



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-004605- -00002-0000

Fecha: 2012-10-25 17:09:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 43

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

- ☐ Error material
- ☒ Modificación a una Solicitud en trámite
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	4-26 Ikenohata 1-chome,Taito-ku,	Tokyo 110-0008
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 12.004.605

Aparece

Debe ser

Modificación:**Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 12 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.**

Presento nuevo capítulo descriptivo, el cual solicito que sea tenido en cuenta al realizar del examen de patentabilidad

**Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****5. Anexos**

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación



Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>Luz Clemencia de Paez</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555



SCTVCBWPC15974\ID-228680

PROCESO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DE ACIDO
QUETOMALONICO O SUS HIDRATOS

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a un método para producir un compuesto de ácido quetomalónico tal como diéster de ácido quetomalónico o su hidrato mucho más eficiente que el del anterior, haciendo reaccionar un compuesto de ácido malónico tal como diéster de ácido malónico con un compuesto de ácido cloroso.

10 **Antecedentes de la Invención**

 Un diéster de ácido quetomalónico o su hidrato es un compuesto útil como materia prima en la producción de un derivado de éster de ácido pirazin-2-on-3-carboxílico por la reacción con diamina (ver, Documentos de Patente 1 a 4 y Documentos No
15 Relacionado Con Patente 1 a 2). Esta reacción se utiliza en la producción de una medicina o un producto químico agrícola, y similares, particularmente como un método para producir un derivado de quinoxalinona de la diamina aromática.

 Convencionalmente, como un método de síntesis del diéster de
20 ácido quetomalónico del diéster de ácido malónico, se reportaron los métodos directos y métodos indirectos. Sin embargo, ningunos de ellos han sido industrializados debido a la toxicidad o dificultad en la manipulación de los reactivos, y similares. Como un método de síntesis de diéster de ácido quetomalónico del diéster de ácido
25 malónico, se conoce, por ejemplo, un proceso para producir el diéster de ácido quetomalónico oxidando el diéster de ácido malónico con un oxidante tal como dióxido de selenio (por ejemplo, ver el Documento No Relacionado Con Patente 3 en donde el índice de rendimiento es del 32.3% del rendimiento teórico de acuerdo con
30 el dióxido del selenio usado), trióxido de dinitrógeno (por ejemplo,

ver el Documento No Relacionado Con Patente 4 en donde el índice de rendimiento es de 74 a 76%) y trióxido de cromo (por ejemplo, ver Documento No Relacionado Con Patente 6 en donde el índice de rendimiento es de 70%). Sin embargo, estos métodos tienen
5 problemas tal como toxicidad de reactivos, seguridad u operabilidad deficiente de reactivos, índice de rendimiento bajo, uso de un reactor especial, o uso de un metal transitorio.

Además, hay métodos conocidos para producir el diéster de ácido quetomalónico como sigue: un método para hacer reaccionar
10 un compuesto en el cual la porción activa del metileno de diéster de ácido malónico se sustituye con bromo, con nitrato de plata (por ejemplo, ver el Documento No Relacionado Con Patente 7), un método para hacer reaccionar un compuesto sustituido por el grupo
15 azo con dioxirano de dimetilo (por ejemplo, ver el Documento No Relacionado Con Patente 8), un método para hacer reaccionar un compuesto sustituido por el grupo metileno con ozono (por ejemplo, ver los Documentos No Relacionado Con Patente 5 y 9), un método para hacer reaccionar un compuesto sustituido por el grupo hidroxilo con un catalizador de metal noble (por ejemplo, ver el Documento
20 de Patente 5) y similares. Sin embargo, estos métodos tienen desventajas para usar el ácido tartrónico que es mucho más costoso que el diéster de ácido malónico, como materia prima, o la necesidad de una modificación previa de la porción de metileno activa del diéster de ácido malónico, o tiene problemas económicos
25 y operacionales. Además, estos procesos tienen problemas tal como el uso de reactivos costosos, uso de agentes de reacción especiales, uso de reactores especiales, uso de catalizadores costosos, o uso de metales transitorios.

LISTA DE CITAS

DOCUMENTOS DE PATENTE

Documento de Patente 1: Patente Norteamericana No. 6329389.

Documento de Patente 2: Patente Norteamericana No. 6348461.

5 Documento de Patente 3: Patente Norteamericana No. 4296114.

Documento de Patente 4: WO 2005/21547.

Documento de Patente 5: Solicitud de Patente Japonesa Pendiente (JP-A) No. 8-151346.

10 DOCUMENTOS NO RELACIONADOS CON PATENTE

Documento No Relacionado Con Patente 1: J. W. Clark-Lewis, y colaboradores, J. Chem. Soc., 1957, 430-439.

Documento No Relacionado Con Patente 2: Fumio Yoneda, y colaboradores, J. Chem. Soc. Perkin Transactions 1, 1987, 75-83.

15 Documento No Relacionado Con Patente 3: S. Astin y colaboradores, J. Chem. Soc., 1933, 391-394.

Documento No Relacionado Con Patente 4: A. W. Dox, Organic Syntheses, 4, 1925, 27-28.

20 Documento No Relacionado Con Patente 5: Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 3711 (2001).

Documento No Relacionado Con Patente 6: Liang Xian liu y colaboradores, Chinese Chemical Letters, 3, 1992, 585-588.

Documento No Relacionado Con Patente 7: Chem. Abstr. 123: 256144.

25 Documento No Relacionado Con Patente 8: Antonio Saba, Synthetic Communications, 24, 695-699 (1994).

Documento No Relacionado Con Patente 9: Lutz F., y colaboradores, Organic Syntheses, 71, 214-219 (1993).

Breve Descripción de la Invención

30 **Problemas a Solucionarse por la Invención**

El objeto de la presente invención es proporcionar un método nuevo para producir un compuesto de ácido quetomalónico tal como diéster de ácido quetomalónico, que resuelva las desventajas de las técnicas convencionales descritas anteriormente.

5 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir un compuesto de ácido quetomalónico tal como diéster de ácido quetomalónico, que no hace necesario un reactor especial o un agente de reacción, y es un método nuevo y simple que permite la industrialización bajo condiciones fáciles.

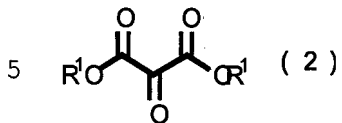
10 **Medios para Solucionar los Problemas**

Bajo las circunstancias anteriormente mencionadas, los presentes inventores realizaron investigaciones con seriedad con respecto a un método para producir un compuesto de ácido quetomalónico tal como diéster de ácido quetomalónico
15 eficientemente, y como resultados, encontraron que la porción del metileno de un derivado de ácido malónico es oxidada selectivamente haciendo reaccionar específicamente un compuesto de ácido malónico tal como diéster de ácido malónico con un compuesto de ácido cloroso por medio del cual se produce el
20 correspondiente grupo ceto, completando así la presente invención de acuerdo con estos resultados.

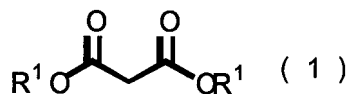
Específicamente, la presente invención se relaciona con un método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo haciendo reaccionar un compuesto de ácido
25 malónico tal como diéster de ácido malónico con uno o dos o más de los compuestos de ácido cloroso seleccionados de un ácido cloroso o una sal de ácido cloroso para oxidar el grupo metileno activo del compuesto de ácido malónico para producir un compuesto de ácido quetomalónico correspondiente o un hidrato del mismo.

