidinio (acetato o clorhidrato) ya se conocen igualmente como fuentes de nitrógeno en lugar de formamida para la síntesis de DHP en procedimientos similares (documento CN 103 319 420).

Según el estado de la técnica actual, todos los procedimientos conocidos hasta ahora para la producción de la DHP tienen dos desventajas adicionales, que no se habían remediado hasta la fecha. Para la producción de un derivado de pirimidina a partir de formamida y un éster del ácido malónico se necesitan siempre por motivos químicamente fundamentales al menos tres equivalentes de alcoholato, calculado con respecto a éster del ácido malónico. Tras la reacción para dar pirimidina se generan a partir de estas bases los alcoholes correspondientes, que están contaminados con diversos compuestos de amina de reacciones secundarias y solución salina acuosa. Por ejemplo, por kg de DHP según el ejemplo 3 de la patente EP-A-0 816 345 se producen 3,83 kg de metanol, que tienen que recuperarse de manera destilativa a partir de la lejía madre de manera laboriosa y usarse posiblemente en otros procedimientos. Alternativamente, este metanol contaminado tiene que desecharse, por ejemplo, mediante combustión. Por el contrario, un uso directo del alcohol para la producción de DHP apenas es posible, dado que la producción de metanolatos, etanolatos y propilatos solo puede tener lugar a través de la electrólisis de halogenuros alcalinos en metanol, etanol o propanol y para esta operación electroquímica se requiere una instalación dedicada. Alternativamente pueden producirse alcoholatos mediante la reacción del alcohol con sodio metálico, generándose sin embargo hidrógeno y yendo por tanto en contra de ello en un proceso de producción industrial aspectos técnicos de seguridad. Por consiguiente, los procedimientos actuales para dar DHP tienen desventajas económicas y de ingeniería ambiental claras.

50 Por tanto, el objetivo consistía en proporcionar un procedimiento para la producción de 4,6-dihidroxipirimidina, que por un lado proporcione el producto en un alto rendimiento y sobre todo no presente estas dos desventajas.

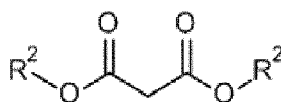
Se ha encontrado ahora un procedimiento mejorado adicionalmente para la producción de 4,6-dihidroxipirimidina, que comprende al menos las etapas de

55 a) proporcionar un alcoholato de metal alcalino de fórmula (I),



60 en la que R¹ representa n-butilo, isobutilo y sec-butilo y M representa sodio y potasio,

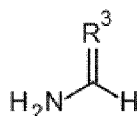
b) hacer reaccionar éster del ácido malónico de fórmula (II),



(II)

en la que R^2 representa alquilo C_1 a C_4 ,

5 con un derivado de ácido fórmico de fórmula (III),



(III)

10 en la que el resto R^3 representa O, HN o NH^+X^- , representando X^- el anión de un ácido, preferiblemente cloruro o acetato,

en presencia del alcoholato de metal alcalino de fórmula (I),

15 proporcionándose el alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) en la etapa a) mediante la reacción de al menos un hidróxido alcalino de fórmula (IV),



en la que M tiene el significado indicado en la fórmula (I),

20

con un alcohol de fórmula (V),



25 en la que R^1 tiene el significado mencionado en la fórmula (I), o bien en sustancia pura o bien en forma de una mezcla, con destilación de agua y alcohol de fórmula (V), hasta que el residuo de destilación presenta un contenido de hidróxido alcalino de fórmula (IV) de como máximo 1000 mg/kg, preferiblemente de como máximo 300 mg/kg, con respecto al peso total de la mezcla.

30 En la etapa a) se proporciona un alcoholato de metal alcalino de fórmula (I), en la que el resto R^1 representa n-butilo y el resto M representa sodio o potasio.

En la etapa b) se usa un éster del ácido malónico de fórmula (II), en la que el resto R^2 representa metilo, etilo o n-butilo.

