

30 NOV. 1974

432479

P.- 58.368

HA Patente  
OZ 73 114  
Dr. Ig/Ro

Int. Cl.:	C07C
-----------	------

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DYNAMIT NOBEL AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en 521 Troisdorf, Bez. Köln, República Federal  
Alemana.

por: " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES  
DIALCOHILICOS DE ACIDO MALONICO "  
(Clase Internacional C07c)

16.9.74

El presente invento tiene como objeto un procedimiento para la preparación de ésteres dialcohólicos de ácido malónico por reacción de ésteres alcohólicos de ácido halogenoacético con monóxido de carbono y alcoholes en presencia de metal-carbonilos y de compuestos básicos.

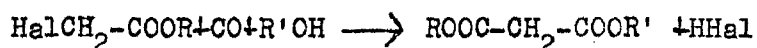
Es sabido preparar ésteres dialcohólicos de ácido malónico por reacción de ácido monocloroacético con un cianuro de metal alcalino para formar ácido cianacético, saponificación del nitrilo y subsiguiente esterificación para formar el diéster (Ullmann (1960), volumen 12, página 192). En este procedimiento es insatisfactoria la sucesión de reacciones pasando por varias etapas. Además, se pueden obtener ésteres dialcohólicos de ácido malónico partiendo de ésteres de ácido cloroacético con cantidades estequiométricas de la sal de sodio del cobalto-tetracarbonilhidrógeno, con retirada de NaCl y formación de un producto intermedio, y por la carbonilación y la descomposición subsiguientes de éste (R. F. Heck y D. S. Breslow, J. Am. Chem. Soc., 85, 2779-82 (1963)). No obstante, este procedimiento proporciona malos rendimientos.

Se ha encontrado ahora que se pueden preparar ésteres dialcohólicos de ácido malónico de manera sencilla por carbonilación de ésteres alcohólicos de ácidos halogenoacéticos a presiones entre 0,5 y 150 atmósferas en presencia de cantidades catalíticas de metal-carbonilos y alcoholes, es-

tando presentes agentes básicos.

Objeto del invento es por lo tanto un procedimiento para la preparación de ésteres dialcohólicos de ácido malónico por reacción de ésteres alcohólicos de ácidos halogenoacéticos con monóxido de carbono y alcohol, el cual está  
5 caracterizado porque la reacción de los ésteres de ácidos halogenoacéticos con monóxido de carbono y alcohol se lleva a cabo en presencia de agentes básicos y de cantidades catalíticas de metalcarbónilos.

La reacción se efectúa de acuerdo con la ecuación:



En la ecuación de reacción, R y R' significan grupos alcohilo primarios, secundarios o terciarios con 1 a 8  
15 átomos de carbono, pudiendo R y R' ser iguales o diferentes de los radicales o grupos mencionados, y significando Hal cloro, bromo o yodo. El halogenuro de hidrógeno formado es fijado por el agente básico.

De acuerdo con el presente invento se hacen accesibles ésteres de ácido malónico de una manera muy simplificada y rentable en un procedimiento de una sola etapa. Además de  
20 ello, los ésteres mixtos de ácido malónico, sólo difícilmente accesibles de otra manera, pueden ser preparados así con facilidad. Por ejemplo, en el caso de reacción de éster metílico  
25

de ácido cloroacético con CO en presencia de cobalto-carbonilos: y  $K_2CO_3$  en etanol se obtiene éster metílico y etílico de ácido malónico con buen rendimiento.

5 La reacción se lleva a cabo en el caso general con buen mezclado a fondo de los participantes en la reacción y de las sustancias auxiliares en solución o suspensión de los mismos.

10 La reacción se puede llevar a cabo de manera diferente. La totalidad del agente básico necesario para la reacción puede ser dispuesta previamente en estado disuelto o suspendido juntamente con el metal carbonilo, y se pueden añadir dosificadamente los ésteres de ácidos halogenoacéticos. No obstante, los ésteres de ácidos halogenoacéticos y el agente básico pueden también ser añadidos dosificadamente a la  
15 solución del metal-carbonilo. Finalmente, los ésteres de ácidos halogenoacéticos pueden ser dispuestos previamente junto con la solución del metal-carbonilo y el agente básico puede ser añadido dosificadamente en estado disuelto o suspendido en el alcohol implicado.