30 Si el método de la presente invención es representado

utilizando fórmulas químicas, la presente invención se relaciona con un método para producir un compuesto de ácido quetomalónico representado por la siguiente fórmula general (2):



(en donde R¹ puede ser igual o diferente entre sí y representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo el cual puede sustituirse, un grupo alquilo cíclico el cual puede sustituirse, con un grupo
10 hidrocarburo aromático el cual puede sustituirse, o un grupo heterocíclico aromático el cual puede sustituirse, y los dos R¹ pueden unirse entre sí para formar una estructura cíclica como una molécula completa) o un hidrato del mismo, que es caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de ácido malónico representado
15 por la siguiente fórmula general (1):



(en donde R¹ es igual que según lo descrito anteriormente) o
20 una mezcla del mismo (más adelante, puede describirse simplemente como el "compuesto de materia prima")

con uno o dos o más compuestos de ácido cloroso seleccionados de un ácido cloroso o una sal de ácido cloroso para oxidar el compuesto de ácido malónico.

25 Además, la presente invención se relaciona con el método de producción mencionado anteriormente en donde la reacción se conduce en presencia de un ácido, particularmente un compuesto de ácido carboxílico.

Efectos de la Invención

30 De acuerdo con el método de la presente invención, se

proporciona un método para la producción industrial de un compuesto de ácido quetomalónico tal como diéster de ácido quetomalónico. De acuerdo con el método de la presente invención, un sitio de metileno activo de un compuesto de ácido malónico tal como diéster de ácido malónico se oxida, y en este momento, un compuesto de ácido malónico tal como diéster de ácido malónico representado por una fórmula general (1), que está fácilmente disponible, puede utilizarse como materia prima.

El método de la presente invención puede producir un compuesto de ácido quetomalónico tal como diéster de ácido quetomalónico sin requerir ninguno de los reactivos altamente tóxicos, ninguno de los reactivos poco seguros, ninguno de los reactivos especiales, ninguno de los reactores especiales, ninguno de los reactivos costosos, ninguno de los catalizadores costosos, o ninguno de los metales de transición tal como metales nobles. Un compuesto de ácido malónico tal como diéster de ácido malónico como materia prima en el método de la presente invención, es un compuesto que es ampliamente utilizado en la síntesis orgánica, y seguro y fácilmente disponible. También, la sal de ácido cloroso usada como oxidante es una sustancia usada como un agente blanqueador para pulpa, fibra, o alimento, y como un desinfectante de agua de grifo, y es un compuesto que es altamente seguro.

Además, el método de la presente invención puede producir un compuesto de ácido quetomalónico tal como diéster de ácido quetomalónico, y no necesita modificación previa de la porción de metileno activa del diéster de ácido malónico, no permite la reacción directa de un derivado de ácido malónico, y no tiene ningún problema económico y operacional.

El método de la presente invención puede producir un compuesto de ácido quetomalónico tal como diéster de ácido

quetomalónico en alto índice de rendimiento con alta selectividad.

Además, el método de la presente invención puede producir un compuesto de ácido quetomalónico tal como diéster de ácido quetomalónico permitiendo la selección de condiciones reactivas
5 suaves en buena operabilidad bajo condiciones simples adecuadas para la industrialización.

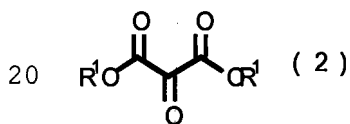
Además, el método de la presente invención no da ninguno de los residuos dañinos derivados de catalizadores o metales transitorios, y así permite el tratamiento fácil para los productos
10 residuales, y es amigable con el medio ambiente, y tiene alto valor de uso industrial.

Descripción Detallada de la Invención

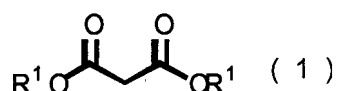
A continuación, se describirá la presente invención.

Si la presente invención se describe más específicamente, las
15 presentes invenciones son como se describe más adelante en [1] a [28].

[1] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico representado por la siguiente fórmula general (2):



(en donde R¹ puede ser igual o diferente entre sí y representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede sustituirse, un grupo alquilo cíclico que puede sustituirse, un grupo hidrocarburo
25 aromático que puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico aromático que puede tener un sustituyente, y dos R¹ pueden unirse entre sí para formar una estructura cíclica como una molécula completa) o un hidrato del mismo, haciendo reaccionar un compuesto de ácido malónico representado por la siguiente fórmula
30 general (1):



(en donde R^1 es el mismo como se describe anteriormente) o una mezcla del mismo (más adelante, puede describirse simplemente como el "compuesto de materia prima"), con uno o dos o más compuestos de ácido cloroso seleccionados de un ácido cloroso o una sal de ácido cloroso, para oxidar el grupo metileno del compuesto de ácido malónico mencionado anteriormente.

[2] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con [1] mencionado anteriormente en, en donde la reacción del compuesto de ácido malónico y el compuesto de ácido cloroso se conduce en presencia de un ácido.

[3] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con [2] mencionado anteriormente, en donde el ácido es un compuesto de ácido carboxílico.

[4] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con [3] mencionado anteriormente, en donde el compuesto de ácido carboxílico es uno o dos o más compuestos de ácido carboxílico seleccionados del grupo que consiste de un ácido carboxílico, una sal de ácido carboxílico, y un anhídrido del ácido carboxílico.

[5] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con [3] ó [4] mencionado anteriormente, en donde el compuesto de ácido carboxílico es un ácido carboxílico o un anhídrido del ácido carboxílico.

[6] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con cualquiera de

[3] a [5] mencionados anteriormente, en donde el compuesto de ácido carboxílico es un ácido acético o un ácido acético anhidro.

[7] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con [6] mencionado anteriormente, en donde el compuesto de ácido carboxílico es un ácido acético.

[8] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con [3] ó [4] mencionado anteriormente, en donde el compuesto de ácido carboxílico es una combinación de un ácido carboxílico con una sal de ácido carboxílico.

[9] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con [8] mencionado anteriormente, en donde la sal de ácido carboxílico es una sal alcalina-metálica del ácido carboxílico o una sal de metal de tierra alcalina del ácido carboxílico.

[10] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con [8] ó [9] mencionado anteriormente, en donde la sal de ácido carboxílico es una sal alcalina-metálica del ácido carboxílico.

[11] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con cualquiera de [8] a [10] mencionados anteriormente, en donde el compuesto de ácido carboxílico es un ácido acético y un acetato de sodio.

[12] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con cualquiera de [1] a [11] mencionados anteriormente, en donde la reacción del compuesto de ácido malónico con el compuesto de ácido cloroso se conduce en presencia de un solvente.

[13] El método para producir un compuesto de ácido

quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con [12] mencionado anteriormente, en donde el solvente es un solvente polar.

[14] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con [12] ó [13] mencionados anteriormente, en donde el solvente es agua, ácido carboxílico, nitrilos, cetonas, alcoholes, ésteres, anhídrido, amidas, sulfóxidos, o sulfonas.