35

De manera especialmente preferible, el derivado de ácido fórmico de fórmula (III) es formamida (el resto R^3 representa O), formamidina (el resto R^3 representa N), sales de formamidinio (el resto R^3 representa NH^+X^-), representando el resto X^- el anión de un ácido, por ejemplo, en el caso de Cloruro de formamidinio cloruro o en el caso de acetato de formamidinio acetato.

40

En una etapa c) tiene lugar habitualmente la reacción de la mezcla que resulta en la etapa b) a una temperatura de desde 50 hasta 110°C, preferiblemente desde 60 hasta 80°C. Preferiblemente, la etapa c) tiene lugar tras la etapa b) y/o al mismo tiempo que la etapa b).

45 Durante las etapas b) y c) tiene lugar la reacción de condensación entre éster del ácido malónico y derivado de ácido fórmico para dar una sal de 4,6-dihidoxipirimidinio (sal de DHP), que presenta por molécula de sal de DHP dos cationes M^+ .

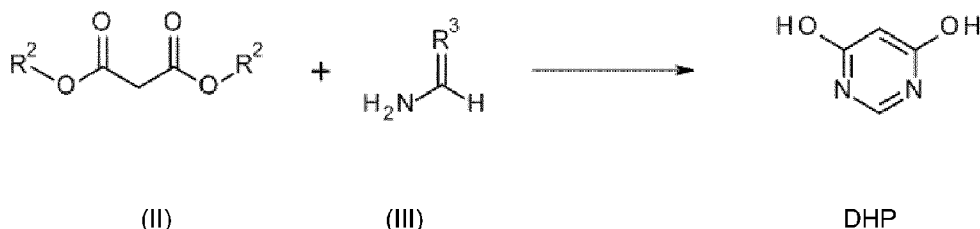
50 El procedimiento según la invención presenta una serie de ventajas sorprendentes con respecto a los procedimientos del estado de la técnica. El alcohol que se genera durante la reacción puede recuperarse a diferencia del metanol y del etanol fácilmente del filtrado bifásico, que se obtiene tras la separación de la DHP de la mezcla de reacción y que, además de alcohol, contiene agua y sales, mediante una separación de fases sencilla. Un procesamiento destilativo laborioso de un filtrado, que contiene alcohol y agua en una fase, tras el aislamiento del producto deseado DHP ya no es necesario.

55

Además, e igualmente a diferencia de los procedimientos según el estado de la técnica, a partir del alcohol de fórmula (V) y lejía de sosa mediante destilación azeotrópica sencilla puede recuperarse fácilmente la base de alcoholato de

sodio. Es decir, en conjunto se simplifica el balance de masa de la síntesis de DHP en el sentido de que como base sirve en última instancia lejía de sosa y casi ya no se produce ningún residuo en forma de posibles compuestos orgánicos, por ejemplo, alcoholes.

- 5 La reacción de éster del ácido malónico de fórmula (II) con derivado de ácido fórmico de fórmula (III) se representa esquemáticamente a continuación. La reacción tiene lugar en presencia de alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) con liberación posterior de la DHP mediante ácido.



10 En el esquema de reacción, el resto R^3 en el derivado de ácido fórmico de fórmula (III) representa O en el caso de formamida y HN en el caso de formamidina y NH^+X^- en el caso de sales de formamidinio. A ese respecto, el resto X representa el anión de un ácido, por ejemplo, cloruro en el caso de clorhidrato de formamidinio o acetato en el caso de acetato de formamidinio.

15 Una ventaja adicional del procedimiento según la invención es que esta mezcla de reacción a las temperaturas de reacción necesarias no genera ninguna presión y por consiguiente se simplifica el esfuerzo de aparatos del procedimiento.