20 La cantidad del agente básico debe ascender por lo menos a 1 mol de un agente básico monoácido o 0,5 moles de un agente básico diácido por cada mol de éster de ácido halogenoacético. El agente básico puede también ser utilizado en exceso. Como agente básico pueden utilizarse los compuestos  
25 en cuya presencia, en las condiciones de reacción estableci-

das, no se desarrolla la reacción ulterior con ésteres de ácido halogenoacético del éster de ácido malónico formado.

5           Agentes básicos apropiados son sales con reacción básica de los metales alcalinos o alcalino-térreos tales como carbonatos, bicarbonatos, acetatos, fosfatos secundarios y terciarios, óxidos de los metales alcalino-térreos tales como MgO y CaO, así como aminas terciarias tales como trietilamina.

10           Alcoholes apropiados son los primarios, secundarios o terciarios con 1 a 8 átomos de carbono, que eventualmente pueden estar sustituidos, por ejemplo, con grupos alcohilo de 1 a 3 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, ter.-butanol, n-butanol, 2-etilhexanol.

15           La reacción de los mencionados participantes en la reacción se lleva a cabo en el margen de temperaturas de 10°C a 200°C, preferiblemente entre 20°C y 150°C. El tiempo de reacción, dependiendo de la temperatura seleccionada y de la presión escogida y del mezclado a fondo, se encuentra entre 1 y 6 horas.

20           La reacción del éster de ácido halogenoacético tiene lugar ya con baja presión de CO, por ejemplo de 0,5 atmósferas. Convenientemente se trabaja a presiones más elevadas, dentro del margen hasta de 150 atmósferas, con el fin de  
25           lograr un rendimiento de espacio/tiempo más alto. Preferible-

mente, se trabaja a presiones entre 5 y 80 atmósferas.

Entre el grupo de los metal-carbonilos se utilizan, en calidad de catalizadores, carbonilos del cobalto y del hierro preferidos. Los catalizadores pueden ser empleados en forma de sustancia o también en disolventes apropiados.

Disolventes apropiados para ello son, entre otros, éteres alifáticos o cíclicos, tales como dietiléter, dipropiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, alcoholes con 1 a 8 átomos de carbono, cetonas tales como acetona o metil-etil-cetona, ésteres tales como ésteres de ácido acético con alcoholes inferiores, especialmente con alcoholes de 1 a 3 átomos de carbono.

El metal-carbonilo es empleado convenientemente en forma de una solución, que es formada por carbonilación de un compuesto metálico, por ejemplo de carbonato de cobalto, en uno de los disolventes mencionados, en las condiciones de carbonilación usuales.

La proporción en moles de metal-carbonilo a éster de ácido halogenoacético puede encontrarse entre 1:2 y 1:500, preferiblemente entre 1:5 y 1:100.

Sustancias de partida para los ésteres dialcohólicos de ácido malónico son ésteres alcohólicos de ácido monohalogenoacético, tales como ésteres de los ácidos cloroacético, bromoacético o yodoacético. Se prefieren los ésteres de ácido cloroacético a causa de su buena accesibilidad.

La dosificación del CO y eventualmente la del agente básico se efectúan durante un intervalo de tiempo de 1 a 6 horas. En lugar de CO puro puede utilizarse también un CO diluido con gas inerte, por ejemplo gas de agua.

5 Los ésteres de ácido malónico preparados de acuerdo con el procedimiento del invento son, tal como es sabido, valiosos productos intermedios químicos, por ejemplo, para la preparación de productos farmacéuticos.

10 Ejemplo 1.

30 g de  $\text{Co}_2$  ( $\text{CO}$ )<sub>8</sub> y 80 g (2 moles) de MgO son calentados a 55°C a una presión de 5 atmósferas en un autoclave de elevación de 2 litros conjuntamente con 400 ml de etanol. Durante 3 horas se añaden dosificadamente 245 g (2 moles) de éster etílico de ácido cloroacético en 200 ml de etanol, reponiéndose hasta una presión de 5 atmósferas cada media hora el CO que haya reaccionado. Se mantiene durante 2 horas más a 55°C. Una vez terminada la reacción se mezcla con agua, se acidifica con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y se extrae con éter. Por 20 destilación se obtienen 23 g de éster etílico de ácido cloroacético y 181 g de éster dietílico de ácido malónico (62,5% de rendimiento).