[15] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con cualquiera de [12] a [14] mencionados anteriormente, en donde el solvente es agua, un ácido carboxílico, nitrilos, alcoholes, ésteres, un anhídrido ácido, o amidas.

[16] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con cualquiera de [12] a [15] mencionados anteriormente, en donde el solvente es agua, un ácido acético, acetonitrilo, acetona, cetona de isobutilmetilo, metanol o acetato de etilo.

[17] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con cualquiera de [12] a [16] mencionados anteriormente, en donde el solvente es agua, un ácido acético, acetonitrilo, metanol o acetato de etilo.

[18] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con cualquiera de [12] a [17] mencionados anteriormente, en donde el solvente es agua o un ácido acético.

[19] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con cualquiera de [12] a [18] mencionados anteriormente, en donde el solvente es agua.

[20] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con cualquiera de [12] a [19] mencionados anteriormente, en donde la reacción del compuesto de ácido malónico con el compuesto de ácido cloroso se conduce en presencia de un solvente que contenga agua por medio de lo cual se produce un hidrato del compuesto de ácido quetomalónico.

[21] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con [20] mencionado anteriormente, en donde el hidrato del compuesto de ácido quetomalónico se somete a tratamiento con calor o tratamiento de deshidratación por medio del cual se produce un compuesto de ácido quetomalónico.

[22] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con cualquiera de [1] a [21] mencionados anteriormente, en donde la reacción del compuesto de ácido malónico con el compuesto de ácido cloroso se conduce a un intervalo de pH de pH 2 a pH 7.

[23] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con [22] mencionado anteriormente, en donde el intervalo de pH es pH 4 a pH 7.

[24] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con [22] ó [23] mencionados anteriormente, en donde el intervalo de pH es pH 4 a pH 6.

[25] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con cualquiera de [1] a [24] mencionados anteriormente, en donde el compuesto de ácido cloroso es una sal de ácido cloroso.

[26] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con cualquiera de [1] a [25] mencionados anteriormente, en donde el compuesto de ácido cloroso es una sal alcalina-metálica del ácido cloroso o una sal de metal de tierra alcalina del ácido cloroso.

[27] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con cualquiera de [1] a [26] mencionados anteriormente, en donde el compuesto de ácido cloroso es una sal alcalina-metálica de ácido cloroso.

[28] El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con cualquiera de [1] a [27] mencionados anteriormente, en donde el compuesto de ácido cloroso es clorito de sodio.

La primera característica de la presente invención yace en la oxidación al reaccionar un compuesto representado por una formula general (1) con un ácido cloroso. Los inventores han encontrado que un compuesto de ácido cloroso tiene capacidad de oxidar específicamente el grupo metileno de un compuesto de ácido malónico. Por ejemplo, a pesar de que se utiliza un compuesto de ácido hipocloroso, un compuesto de ácido bromoso o similares, que es un oxidante similar al oxidante de la presente invención, es decir, un compuesto de ácido cloroso, la reacción deseada no procede. Como se describe más adelante, el Ejemplo Comparativo 1 describe un ejemplo en donde se utiliza el hipoclorito de sodio, el Ejemplo Comparativo 2 describe un ejemplo en donde se utiliza el clorato de sodio, el Ejemplo Comparativo 3 describe un ejemplo en donde se utiliza el perclorato de sodio, y el Ejemplo Comparativo 4 describe un ejemplo en donde se utiliza el bromuro de sodio. Sin embargo, en los ejemplos donde estos oxidantes se utilizaron, el quetomalonato dietílico deseado no podrá detectarse. No fue

reportado en el pasado que el grupo metileno de un compuesto de ácido malónico tal como malonato dietílico podría oxidarse con un oxidante basado en halógeno. Además, el grupo metileno de un compuesto de ácido malónico no se oxidó con oxidantes basados en halógeno ordinarios como se muestra en los Ejemplos Comparativos 1 a 4. Sin embargo, sorpresivamente, se encontró por primera vez que cuando un compuesto de ácido cloroso se utiliza como oxidante, procede la reacción de oxidación deseada, que es la presente invención.

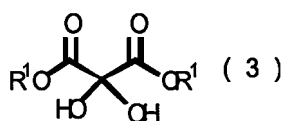
Una segunda característica de la presente invención es una combinación de una sal de ácido cloroso y un ácido carboxílico como un compuesto de ácido cloroso. El ácido cloroso libre es muy inestable, y es descompuesto a temperatura ambiente mediante reacción desproporcionada. Por lo tanto, ordinariamente, un método para generar el ácido cloroso en un sistema de reacción es realizado llevando una sal de ácido cloroso tal como clorito de bario y clorito de sodio en contacto con un ácido. Por ejemplo, es conocido obtener una solución acuosa del ácido cloroso libre llevando el clorito de bario en contacto con el ácido sulfúrico diluido.

Los presentes inventores además estudiaron el ácido que se utilizará, y encontraron que un ácido carboxílico tal como un ácido acético es adecuado como ácido. Los detalles para la acción del ácido carboxílico no se aclararon suficientemente. Sin embargo, como se muestra en el Ejemplo Comparativo 5 descrito más adelante, se presume que cuando un ácido mineral tal como un ácido clorhídrico se utiliza, el ácido cloroso es generado demasiado temprano, y así la reacción con el compuesto de ácido malónico como una materia prima no es suficiente. Por una parte, cuando el ácido carboxílico de la presente invención se utiliza, la reacción de

oxidación deseada precede a un índice de rendimiento suficiente debido a que se presume que la reacción procede moderadamente, y la reacción con el compuesto de ácido malónico como una materia prima procede moderadamente.

Una tercera característica de la presente invención es que la reacción puede conducirse en un solvente que contenga agua. El agua es muy segura, y económica y fácil de manejar. Así, una sal de ácido cloroso usada en el método de la presente invención se disuelve bien en agua, y el agua puede utilizarse como un solvente. Además, junto con el agua, un solvente orgánico miscible en agua, por ejemplo, un solvente orgánico miscible en agua tal como ácido acético, THF, metanol y DMF pueden combinarse. Los ácidos carboxílicos tal como ácido acético pueden utilizarse no sólo como el ácido carboxílico mencionado anteriormente, sino pueden utilizarse como uno de los solventes al mismo tiempo, y son una clase de solventes preferibles en el método de la presente invención.

Un compuesto de ácido quetomalónico producido de acuerdo con el método de la presente invención es un compuesto que tiene un grupo ceto entre los grupos éster, y es un compuesto ceto que tiene un grupo atractivo de electrón en una posición adyacente al grupo ceto, y similarmente a cloro, forma un hidrato del compuesto de ácido quetomalónico representado por la siguiente fórmula general (3):



(en donde R^1 es el mismo como se describe anteriormente) en presencia de agua. Este hidrato puede someterse a tratamiento de

calor o tratamiento de deshidratación para formar un compuesto de ácido quetomalónico de un tipo ceto, y este compuesto se convierte en un hidrato en presencia de agua. Tal reacción reversible es similar a las propiedades generales de hidratos tal como hidrato de cloral.

Con el método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con la presente invención, un hidrato del compuesto de ácido quetomalónico puede aislarse en producción en presencia de agua, por ejemplo, en una reacción usando un solvente que contenga agua, o un compuesto de ácido quetomalónico del tipo ceto puede producirse en un sistema anhidro. Además, como se describe anteriormente, el hidrato puede convertirse a un compuesto de ácido quetomalónico del tipo ceto si es necesario.