20 Además, en el procedimiento según la invención es posible cristalizar el producto de modo que la mezcla de reacción no hidrolizada pueda dosificarse a agua en paralelo con un ácido clorhídrico acuoso. Sorprendentemente, de ese modo puede conseguirse en el nuevo procedimiento el rendimiento más alto descrito en la bibliografía hasta la fecha de DHP del 92,5% de la teoría y con un contenido de >98% en peso (método HPLC-ESTD) la calidad más alta descrita en la bibliografía hasta la fecha.

25 A continuación, se describe más detalladamente el procedimiento según la invención:

30 Como alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) se usan alcoholatos de sodio y de potasio, en particular alcoholatos de sodio. El resto R^1 en el alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) $\text{R}^1\text{-OM}$ representa n-butilo-, sec-butilo e iso-butilo. Los alcoholes con menos átomos de carbono son igualmente poco adecuados para este procedimiento como los alcoholes con más de cuatro átomos de carbono. Los alcoholatos de metales alcalinos de fórmula (I) a base de terc-butanol igualmente tampoco son adecuados para el procedimiento según la invención. Se prefiere especialmente n-butanolato de sodio.

35 En el procedimiento según la invención para la producción de 4,6-dihidroxipirimidina se proporciona el alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) en la etapa a) mediante la reacción de al menos un hidróxido alcalino de fórmula (IV),



40 en la que M tiene el significado indicado en la fórmula (I), con un alcohol de fórmula (V),



45 en la que R^1 tiene el significado mencionado en la fórmula (I), o bien en sustancia pura o bien en forma de una mezcla, con destilación de agua y alcohol de fórmula (V), hasta que el residuo de destilación presenta un contenido de hidróxido alcalino de fórmula (IV) de como máximo 1000 mg/kg, preferiblemente de como máximo 300 mg/kg, con respecto al peso total de la mezcla.

50 A ese respecto, el alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) puede producirse a partir de una mezcla del alcohol correspondiente $\text{R}^1\text{-OH}$ y del hidróxido alcalino M-OH. Esto se consigue, por ejemplo, tanto mediante una azeotropización, por ejemplo, en un reactor por lotes, como mediante una destilación continua, por ejemplo, en un reactor tubular. Para el procedimiento para la producción de DHP es importante que el alcoholato de metal alcalino formado obtenga como máximo un contenido residual de hidróxido alcalino de 1000 mg/kg, preferiblemente de como máximo 300 mg/kg, dado que contenidos mayores tienen un efecto negativo sobre la calidad de la DHP. El alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) puede proporcionarse directamente tras su producción en la etapa a) o también producirse previamente en el tiempo y entonces almacenarse. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, por ejemplo, una disolución de n-butanolato de sodio en butanol con un contenido de n-butanolato de sodio de al menos el 25% en peso a temperaturas por debajo 60°C se solidifica para dar una masa fundida y no es estable con respecto al oxígeno del aire. Por tanto, para la reacción para dar DHP, el alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) o bien se conserva

preferiblemente con exclusión de oxígeno, por ejemplo, bajo gas protector, o bien se hace reaccionar directamente para dar DHP.

La calidad del alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) con respecto a el contenido residual de hidróxido de sodio se verifica indirectamente por medio de la determinación de agua según Karl-Fischer. Para ello se disuelve en primer lugar una muestra extraída del alcoholato de metal alcalino de fórmula (I), por ejemplo, de n-butanolato de sodio en forma de su masa fundida, en ácido orgánico, anhidro, preferiblemente ácido acético, generándose la sal de sodio correspondiente del ácido, por ejemplo, acetato de sodio, y agua, y determinándose el agua a través del método de Karl-Fischer.

En el éster del ácido malónico de fórmula (II), el resto R^2 representa alquilo C_1 a C_4 , preferiblemente metilo o etilo.

Todos los reactivos y eductos pueden usarse tanto en forma altamente pura como como productos técnicos.