Ejemplo 2

25 En las condiciones que se indican en el Ejemplo 1,

pero utilizando 400 ml de metanol y 160 g (1,15 moles) de  $K_2CO_3$  así como a una presión de 50 atmósferas de  $CO$ , se añaden dosificadamente, en el transcurso de  $3\frac{1}{2}$  horas, 216 g (2 moles) de éster metílico de ácido cloroacético en 200 ml de  $CH_3OH$ . Después de la reacción, la mezcla de reacción es filtrada con succión de la sal precipitada y es destilada. Además de 16,6 g de éster metílico de ácido cloroacético se obtienen 238 g de éster dimetílico de ácido malónico (97,5% de rendimiento).

#### Ejemplo 3.

Análogamente al Ejemplo 2, pero utilizando 60 g (1,1 moles) de  $CaO$  como agente básico, se obtienen después de la reacción, además de 32 g de éster metílico de ácido cloroacético, 154 g de éster dimetílico de ácido malónico (68,5% de rendimiento).

#### Ejemplo 4.

Análogamente al Ejemplo 2, pero utilizando 108 g (1 mol) de éster metílico de ácido cloroacético, 10 g de  $Co_2(CO)_8$  y 180 g (1,1 moles) de  $Na_2HPO_4$  en calidad de agente básico en metanol, se aíslan después de la reacción, además de 1 g de éster metílico de ácido cloroacético, 60,5 g de éster dimetílico de ácido malónico (rendimiento 49%).

Ejemplo 5.

5 Análogamente al Ejemplo 4, pero con 82 g (0,5 moles) de  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  como agente básico, se aislan después de la reacción, además de 1,5 g de éster metílico de ácido cloroacético, 98,5 g de éster dimetílico de ácido malónico (rendimiento 76%).

Ejemplo 6.

10 Análogamente al Ejemplo 4, pero con 112 g de trietilamina en calidad de agente básico, se aislan después de la reacción, además de 8 g de éster metílico de ácido cloroacético, 81,5 g de éster dimetílico de ácido malónico (rendimiento 67%).

15

Ejemplo 7.

Análogamente al Ejemplo 2, se emplean 340 g (1,65 moles) de éster 2-etilhexílico de ácido cloroacético, 130 g (0,93 moles) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 700 ml de 2-etil-hexanol y 20 25 g de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ . Se aislan 347 g de éster di(2-etilhexílico) de ácido malónico (rendimiento 66%).

Ejemplo 8.

25 Análogamente al Ejemplo 2, pero utilizando 700 ml de etanol, en lugar de metanol, se aislan después del tra-

tamiento 80 g de éster metílico de ácido cloroacético, 106 g de éster metílico y etílico de ácido malónico y 105 g de éster dietílico de ácido malónico.

Ejemplo 9.

5

Análogamente al Ejemplo 2, pero utilizando 216 g de éster metílico de ácido cloroacético, 20 g de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  y 60 g de CaO en calidad de agente básico en metanol, se obtienen después de la reacción, además de 33 g de éster metílico de ácido cloroacético (15%), 131 g de éster dime-  
10 tílico de ácido malónico (rendimiento 59,5%).

Ejemplo 10.

Análogamente al Ejemplo 2, pero utilizando 5 g  
15 de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  y a  $100^\circ\text{C}$  como temperatura de reacción, se aislan después de la reacción, además de 38 g de éster metílico de ácido cloroacético, 180 g de éster dimetílico de ácido malónico (83,5 % de rendimiento).

Ejemplo 11.

20

Análogamente al Ejemplo 2, pero utilizando 83,5 g de éster etílico de ácido bromoacético, 8 g de  $\text{Ca}_2(\text{CO})_8$  y 80 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en calidad de agente básico en etanol, se obtienen 57 g de éster dietílico de ácido malónico (rendimien-  
25 to 71 %).

Ejemplo 12.