Se describirá el compuesto representado por una fórmula general (1) de la presente invención como una materia prima. En la presente especificación, con respecto al número de átomos de carbono de los sustituyentes, por ejemplo, cuando el número de átomos de carbono es de 1 a 6, puede referirse brevemente como "C₁-C₆".

En la fórmula general (1), R¹ puede ser igual o diferente entre sí y representa independiente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, y un grupo n-hexilo (el grupo alquilo lineal o ramificado puede tener un sustituyente tal como un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-

pentilo o un grupo n-hexilo; un grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono cíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi o un grupo isopropoxi; un grupo arilo, por ejemplo, un grupo fenilo; y un grupo heteroarilo, por ejemplo, un grupo piridilo o un grupo furilo; un grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono cíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo (el grupo alquilo cíclico puede tener un sustituyente tal como un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo o un grupo n-hexilo; un grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono cíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi o un grupo isopropoxi; un grupo arilo, por ejemplo, un grupo fenilo; y un grupo heteroarilo, por ejemplo, un grupo piridilo o grupo furilo; un grupo fenilo (el grupo fenilo puede tener un sustituyente tal como un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo o un grupo n-hexilo; un grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono cíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi o un grupo isopropoxi;

un átomo de halógeno, por ejemplo, bromo, cloro, fluoro e yodo; un grupo arilo, por ejemplo, un grupo fenilo; y un grupo heteroarilo, por ejemplo, un grupo piridilo o un grupo furilo; o un grupo heteroarilo tal como un grupo piridilo y un grupo furanilo (el grupo heteroarilo puede tener un sustituyente tal como un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo o un grupo n-hexilo; un grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono cíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi o un grupo isopropoxi; un átomo de halógeno, por ejemplo, bromo, cloro, fluoro e yodo; un grupo arilo, por ejemplo, grupo fenilo; y un grupo heteroarilo, por ejemplo, grupo piridilo o un grupo furilo.

Los ejemplos del compuesto de ácido malónico representado por la fórmula general (1) incluyen específicamente, por ejemplo, ácido malónico, dimetilmalonato, dietilmalonato, di-n-propilmalonato, diisopropilmalonato, di-n-butilmalonato, diisobutilmalonato, di-sec-butilmalonato, di-t-butilmalonato, di-n-pentilmalonato, di-n-hexilmalonato, malonato de diciclopropilo, diciclopentilmalonato, diciclohexilmalonato, difenilmalonato, di(4-piridil)malonato, di(2-piridil)malonato, metiletilmalonato, n-propilmalonato de metilo, n-propilmalonato de etilo, metilfenilmalonato, metil(4-piridil)malonato, metil(2-piridil)malonato y similares. Los ejemplos del compuesto de ácido malónico preferible incluyen dialquilésteres de ácido malónico, particularmente éster de dietilmalonato.

El compuesto de ácido malónico representado por la fórmula general (1) (compuesto de materia prima) es un compuesto conocido, o un compuesto que puede producirse por un método ordinario, por ejemplo, esterificación del ácido malónico, y similares.

Después, se describirá el compuesto de ácido cloroso usado en el método de la presente invención.

En el método de la presente invención, se utilizan uno o dos o más compuestos de ácido cloroso seleccionados de ácido cloroso o una sal de ácido cloroso.

La sal de ácido cloroso es una sal formada de catión e ion del ácido cloroso, pero no se limita al mismo.

Los ejemplos del catión incluyen un catión de metal o un catión de onio, pero no se limitan al mismo.

Los ejemplos del catión de metal incluyen un ion alcalino-metálico tal como un ion de litio, un ion de sodio, un ion de potasio o un ion de cesio; un ion de metal alcalino-térreo tal como un ion de magnesio, un ion de calcio o un ion de bario; un ion de metal de tierra tal como aluminio; un ion de la familia de zinc tal como zinc; un ion de metal transitorio tal como un ion de cobre, un ion de plata, un ion de níquel, un ion de manganeso o un ion de hierro, pero no se limita a los mismos.

Los ejemplos del catión de onio incluyen un ion de amonio (NH_4^+); un ion de amonio cuaternario que tiene un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo fenilo tal como un ion de tetrametilamonio, un ion de tetrabutilamonio, un ion de tetraoctilamonio, un ion de trimetilbutilamonio, un ion de trimetiloctilamonio, un ion de tributilmetilamonio o un ion de trioctilmetilamonio; un ion de fosfonio cuaternario que tiene un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono lineal o ramificado o un

grupo fenilo tal como un ion tetrametilfosfonio, un ion tetrabutilfosfonio o un ion de tetrafenilfosfonio, pero no se limita a los mismos.

Además, los ejemplos de la sal de ácido cloroso también incluyen una sal de ácido cloroso y aminas (sal de amina).

Los ejemplos de las aminas que forman la sal incluyen metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, propilamina, dipropilamina, tripropilamina, butilamina, dibutilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, hidracina, metilhidracina, piridina, 2-metilpiridina, 3-metilpiridina, 4-metilpiridina, 2,4-dimetilpiridina, quinolina, anilina, o N,N-dietilanilina y similares, pero no se limitan a los mismo.

Estas sales del ácido cloroso pueden ser un anhídrido o un hidrato.

Estas sales del ácido cloroso pueden ser una sal simple o una sal doble.

Los ejemplos del compuesto de ácido cloroso incluyen específicamente, por ejemplo, un ácido cloroso; una sal alcalina-metálica del ácido cloroso incluyendo clorito de litio, clorito de sodio, trihidrato de clorito sódico, o clorito de potasio y similares; una sal de metal alcalinotérreo del ácido cloroso incluyendo clorito de magnesio, trihidrato de clorito de magnesio, clorito de calcio, trihidrato de clorito de calcio, clorito de bario, o dihidrato de clorito de bario y similares; una sal de metal de tierra del ácido cloroso tal como clorito de aluminio; una sal de la familia de zinc del ácido cloroso tal como dihidrato de clorito de zinc; una sal de metal transitorio del ácido cloroso tal como clorito de cobre (II), clorito de cobre (III), clorito de plata, dihidrato de clorito de níquel o clorito de manganeso; clorito de amonio; una sal de amonio cuaternario del ácido cloroso tal como clorito de tetrametilamonio; una sal de

fosfonio cuaternaria del ácido cloroso tal como clorito de (2,4-dinitrofenil)trietilo de fosfonio; una sal de amina del ácido cloroso tal como una sal de metilamina del ácido cloroso, una sal de tripropilamina del ácido cloroso, una sal de hidracina del ácido cloroso, una sal de piridina del ácido cloroso, una sal de 4-metilpiridina del ácido cloroso, una sal de 2,4-dimetilpiridina del ácido cloroso o una sal de quinolina del ácido cloroso; una sal doble tal como $\text{KClO}_2 \cdot \text{NaClO}_2$, $\text{Cu}(\text{ClO}_2)_2 \cdot 2\text{KClO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{ClO}_2)_2 \cdot \text{Mg}(\text{ClO}_2)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, o $\text{Cu}(\text{ClO}_2)_2 \cdot \text{Ba}(\text{ClO}_2)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y similares, pero no se limita a los mismos.