En el procedimiento según la invención, la reacción de éster del ácido malónico de fórmula (II) con el derivado de ácido fórmico de fórmula (III) en presencia del alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) en la etapa b) tiene lugar a una temperatura de desde 50 hasta 110°C, preferiblemente desde 60 hasta 80°C.

En esta etapa b), el alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) se encuentra habitualmente en forma de una suspensión, de una masa fundida o como disolución, preferiblemente con el alcohol correspondiente de fórmula (V) como disolvente.

Preferiblemente, la reacción de éster del ácido malónico de fórmula (II) y derivado de ácido fórmico de fórmula (III) en presencia del alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) tiene lugar de tal manera que se dispone previamente alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) y se añaden éster del ácido malónico de fórmula (II) y derivado de ácido fórmico de fórmula (III) al alcoholato de metal alcalino de fórmula (I).

Habitualmente, el derivado de ácido fórmico de fórmula (III) puede añadirse o bien solo o bien al mismo tiempo con todo el o una cantidad parcial del éster del ácido malónico de fórmula (II), por porciones o de manera continua al alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) y dado el caso toda la o la cantidad parcial restante del derivado de ácido fórmico de fórmula (III). A ese respecto es ventajoso dosificar de manera continua éster del ácido malónico de fórmula (II) y derivado de ácido fórmico de fórmula (III) como mezcla. A ese respecto, en el procedimiento según la invención se prefiere que en la etapa b) la reacción de éster del ácido malónico de fórmula (II) y derivado de ácido fórmico de fórmula (III) en presencia del alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) tenga lugar de tal manera que durante un momento arbitrario de la reacción la relación molar de la suma del derivado de ácido fórmico de fórmula (III) añadido hasta ese momento con respecto a la suma del éster de ácido malónico de fórmula (II) añadido hasta ese momento ascienda a al menos 2,05, preferiblemente al menos de 2,5 a 3,5.

Esta relación molar se consigue, por ejemplo, en una forma de realización porque toda la cantidad de derivado de ácido fórmico de fórmula (III) se añade al alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) antes de que el éster del ácido malónico de fórmula (II) se añada a esta mezcla que resulta de ello. Si, por ejemplo, se añaden 2,05 moles, o preferiblemente 2,5 moles, de derivado de ácido fórmico de fórmula (III) al alcoholato de metal alcalino de fórmula (I), antes de que se haya añadido cualquier cantidad de éster del ácido malónico de fórmula (II), a continuación pueden añadirse como máximo 1,0 moles de éster del ácido malónico de fórmula (II), para que al final de la adición, es decir en un momento arbitrario de la adición, la relación molar de la suma del derivado de ácido fórmico de fórmula (III) añadido hasta ese momento con respecto a la suma del éster de ácido malónico de fórmula (II) añadido hasta ese momento ascienda a al menos 2,05, o preferiblemente 2,5. Durante la adición de éster del ácido malónico de fórmula (II), la relación molar en cada momento anterior es mayor de 2,05, o preferiblemente 2,5. En otra forma de realización pueden añadirse, por ejemplo, en primer lugar 0,1 moles de derivado de ácido fórmico de fórmula (III) al alcoholato de metal alcalino de fórmula (I), antes de que se haya añadido cualquier cantidad de éster del ácido malónico de fórmula (II). Después pueden dosificarse simultáneamente, por ejemplo, derivado de ácido fórmico de fórmula (III) y éster del ácido malónico de fórmula (II) a la mezcla generada en la relación molar de 2,05, o preferiblemente de 2,5. También entonces, en un momento arbitrario de la adición, la relación molar de la suma del derivado de ácido fórmico de fórmula (III) añadido hasta ese momento con respecto a la suma del éster de ácido malónico de fórmula (II) añadido hasta ese momento asciende a al menos 2,05, preferiblemente al menos de 2,5 a 3,5. Formas de realización adicionales pueden consistir en la adición discontinua o continua de los dos reactantes al alcoholato de metal alcalino de fórmula (I), siempre que se respete la relación molar definida anteriormente en cualquier momento de la adición de al menos uno de los reactantes. A ese respecto, según la invención, la adición continua se define de tal manera que tenga lugar sin interrupción. La adición discontinua significa según la invención que la adición tiene lugar, por ejemplo, en varias porciones discretas, con interrupciones. A ese respecto, en la adición discontinua pueden estar contenidas tanto fases temporales de adición continua e igualmente fases temporales con adición discontinua.