Análogamente al Ejemplo 2, pero utilizando 250 g de éster etílico de ácido cloroacético, 10 g de  $\text{Co}_2 (\text{CO})_8$  y 106 g de  $\text{Na}_2 \text{CO}_3$  en calidad de agente básico, se obtienen después de la reacción, además de 141 g de éster etílico de ácido cloroacético (56 %), 90 g de éster dietílico de ácido malónico (rendimiento 65 %).

10 Ejemplo 13.

108 g (1 mol) de éster metílico de ácido cloroacético son carbonilados en las condiciones que se indican en el Ejemplo 2. En lugar de CO puro se utiliza una mezcla 1.1 de  $\text{CO}:\text{H}_2$  a 70 atmósferas. La destilación proporciona 11,8 g de éster metílico de ácido cloroacético y 108,2 g de éster dimetílico de ácido malónico (rendimiento 91 %).

Ejemplo 14.

250 ml de etanol, 76 g (0,55 moles) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 7,5 g de carbonato de cobalto básico, 1 g de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 0,5 g de  $\text{Co}(\text{OH})_2$  y 0,5 g de  $\text{Co}_2 (\text{CO})_8$  son hechos reaccionar a  $130^\circ \text{C}$  y 100 atmósferas de presión en frío durante una hora en un autoclave de elevación de 2 litros. Luego se añaden dosificadamente durante 4 horas 250 ml de etanol. Después del tratamiento se obtienen 82 g de éster dietílico

de ácido malónico (rendimiento 51,2 %) además de éster etílico de ácido hidroxiaacético.

Ejemplo 15.

5                    En el autoclave de elevación de 2 litros se disponen previamente 76 g (0,55 moles) de  $K_2CO_3$ , 300 ml de metanol y 5 ml de  $Fe(CO)_5$ . A 60° C y a 48 atmósferas se añaden dosificadamente en el transcurso de 5 horas 108 g (1 mol) de éster metílico de ácido cloroacético y 200 ml  
10 de metanol. La mezcla de reacción es mezclada con  $H_2O$ , es acidificada con  $H_2SO_4$  y extraída con éter. Se obtienen 44,2 g de éster metílico de ácido cloroacético y 12 g de éster dimetílico de ácido malónico (rendimiento 15,5 %).

Ejemplo 16.

15                    150 ml de una solución al 10 % de  $Co_2(CO)_8$  en éster metílico de ácido acético son dispuestos previamente en un matraz de fondo redondo junto con 150 ml de metanol. Luego se hace pasar a su través CO con una sobrepresión de 600 mm de Hg con agitación durante 30 minutos y  
20 se calienta a 55° C. En el espacio de 3 horas se añaden gota a gota 108 g (1 mol) de éster metílico de ácido cloroacético y 40 g de  $MgO$  (1 mol) en porciones, con constante paso de CO a su través. A continuación se sigue agitando durante  
25 te 2 horas más hasta que ya no se efectúa ninguna absorción

de CO. Después de ello, la mezcla de reacción es mezclada con agua, acidificada con ácido sulfúrico y extraída con éter. Después de haber eliminado el éter se aislan 46 g de éster dimetílico de ácido malónico (rendimiento 36%) y 4,5 g de éster metílico de ácido cloroacético.

#### Ejemplo 17.

En las condiciones mencionadas en el Ejemplo 9, pero utilizando 10 g de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , disueltos en 150 ml de metanol, se emplean 70 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,5 moles) como agente básico, y se hacen reaccionar con CO 108 g (1 mol) de éster metílico de ácido cloroacético. La mezcla de reacción se separa de la sal precipitada y luego se aislan por destilación primero el metanol y finalmente el producto. Se recuperan 44,5 g de éster metílico de ácido cloroacético y 46 g de éster dimetílico de ácido malónico (59,2% de rendimiento).

#### Ejemplo 18.

En las condiciones que se mencionan en el Ejemplo 9, pero utilizando 50 ml de una solución al 20% de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en tetrahidrofurano, 60 g (0,6 moles) de  $\text{CaCO}_3$  en calidad de agente básico y 350 ml de metanol en calidad de disolvente, se hacen reaccionar con monóxido de carbono 108 g (1 mol) de éster metílico de ácido cloroacético.