Estos compuestos de ácido cloroso son compuestos conocidos.

Estos compuestos de ácido cloroso pueden utilizarse solos, o pueden combinarse en 2 o más clases en cualquier relación.

Estos compuestos de ácido cloroso pueden utilizarse en cualquier forma tal como líquido o sólido del compuesto de ácido cloroso solamente, o una solución acuosa o una solución del solvente distinto a agua. Los ejemplos del solvente distinto a agua incluyen un solvente usado en las reacciones descritas más adelante, pero no se limitan a los mismos.

El compuesto de ácido cloroso es preferiblemente una sal de ácido cloroso, preferiblemente una sal alcalina-metálica del ácido cloroso o una sal de metal alcalinotérreo del ácido cloroso, además preferiblemente una sal alcalina-metálica del ácido cloroso, además preferiblemente el clorito de sodio o clorito de potasio, y además preferiblemente el clorito de sodio de un punto de vista de disponibilidad, simplicidad de manejo, reactividad, y similares.

La relación molar del compuesto de ácido cloroso que se utilizará en la reacción puede ser cualquier relación molar al compuesto de materia prima representado por la fórmula general

(1), en la cual la reacción procede. Cuando el compuesto de materia prima es un compuesto representado por la fórmula general (1), la relación molar del compuesto de ácido cloroso está ordinariamente, por ejemplo, en un intervalo de 1.0-15.0 mol, preferiblemente en un intervalo de 1.5-5.0 mol, y preferiblemente en un intervalo de 2.0-3.5 mol por 1 mol del compuesto de materia prima.

El método de la presente invención se conduce preferiblemente bajo condición ácida. El pH en el método de la presente invención está preferiblemente en un intervalo de pH 2 a pH 7, preferiblemente en un intervalo de pH 4 a pH 7, y además preferiblemente en un intervalo de pH 4 a pH 6. Es indeseable bajar el pH extremadamente utilizando un ácido mineral tal como ácido clorhídrico (ver el Ejemplo Comparativo 5).

Además, en un aspecto preferible de la presente invención, la reacción se conduce en una solución amortiguada tal como solución amortiguada de acetato sódico para prevenir que aumente el cambio de pH durante la reacción.

Después, se describirá el compuesto de ácido carboxílico en la presente invención.

El método de la presente invención se conduce preferiblemente en presencia de un compuesto de ácido carboxílico, como un ácido, en donde el compuesto de ácido carboxílico es una clase o dos o más clases seleccionadas del grupo que consiste de un ácido carboxílico, una sal de ácido carboxílico, y un anhídrido del ácido carboxílico.

Los ejemplos del compuesto de ácido carboxílico en el método de la presente invención incluyen un ácido carboxílico orgánico tal como un ácido carboxílico alifático, un ácido carboxílico alicíclico, un ácido carboxílico alifático aromático, un ácido carboxílico

aromático y un ácido carboxílico heterocíclico. Los ejemplos del ácido carboxílico preferible incluyen un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula general (4):



5 (en donde R^2 puede ser igual o diferente entre sí y representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede sustituirse, grupo alquilo cíclico que puede sustituirse con, o un grupo fenilo que puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico aromático que puede tener un sustituyente).

10 R^2 en la fórmula general (4) puede ser igual o diferente entre sí y representa independiente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo de etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo,
15 un grupo n-pentilo o un grupo n-hexilo (el grupo alquilo lineal o ramificado puede tener un sustituyente tal como un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-
20 pentilo o un grupo n-hexilo; un grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono cíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo
25 n-propoxi o un grupo isopropoxi; un grupo arilo, por ejemplo, grupo fenilo; y un grupo heteroarilo, por ejemplo, un grupo piridilo o un grupo furilo; un grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono cíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo (el grupo alquilo cíclico puede
30 tener un sustituyente tal como un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de

carbono lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo o un grupo n-hexilo; un grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono cíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi o un grupo isopropoxi; un grupo arilo, por ejemplo, un grupo fenilo; y un grupo heteroarilo, por ejemplo, un grupo piridilo o un grupo furilo; un grupo fenilo (el grupo fenilo puede tener un sustituyente tal como un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo o un grupo n-hexilo; un grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono cíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo; un grupo de hidroxilo; un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi o un grupo isopropoxi; un átomo de halógeno, por ejemplo, bromo, cloro, fluoro e yodo; un grupo arilo, por ejemplo, un grupo fenilo; y un grupo heteroarilo, por ejemplo, un grupo piridilo o grupo furilo; y un grupo heteroarilo tal como un grupo piridilo y un grupo furanilo (el grupo heteroarilo puede tener un sustituyente tal como un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo o un grupo n-hexilo; un grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono cíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo

ciclohexilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi o un grupo isopropoxi; un átomo de halógeno, por ejemplo, bromo, cloro, fluoro e yodo; un grupo arilo, por ejemplo, grupo fenilo; y un grupo heteroarilo, por ejemplo, un grupo piridilo o un grupo furilo).

Los ejemplos de la sal de los ácidos carboxílicos en el método de la presente invención incluyen una sal del compuesto mencionado anteriormente del ácido carboxílico representado por la fórmula general (4). Los ejemplos del átomo de metal en el ion de metal para formar la sal incluyen un átomo alcalino-metálico de un átomo de litio, un átomo de sodio, o un átomo de potasio; un átomo de metal alcalinotérreo tal como un átomo de magnesio, un átomo de calcio, o un átomo de bario; un átomo de metal de tierra tal como aluminio; un átomo de la familia de zinc tal como zinc; un átomo de metal transitorio tal como un átomo de cobre, un átomo de plata, un átomo de níquel, un átomo de plomo, un átomo de manganeso, o un átomo de hierro, pero no se limitan a los mismos.

Además, los ejemplos del catión de onio para formar la sal incluyen un ion de amonio (NH_4^+); un ion de amonio cuaternario que tiene un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono lineal o ramificado o un grupo fenilo tal como un ion de tetrametilamonio, un ion de tetrabutilamonio, un ion de tetraoctilamonio, un ion de trimetilbutilamonio, un ion de trimetiloctilamonio, un ion de tributilmetilamonio y un ion de trioctilmetilamonio; un ion de fosfonio cuaternario que tiene un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono lineal o ramificado o un grupo fenilo tal como un ion tetrametilfosfonio, un ion tetrabutilfosfonio y un ion de tetrafenilfosfonio, pero no se limitan a los mismos.

Además, los ejemplos de la sal de ácido carboxílico incluyen

una sal de un ácido carboxílico con aminas (sal de amina del ácido carboxílico).

Los ejemplos de aminas que forman la sal de ácido carboxílico incluyen metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, propilamina, dipropilamina, tripropilamina, butilamina, dibutilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina, quinolina, isoquinolina, anilina, o N,N-dietilanilina y similares, pero no se limitan a los mismos.

Los ejemplos del anhídrido del ácido carboxílico en el método de la presente invención incluyen un anhídrido del compuesto mencionado anteriormente del ácido carboxílico representado por la fórmula general (4). El anhídrido del ácido carboxílico puede formarse de los ácidos carboxílicos idénticos solamente, o puede formarse de diferentes ácidos carboxílicos. Tal anhídrido del ácido carboxílico, que produce el ácido carboxílico libre en agua o un sistema solvente que contenga agua, es preferido.