La temperatura en la mezcla de reacción, que se encuentra en la etapa b), se mantiene convenientemente en el intervalo de desde 50 hasta 110°C, en particular desde 60 hasta 80°C. La reacción es débilmente exotérmica, de modo que dado el caso tiene que enfriarse, en cuanto se haya empezado con la adición de éster del ácido malónico de fórmula (II). Según las cantidades de sustancia utilizadas, la adición del éster del ácido malónico de fórmula (II) y dado

el caso del derivado de ácido fórmico de fórmula (III) puede llevar en general aproximadamente desde 10 hasta 120 minutos, preferiblemente desde 20 hasta 30 minutos. Tiempos de dosificación más largos son igualmente concebibles, pero además de una pérdida de tiempo no conllevan ninguna ventaja para el procedimiento. Más ventajosamente, la mezcla de reacción en la etapa b) tras la adición finalizada se sigue mezclado algo de tiempo, por ejemplo, desde 20 hasta 60 minutos, preferiblemente desde 30 hasta 40 minutos, a una temperatura de desde 50 hasta 110°C, preferiblemente desde 60 hasta 80°C. El mezclado puede tener lugar, por ejemplo, mecánicamente, preferiblemente con un agitador, o hidráulicamente, preferiblemente mediante recirculación por bombeo.

La mezcla de reacción que ha reaccionado de la etapa c), que contiene el producto DHP en forma de la sal de metal dialcalino con M^+ como catión, se convierte al producto DHP mediante la puesta en contacto con ácido. Preferiblemente, en la etapa d) tiene lugar la puesta en contacto de ácido inorgánico y agua con la mezcla de reacción de la etapa c), que es suficiente para llevar la mezcla hasta un valor de pH de desde 2 hasta 5, preferiblemente de pH 3 a 4.

A ese respecto, la puesta en contacto puede tener lugar, por ejemplo, mediante mezclado, teniendo lugar el mezclado preferiblemente de manera mecánica, de manera especialmente preferible con un agitador, o hidráulicamente, de manera especialmente preferible mediante recirculación por bombeo. A ese respecto, la puesta en contacto de ácido inorgánico y agua para dar la mezcla de la etapa c) en la etapa d) puede tener lugar de manera discontinua o continua. Mediante el mezclado de ácido inorgánico y agua con la mezcla de reacción de la etapa c) se consigue un ajuste homogéneo del valor de pH dentro de la mezcla de reacción generada a partir de los mismos. La hidrólisis conseguida de ese modo de la sal de metal dialcalino de la DHP puede realizarse en el mismo reactor, en el que tuvo lugar previamente la reacción de condensación. A este respecto, en primer lugar, puede verse agua a la mezcla de reacción y entonces ajustarse con ácido acuoso el pH a de 3 a 4. Sin embargo, este modo de proceder tiene dado el caso efectos negativos sobre la calidad y la capacidad de filtrado del producto. En una forma de realización preferida de la etapa d) se dispone previamente agua, entonces se añade en primer lugar la mezcla de reacción de la etapa c) y a continuación ácido, dado el caso disuelto en agua, hasta que se haya alcanzado el valor de pH necesario de la mezcla que resulta de ello. En una forma de realización preferida adicional de la etapa d) se dispone previamente la mezcla de reacción de la etapa c), entonces se añade en primer lugar agua y a continuación ácido, dado el caso disuelto en agua, hasta que se haya alcanzado el valor de pH necesario de la mezcla que resulta de ello. En una forma de realización especialmente preferida de la etapa d) se dispone previamente agua y entonces se añade en paralelo con mezclado la mezcla de reacción de la etapa c) y ácido, dado el caso disuelto en agua, de tal manera que a ese respecto se mantiene el pH a de 2 a 5, preferiblemente a pH 3 a 4. Como ácido se utiliza habitualmente un ácido inorgánico, preferiblemente cloruro de hidrógeno, de manera especialmente preferible ácido clorhídrico acuoso, en la etapa c).