Se aislan 67 g de éster metílico de ácido cloroacético y 5 g de éster dimetílico de ácido malónico.

Ejemplo 19.

5 Análogamente al Ejemplo 9, pero utilizando 10 g de  $\text{Co}_2$  ( $\text{CO}$ )<sub>8</sub> y 84 g (1 mol) de  $\text{NaHCO}_3$ , se obtienen después del tratamiento 89,9% de éster metílico de ácido cloroacético y 8% de éster dimetílico de ácido malónico.

Ejemplo 20.

10 Análogamente al Ejemplo 9, pero utilizando 10 g de  $\text{Co}_2$  ( $\text{CO}$ )<sub>8</sub> y 164 g (2 moles) de acetato de sodio, se obtiene después del tratamiento una fracción de 88,5 g, que según el cromatograma gaseoso contiene 62,3 % de éster metílico de ácido cloroacético y 18,8 % de éster dimetílico de ácido malónico.

Ejemplo 21.

20 122,5 g (1 mol) de éster etílico de ácido cloroacético son carbonilados durante 6 horas utilizando 10 g de  $\text{Co}_2$  ( $\text{CO}$ )<sub>8</sub>, 76 g (0,55 moles) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y 400 ml de ter.-butanol en un autoclave de elevación de 2 litros a 70°C y 60 atmósferas de Co. La mezcla de reacción es mezclada con  $\text{H}_2\text{O}$ , acidificada con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y extraída con éter. La destilación proporciona, además de 6,8 g de éster etílico de ácido

25

cloroacético, 11,4 g de éster dietílico de ácido malónico (rendimiento 7,5%), 114 g de éster etílico y ter.-butílico de ácido malónico (rendimiento 64%) y vestigios de éster di-ter.-butílico de ácido malónico.

5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 1 de Diciembre de 1.973, con el número P 23 59 963.5, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

#### REIVINDICACIONES

15

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Procedimiento para la preparación de ésteres dialcohólicos de ácido malónico por reacción de ésteres alcohólicos de ácidos halogenoacéticos con monóxido de carbono y alcohol, caracterizado porque la reacción de los ésteres de ácidos halogenoacéticos con monóxido de carbono y alcohol se lleva a cabo en presencia de agentes básicos y

25

de cantidades catalíticas de metal-carbonilos.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en calidad de metal-carbonilo se emplea un cobalto-carbonilo y/o un hierro-carbonilo.

5 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque en calidad de metal-carbonilo se utiliza cobalto-octacarbonilo.

10 4ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque en calidad de metal-carbonilo se utiliza un cobalto-carbonilo, que se obtiene por carbonilación de una sal de cobalto en un disolvente del grupo de los alcoholes, éteres, cetonas o ésteres.

15 5ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque se utilizan el metal-carbonilo y el éster de ácido halogenoacético en la proporción molar de 1:2 hasta 1:500, preferiblemente de 1:5 a 1:100.

20 6ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque en calidad de agente básico se utilizan los compuestos en cuya presencia, en las condiciones de reacción establecidas, no se desarrolla la reacción ulterior del éster de ácido malónico formado con ésteres de ácidos halogenoacéticos.

25 7ª.- Procedimiento según una cualquiera de las

reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque en calidad de agente básico se utilizan sales con reacción básica de los metales alcalinos o alcalino-térreos tales como carbonatos, bicarbonatos, acetatos, fosfatos secundarios y terciarios, óxidos de los metales alcalino-térreos tales como MgO o CaO, así como aminas terciarias.

8ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 7ª, caracterizado porque en calidad de alcohol se utiliza un alcohol primario, secundario o terciario de C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, que eventualmente puede estar sustituido.

9ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en el margen de temperaturas de 10 a 200°C, preferiblemente de 20 a 150°C.

10ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 9ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con una presión de monóxido de carbono de 0,5 a 150 atmósferas.

11ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 10ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con un óxido de carbono diluido con gas inerte.

12ª.- Procedimiento para la preparación de ésteres dialcohólicos de ácido malónico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, **30 NOV. 1974**

P. A.

Oscar de Elzaburu  
Por Poderes



16.9.74  
MTR.