En el método de la presente invención, ejemplos de uno o dos o más compuestos de ácido carboxílicos seleccionados del grupo que consiste de un ácido carboxílico, una sal de ácido carboxílico, y un anhídrido del ácido carboxílico, e incluyen específicamente, por ejemplo, un ácido carboxílico tal como un ácido acético y un ácido propiónico; una sal alcalina-metálica del ácido carboxílico tal como acetato de sodio, propionato de sodio, acetato de potasio y propionato de potasio; una sal de metal alcalinotérreo del ácido carboxílico tal como acetato de magnesio, propionato de magnesio, acetato de calcio y propionato de calcio; una sal de amonio cuaternario del ácido carboxílico tal como acetato de amonio, propionato de amonio y acetato de tetrabutilamonio; una sal fosfonio cuaternario del ácido carboxílico tal como acetato de tetrabutilfosfonio; una sal de amina del ácido carboxílico tal como

una sal trietilamina del ácido acético, y una sal de piridina del ácido acético; un anhídrido del ácido carboxílico tal como un ácido acético anhídrido y un ácido propiónico anhídrido, pero no se limitan a los mismos.

5 En el método de la presente invención, el compuesto de ácido carboxílico seleccionado del grupo que consiste de un ácido carboxílico, una sal de un ácido carboxílico y un anhídrido del ácido carboxílico, pueden utilizarse solos, o pueden utilizarse en combinación de 2 diferentes o más de cualquiera de los compuesto
10 de ácido carboxílico en cualquier relación.

 Cuando el compuesto de ácido carboxílico se utiliza solo, el compuesto de ácido carboxílico es preferiblemente, por ejemplo, un ácido carboxílico o un anhídrido del ácido carboxílico, preferiblemente, por ejemplo, un ácido carboxílico, y además
15 preferiblemente, por ejemplo, un ácido carboxílico alifático tal como un ácido acético o un anhídrido alifático del ácido carboxílico tal como un ácido acético anhídrido, y particularmente de manera preferible un ácido carboxílico alifático tal como un ácido acético, pero no se limitan a los mismos.

20 Cuando 2 diferentes o más clases de los compuestos de ácido carboxílico se utilizan en combinación, la combinación de los compuestos de ácido carboxílico son preferiblemente, por ejemplo, una combinación de un ácido carboxílico y una sal de ácido carboxílico, preferiblemente, por ejemplo, una combinación de un
25 ácido carboxílico y una sal alcalina-metálica del ácido carboxílico, y además preferiblemente, por ejemplo, una combinación de un ácido carboxílico alifático y una sal del mismo por ejemplo una combinación de ácido acético y acetato de sodio, pero no se limitan a los mismos.

30 La cantidad del compuesto de ácido carboxílico usado en la

reacción puede ser cualquier cantidad siempre y cuando la reacción proceda suficientemente, pero que esté, por ejemplo, en un intervalo de 0.01-50 mol, preferiblemente en un intervalo de 0.2-10 mol, y más preferiblemente en un intervalo de 0.4-10 mol, por 1 mol del compuesto de ácido malónico representado por la fórmula general (1). Cuando un ácido carboxílico se utiliza como el compuesto de ácido carboxílico, el ácido carboxílico puede utilizarse en una cantidad excesiva grande para también trabajar como el solvente descrito más adelante.

El método de la presente invención puede implementarse en ausencia de un solvente, o puede implementarse en presencia de un solvente.

Como solvente en el método de la presente invención, el método de la presente invención puede implementarse en, por ejemplo, un solvente de agua. Cuando el compuesto de ácido cloroso se utiliza como una solución acuosa, el método de la presente invención puede conducirse suficientemente con solamente un solvente de agua derivado de una solución acuosa del compuesto de ácido cloroso. Además, el método de la presente invención puede conducirse utilizando un solvente distinto del agua. Un solvente que puede utilizarse en la reacción puede ser cualquier solvente siempre y cuando no inhiba la reacción. Por ejemplo, los ejemplos del solvente incluyen un ácido carboxílico tal como un ácido acético y un ácido propiónico; un anhídrido ácido tal como un ácido acético anhídrido y un ácido propiónico anhídrido; nitrilos tal como acetonitrilo y propionitrilo; alcoholes tal como metanol, etanol y etilenglicol; ésteres representados por el éster del ácido acético tal como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo; cetonas tal como acetona, etilmetilcetona e isobutilmetilcetona; amidas tal como dimetilformamida, dimetilacetoamida y N-

metilpirolidona; alquilureas tal como tetrametilurea, amidas del ácido fosfórico tal como triamida fosfórica de hexametilo (HMPA), sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido; sulfonas tal como sulfolano o dimetilsulfona; ésteres del ácido carbónico tal como carbonato de propileno; solventes de éter tal como dietiléter y tetrahidrofurano, dioxano y similares. Además, los ejemplos del solvente incluyen hidrocarburos aromáticos tal como tolueno, xileno y clorobenceno; hidrocarburos alifáticos halogenados tal como diclorometano y cloroformo; los hidrocarburos alifáticos tal como pentano y n-hexano, y similares, pero no se limitan a los mismos. Estos solventes pueden utilizarse solos, o pueden utilizarse como solvente de mezcla en cualquier relación de mezcla.

El solvente es preferiblemente un solvente polar desde un punto de vista de afinidad y reactividad del compuesto de materia prima con el compuesto de ácido cloroso, y similares. Además, el solvente es preferiblemente agua, un ácido carboxílico, nitrilos, cetonas, alcoholes, ésteres, un anhídrido ácido, amidas, sulfóxidos, o sulfonas. Además, el solvente es preferiblemente agua, un ácido carboxílico, nitrilos, alcoholes, ésteres, un anhídrido ácido, o amidas. Además, el solvente es preferiblemente agua, un ácido carboxílico, nitrilos, o alcoholes. Además, el solvente es preferiblemente agua, un ácido carboxílico, o nitrilos. Además, el solvente es preferiblemente agua, un ácido acético, acetonitrilo, acetona, isobutilmetilcetona, metanol o acetato de etilo. Además, el solvente es preferiblemente agua, un ácido acético, acetonitrilo, metanol o acetato de etilo. Además, el solvente es preferiblemente agua, un ácido acético, o acetonitrilo. Además, el solvente es preferiblemente agua o un ácido acético. Además, el solvente es preferiblemente agua, que es simple y económica.

En la presente, el solvente polar es un solvente que tiene una

permitividad específica de 5 o más. En la presente, la permitividad específica es un valor descrito en The Chemical Society of Japan, "Handbook for Chemicals" (basics), 5ª revisión, pp. I-770-777, Maruzen Co., Ltd., 2004. El solvente usado en la reacción es

5 preferiblemente un solvente polar que tiene una permitividad específica de 5 o más, más preferiblemente un solvente polar que tiene una permitividad específica de 7 o más, además preferiblemente un solvente polar que tiene una permitividad específica de 17 o más, y particularmente de manera preferible un

10 solvente polar que tiene una permitividad específica de 20 o más.