La mezcla de reacción obtenida en la etapa d) contiene como sólido DHP precipitada, que está suspendida en dos fases líquidas. En la etapa e) del procedimiento según la invención tiene lugar la separación de la mezcla de reacción obtenida de la etapa d), obteniéndose 4,6-dihidroxipirimidina como sólido y un filtrado bifásico, conteniendo una fase al menos mayoritariamente el alcohol de fórmula (V). La segunda fase líquida contiene mayoritariamente agua.

Esta separación tiene lugar habitualmente mediante filtración o centrifugación. La DHP aislada se lava habitualmente con agua y se seca convenientemente a temperatura elevada, por ejemplo, de desde 50 hasta 90°C, y a presión reducida, por ejemplo, de desde 2 hasta 20 KPa. Con el procedimiento según la invención se obtiene el producto de reacción en una pureza de al menos el 98% en peso con rendimientos, que superan habitualmente el 90% de la teoría.

El procedimiento según la invención tiene, además del alto rendimiento conseguido y la alta pureza química de la DHP producida a través del mismo, la ventaja sustancial de que el filtrado bifásico que queda en la etapa e) tras la separación de la 4,6-dihidroxipirimidina puede separarse en una fase acuosa y una orgánica, que contiene al menos mayoritariamente el alcohol de fórmula (V). Después se destila preferiblemente la fase orgánica una vez sin fraccionamiento, quedando como residuo sales y otras impurezas orgánicas sólidas. El destilado presenta entonces habitualmente un porcentaje de alcohol de fórmula (V) de desde el 80 hasta el 99% en peso, lo que puede comprobarse por medio de cromatografía de gases. El destilado puede usarse entonces preferiblemente como alcohol de fórmula (V) para la producción del alcoholato de metal alcalino de fórmula (I), que puede utilizarse a continuación en una etapa adicional b) para la producción de DHP según el procedimiento según la invención. Después se consigue un procedimiento sustancialmente más eficiente, en el que puede recuperarse mayoritariamente la fase líquida orgánica que se genera durante la separación del producto de reacción y utilizarse en una reacción posterior del mismo tipo. El producto DHP se necesita debido a sus múltiples aplicaciones a escala de kilotoneladas. Mediante el procedimiento según la invención se reduce de ese modo una cantidad sustancial de sustancias residuales, que de lo contrario tienen que desecharse de manera costosa y con emisiones de CO_2 , por ejemplo, mediante combustión. La calidad del producto DHP producido con el procedimiento según la invención no se ve influida de manera desventajosa sorprendentemente por este reciclado.

Por consiguiente, un objeto adicional de la invención es el uso de los alcoholes de fórmula (V) y/o de sus alcoholatos de metales alcalinos de fórmula (I) para la producción de 4,6-dihidroxipirimidina.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Producción de n-butanolato de sodio (según la invención)

5 En un recipiente rectificado de manera plana de 1 l, que se dotó de una columna con al menos 10 suelos teóricos y por encima de la columna de un separador de agua, se dispusieron previamente 80 g de lejía de sosa al 50% (1,00 moles) y 800 g de n-butanol (10,79 moles). La mezcla se calentó hasta el punto de ebullición (aproximadamente 90°C) a 200 mbar y se sometió a azeotropización hasta que ya no se separaba nada de agua. A continuación, se concentró de manera destilativa adicionalmente la mezcla hasta que se alcanzó la temperatura en el sumidero a 200 mbar de desde 104 hasta 105°C. La masa fundida de n-butanolato de sodio formada se solidifica a por debajo de 60°C