Si la polaridad del solvente sigue siendo demasiado baja, el sistema de reacción se convierte en un bicapa, y así la afinidad se reduce entre la fase aceitosa que contiene el compuesto de materia

prima y la fase de agua que contiene el compuesto de ácido

15 cloroso, por medio del cual la reacción puede proceder apenas, lo cual es indeseable. Sin embargo, sin limitar a la misma, la reacción puede implementarse en presencia de cualquier solvente.

En cuanto al solvente, la reacción se conduce preferiblemente en presencia de solvente de agua puesto que una forma para llevar

20 la sustancia deseada puede seleccionarse de entre una forma del compuesto de ácido quetomalónico representado por la fórmula general (2), o de una forma de un hidrato del compuesto de ácido quetomalónico representado por la fórmula general (3) por selección adecuada de las condiciones de tratamiento en el tratamiento de

25 reacción posterior.

La cantidad del solvente puede ser cualquier cantidad siempre y cuando permita suficiente agitación del sistema de reacción, pero esté ordinariamente en un intervalo de 0.05 a 100 mol, y preferiblemente 0.5 a 35 mol por 1 mol del compuesto de materia

30 prima representado por la fórmula general (1).

La temperatura de la reacción de la reacción está, por ejemplo, en un intervalo de 0°C a temperatura de reflujo del solvente que se utilizará, preferiblemente en un intervalo de 0°C a 60°C, y más preferiblemente en un intervalo de 5°C a 30°C.

5 El tiempo de reacción de la reacción está no particularmente limitado, sino preferiblemente 0.5 horas a 24 horas, y más preferiblemente 1 hora a 10 horas desde un punto de vista de la supresión de subproductos, y similares.

La reacción es una reacción de oxidación, y, por ejemplo, si
10 existe preocupación de la generación de calor involucrada con la reacción en trabajo a gran escala, la generación de calor involucrada con la reacción es suprimida preferiblemente adoptando un procedimiento adecuado tal como adición en pequeñas porciones o adición gota a gota de una materia prima.

15 Generalmente, si la reacción se implementa en presencia de solvente de agua, el producto se obtiene en una forma de un hidrato de un compuesto de ácido quetomalónico representado por la fórmula general (3), y si la reacción se implementa bajo condiciones no acuosas, el producto se obtiene en una forma de un compuesto
20 de ácido quetomalónico representado por la fórmula general (2). Además, si la reacción se implementa en presencia de agua, y un producto en una forma de un compuesto de ácido quetomalónico representado por la fórmula general (2) se desea retirarse, un hidrato de un compuesto de ácido quetomalónico representado por
25 la fórmula general (3) puede deshidratarse conduciendo el tratamiento de deshidratación tal como deshidratación tolueno-azeotrópica en el tratamiento después de la reacción, para obtener fácilmente un producto en una forma de un compuesto de ácido quetomalónico representado por la fórmula general (2). En otras
30 palabras, en el método de la presente invención, la forma aislada

del producto puede hacerse de cualquier forma deseada entre una forma de un hidrato de un compuesto de ácido quetomalónico representado por la fórmula general (3) y una forma de un compuesto de ácido quetomalónico representado por la fórmula general (2), por selección adecuada en el solvente de reacción o tratamiento de reacción posterior.

Después, un método para producir el presente compuesto de la invención será descrito específicamente por los Ejemplos, pero la presente invención no se limita a estos Ejemplos.

En la presente, el pH en cada Ejemplo se midió por un indicador de concentración de iones de hidrógeno o tipo de electrodo de vidrio, modelo: HM-20P fabricado por DKK-TOA CORPORATION.

Ejemplo 1

Producción de Quetomalonato de Dietilo

Se agregaron lentamente a un matraz de cuatro cuellos de 1000 ml equipado con un agitador mecánico, un embudo de goteo y un termómetro, 496.8 g (topo 1.37) 25% de solución acuosa de clorito de sodio, y después 26 ml (0.46 mol) de ácido acético. El pH en el sistema de reacción fue pH 4.4. Además, se agregaron lentamente 100 g (0.62 mol) de malonato de dietilo bajo temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó bajo temperatura ambiente durante 3 horas, y después se agregaron 490 ml de acetato de etilo al sistema de reacción para separar los líquidos. Se separó la capa orgánica, y destiló el acetato de etilo bajo presión reducida. Se agregó tolueno a la misma para realizar la deshidratación azeotrópica y destiló el tolueno bajo presión reducida, para dar 105 g de quetomalonato de dietilo como sustancia aceitosa (97% de índice de rendimiento).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ:

4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (300MHz, CDCl_3) δ :

178.2, 160.3, 63.6, 14.1 ppm.

GC-EM $\text{M}^+ = 174$.

5 Ejemplo 2

Producción de un hidrato de quetomalonato de dietilo

Se agregaron lentamente a un matraz de cuatro cuellos de 100 ml equipado con un agitador mecánico, un embudo de goteo y un termómetro, 49.6 g (0.137 mol) de 25% de solución acuosa del
10 clorito de sodio, y después 2.6 ml (0.046 mol) de ácido acético. El pH en el sistema de reacción fue pH 4.4. Además, se agregó lentamente malonato de dietilo de 10 g (0.062 mol) bajo temperatura ambiente, y después agitó la mezcla bajo temperatura ambiente durante 3 horas, y después se agregaron 49 ml de acetato de etilo
15 al sistema de reacción para separar los líquidos. Se separó la capa orgánica, y destiló acetato de etilo bajo presión reducida, para dar 11.6 g el hidrato de quetomalonato de dietilo (punto de fusión: 54.6 a 56.9°C) (97% de índice de rendimiento).

^1H -RMN (300MHz, CDCl_3) δ :

20 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H) PPM.

^{13}C -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ :

168.6, 90.4, 63.7, 14.1ppm.

Ejemplos 3-7

Se colocaron en un matraz en forma de berenjena de 50 ml
25 equipado con un agitador magnético, malonato de dietilo (DEM), clorito de sodio (clorito de Na), ácido acético, acetato de sodio (acetato de Na), y agua en escala de reacción y la relación molar como se muestra en la siguiente Tabla 1. En la presente, los resultados de la medición de pH en el sistema de reacción se
30 demuestran en la Tabla 1. Además, se agitó la mezcla bajo

temperatura ambiente por el tiempo mostrado en la Tabla 1, y después analizaron por cromatografía de gas (GC) para calcular el índice de rendimiento. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ej. No.	Escala de Reacción (Cantidad de)	Relación molar (DEM = 1)			Agua	pH	Tiempo	Rendimiento del porcentaje del área de GC
	mmol	clorito de Na	Ácido acético	Acetato de Na	l / mol	-	hr	%
3	5.19	220	0.48	0.10	1.0	5.3	7	100
4	5.62	220	0.44	0.13	1.0	5.5	8	100
5	6.06	220	0.41	0.17	1.0	5.8	24	100
6	5.19	220	0.48	0.10	2.0	5.2	24	100
7	5.19	220	0.48	0.10	3.0	5.2	24	100

Como se muestra en la Tabla 1, se entiende que la reacción procede casi cuantitativamente por la oxidación con el ácido cloroso.

Ejemplo 8

Se realizó una reacción similarmente al Ejemplo 1 utilizando 0.25 g de malonato de dietilo g (0.0016 mol), 0.95 ml (0.0166 mol) de ácido acético, g 1.71 (0.0047 mol) 25% de solución acuosa de clorito de sodio, y se realizó del análisis de GC para dar 88.1% de porcentaje de área de GC de quetomalonato de dietilo.

Ejemplo Comparativo 1

Se realizó una reacción similarmente al Ejemplo 1 utilizando 0.25 g (0.0016 mol) de malonato de dietilo y 0.94 ml (0.0164 mol) de ácido acético, salvo que 8.14 g (0.0056 mol) 5% de solución acuosa de hipoclorito de sodio se utilizaron en vez de 25% de solución acuosa de clorito de sodio. Sin embargo, el quetomalonato de dietilo no se detectó en análisis de GC.

Ejemplo Comparativo 2

Se realizó una reacción similarmente al Ejemplo 1 utilizando 0.25 g (0.0016 mol) de malonato de dietilo y 0.94 ml (0.0164 mol) de ácido acético, salvo que se utilizaron 0.58 g (0.0056 mol) de clorato de sodio en lugar de 25% de solución acuosa de clorito de

sodio, y 1.49 ml de agua. Sin embargo, el quetomalonato de dietilo no se detectado en el análisis de GC.

Ejemplo Comparativo 3

Se realizó una reacción similarmente al Ejemplo 1 utilizando 0.25 g (0.0164 mol) de malonato de dietilo y 0.94 ml (0.0016 mol) de ácido acético, salvo que se utilizaron 0.67 g (0.0056 mol) de perclorato de sodio en lugar de 25% de solución acuosa de clorito de sodio, y 1.49 ml de agua. Sin embargo, el quetomalonato de dietilo no se detectó en el análisis de GC.

Ejemplo Comparativo 4

Se realizó una reacción similarmente al Ejemplo 1 utilizando 0.25 g (0.0016 mol) de malonato de dietilo y 0.94 ml (0.0164 mol) de ácido acético, salvo que se utilizaron 0.74 g de bromuro de sodio (0.0056 mol) en lugar de 25% de solución acuosa de clorito de sodio, y 1.49 ml de agua. Sin embargo, el quetomalonato de dietilo no se detectó en el análisis de GC, y el dibromuro se produjo a 19.5%.

Ejemplo Comparativo 5

Se realizó una reacción similarmente al Ejemplo 1 utilizando 0.25 g (0.0016 mol) de malonato de dietilo y 0.49 g (0.0056 mol) de clorito de sodio, salvo que se utilizaron 0.48 ml (0.0056 mol) 35% de ácido clorhídrico en vez de ácido acético y el pH al momento de la iniciación de la reacción fue 0.8. Sin embargo, el quetomalonato de dietilo no se detectó en el análisis de GC.

Aplicabilidad Industrial

El método de la presente invención puede producir un diéster de ácido quetomalónico representado por una fórmula general (2) o un hidrato del mismo sin requerir ninguno de los reactivos altamente tóxicos, ninguno de los reactivos de baja seguridad, ninguno de los reactivos especiales, ninguno de los reactores especiales, ninguno

de los reactivos costosos, ninguno de los catalizadores costosos, o ninguno de los metales de transición tal como metales nobles.

Además, de acuerdo con el método de la presente invención, es posible producir un diéster de ácido quetomalónico representado por una fórmula general (2) o un hidrato del mismo sin modificación
5 previa de una porción de metileno activa del diéster de ácido malónico y sin problemas económicos y operacionales.

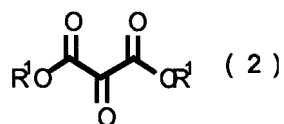
Además, de acuerdo con el método de la presente invención, es posible producir un diéster de ácido quetomalónico representado
10 por una fórmula general (2) o un hidrato del mismo a alto índice de rendimiento.

Además, de acuerdo con el método de la presente invención, es posible producir un diéster de ácido quetomalónico representado por una fórmula general (2) o un hidrato del mismo en buena
15 operabilidad, bajo condiciones fáciles, adecuadas para la industrial, bajo condiciones simples.

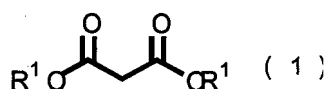
El diéster de ácido quetomalónico representado por la fórmula general (2) o un hidrato del mismo obtenido por el método de la presente invención es un compuesto útil como un intermediario para
20 una medicina o productos químicos agrícolas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto de ácido quetomalónico representado por la siguiente fórmula general (2):



(en donde R^1 puede ser igual o diferente entre sí y representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede sustituirse, un grupo alquilo cíclico que puede sustituirse, un grupo hidrocarburo aromático que puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico aromático que puede tener un sustituyente, y dos R^1 pueden unirse entre sí para formar una estructura cíclica como una molécula completa) o un hidrato del mismo, haciendo reaccionar un compuesto de ácido malónico representado por la siguiente fórmula general (1):



(en donde R^1 es el mismo como se describe anteriormente) o una mezcla del mismo, con uno o dos o más compuestos de ácido cloroso seleccionados del grupo que consiste de un ácido cloroso o una sal de ácido cloroso, para oxidar el compuesto de ácido malónico.

2. El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de ácido cloroso es una sal de ácido cloroso.

3. El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto de ácido cloroso es una

sal alcalina-metálica del ácido cloroso o una sal de metal alcalinotérreo del ácido cloroso.

4. El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto de ácido cloroso es clorito de sodio.

5. El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la reacción de un compuesto de ácido malónico o una mezcla del mismo con un compuesto de ácido cloroso se conduce en un intervalo de pH 2 a pH 7.

6. El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la reacción de un compuesto de ácido malónico o una mezcla del mismo con un compuesto de ácido cloroso se conduce en presencia uno o dos o más compuestos de ácido carboxílicos seleccionados del grupo que consiste de un ácido carboxílico, una sal de ácido carboxílico, y un anhídrido de ácido carboxílico.

7. El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el compuesto de ácido carboxílico es un ácido carboxílico.

8. El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el compuesto de ácido carboxílico es un ácido acético.

9. El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el compuesto de ácido carboxílico es una

combinación de un ácido carboxílico con una sal de ácido carboxílico.

10. El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 6 ó 9, en donde el compuesto de ácido carboxílico es una combinación de un ácido carboxílico con una sal alcalina-metálica de ácido carboxílico.

11. El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la reacción de un compuesto de ácido malónico o una mezcla del mismo con un compuesto de ácido cloroso se conduce en presencia de un solvente.

12. El método para producir un compuesto de ácido quetomalónico o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el solvente es un solvente polar.

RESUMEN

Se describe un proceso para la producción de compuestos de ácido quetomalónico o hidratos de los mismos haciendo reaccionar un compuesto de ácido malónico con uno o más compuestos de ácido cloroso seleccionados entre ácido cloroso y cloritos y así oxidando el grupo metileno del compuesto de ácido malónico. El proceso no necesita los reactivos altamente tóxicos, reactivos poco seguros, reactivos especiales, equipo de reacción especial, reactivos costosos, catalizadores costosos, o metales de transición tal como metales nobles, y permite la selección de las condiciones de reacción moderada y operación simple, permitiendo así la eficiente y fácil producción de compuestos de ácido quetomalónico tal como diésteres quetomalónicos bajo condiciones simples y fáciles adecuadas para la industrialización.