10 y no es estable con respecto al oxígeno del aire. Para la reacción para dar DHP o bien se conservó bajo exclusión de oxígeno estricta o bien se hizo reaccionar directamente de manera adicional para dar DHP. El n-butanolato de sodio así producido presentaba un contenido de n-butanolato de sodio del 33% en peso y un contenido residual de hidróxido de sodio de menos de 1000 mg/kg.

15 Ejemplo 2 - Producción de n-butanolato de sodio (según la invención)

Se repitió el ejemplo 1 con una fase líquida orgánica de una producción previa de DHP como sustitución para n-butanol puro, obteniéndose la fase orgánica tras la separación de la fase acuosa tras una destilación sin fraccionamiento. La fase líquida orgánica presentaba un contenido de n-butanol del 85,6% en peso. La masa fundida de n-butanolato de sodio así producida presentaba un contenido de n-butanolato de sodio del 33% en peso y un contenido residual de hidróxido de sodio de menos de 1000 mg/kg. Los componentes extraños en el n-butanol reciclado, principalmente metanol del éster dimetilico del ácido malónico, se eliminaron de la columna con el agua separada durante la destilación azeotrópica por encima de la cabeza.

20

25 Ejemplo 3 - Producción de 4,6-dihidroxi pirimidina con formamida (según la invención)

En un recipiente rectificado de manera plana de 1 l se dispusieron previamente 450 g de n-butanolato de sodio (contenido del 33% en peso; 1,55 moles) en butanol y se atemperaron hasta 70°C. A continuación, se dosificaron 1,18 moles de formamida y 0,40 moles de malonato de dimetilo como mezcla a lo largo de 60 min. Tras la finalización de la dosificación se siguió agitando la mezcla de reacción 30 min y se enfrió hasta 30°C.

30

En un segundo recipiente rectificado de manera plana de 1 l se dispusieron previamente 250 g de agua desalinizada. La suspensión de reacción del primer reactor se dosificó entonces en paralelo con ácido clorhídrico acuoso (al 30% en peso) al segundo reactor, de modo que el pH se encontraba a 3-4 y la temperatura permanecía por debajo de 30°C.

35 La suspensión de producto acuosa se siguió agitando 60 min a menos 30°C y se succionó. El producto se lavó posteriormente tres veces con en cada caso 50 g de agua desalinizada y se secó a 70°C y aproximadamente 100 mbar. El rendimiento de DHP ascendió a 41,7 g, correspondientemente al 92,5% de la teoría. El contenido se encontraba al 99,5% en peso (determinación de contenido absoluta a través de HPLC con patrón externo).

40 La lejía madre de la filtración de DHP se separó en fases y la fase orgánica se transfirió térmicamente una vez sin columna, para separar las sales e impurezas orgánicas sólidas. El butanol así recuperado se usó de manera análoga al ejemplo 1 a continuación de nuevo para la producción de n-butanolato de sodio sin desventajas con respecto a un n-butanol que puede obtenerse comercialmente (véase el ejemplo 2).

REIVINDICACIONES

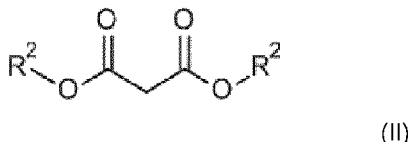
1. Procedimiento para la producción de 4,6-dihidroxipirimidina que comprende al menos las etapas de

a) proporcionar un alcoholato de metal alcalino de fórmula (I),



en la que R^1 representa n-butilo, isobutilo y sec-butilo y M representa sodio y potasio,

b) hacer reaccionar éster del ácido malónico de fórmula (II),



en la que R^2 representa alquilo C_1 a C_4 ,

con un derivado de ácido fórmico de fórmula (III),



en la que el resto R^3 representa O, HN o NH^+X^- , representando X^- el anión de un ácido, preferiblemente cloruro o acetato,

en presencia del alcoholato de metal alcalino de fórmula (I),

proporcionándose el alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) en la etapa a) mediante la reacción de al menos un hidróxido alcalino de fórmula (IV),



en la que M tiene el significado indicado en la fórmula (I),

con un alcohol de fórmula (V),



en la que R^1 tiene el significado mencionado en la fórmula (I), o bien en sustancia pura o bien en forma de una mezcla,

con destilación de agua y alcohol de fórmula (V), hasta que el residuo de destilación presenta un contenido de hidróxido alcalino de fórmula (IV) de como máximo 1000 mg/kg, preferiblemente de como máximo 300 mg/kg, con respecto al peso total de la mezcla.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, teniendo lugar la reacción de éster del ácido malónico de fórmula (II) y derivado de ácido fórmico de fórmula (III) en presencia del alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) en la etapa b) a una temperatura de desde 50 hasta 110°C, preferiblemente desde 60 hasta 80°C.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, encontrándose en la etapa b) el alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) en forma de una suspensión, de una masa fundida o como disolución, preferiblemente con el alcohol correspondiente de fórmula (V) como disolvente.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, teniendo lugar en la etapa b) la reacción de éster del ácido malónico de fórmula (II) y derivado de ácido fórmico de fórmula (III) en presencia del alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) de tal manera que se añaden éster del ácido malónico de fórmula (II) y derivado de ácido fórmico de fórmula (III) al alcoholato de metal alcalino de fórmula (I), ascendiendo durante un momento arbitrario de la adición la relación molar de la suma del derivado de ácido fórmico de fórmula (III) añadido hasta ese momento con respecto a la suma

del éster de ácido malónico de fórmula (II) añadido hasta ese momento a al menos 2,05, preferiblemente al menos de 2,5 a 3,5.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, haciéndose reaccionar en una etapa

c) la mezcla que resulta en la etapa b) a una temperatura de desde 50 hasta 110°C, preferiblemente desde 60 hasta 80°C.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende la etapa de

d) poner en contacto ácido inorgánico y agua con la mezcla de reacción de la etapa c) en una cantidad, que es suficiente para llevar la mezcla hasta un valor de pH de desde 2 hasta 5, preferiblemente de pH 3 a 4.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la etapa de

e) separar la mezcla de reacción obtenida de la etapa d), obteniéndose 4,6-dihidroxipirimidina como sólido y un filtrado bifásico, conteniendo una fase al menos mayoritariamente el alcohol de fórmula (V).

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, en el que se separa el filtrado bifásico obtenido según la etapa e) y se destila la fase que contiene al menos mayoritariamente el alcohol de fórmula (V) obtenida a ese respecto y se utiliza de nuevo para la producción del alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) según la reivindicación 1.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, teniendo lugar en la etapa b) la reacción mediante la adición de éster del ácido malónico de fórmula (II) y derivado de ácido fórmico de fórmula (III) al alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) de manera discontinua o continua.

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, representando en el alcoholato de metal alcalino de fórmula (I) producido en la etapa a) el resto R¹ n-butilo y el resto M sodio o potasio.

11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el derivado de ácido fórmico de fórmula (III) es una sal de formamidinio seleccionada de acetato de formamidinio o clorhidrato de formamidinio.

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, teniendo lugar la puesta en contacto de ácido inorgánico y agua con la mezcla de la etapa c) en la etapa d) de manera discontinua o continua.

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** como éster del ácido malónico de fórmula (II) se usa el éster dimetílico, dietílico o di-n-butílico de ácido malónico.

14. Uso de los alcoholatos de metales alcalinos de fórmula (I) para la producción de 4,6-dihidroxipirimidina.