

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 060**

51 Int. Cl.:

**C07C 67/32** (2006.01)

**C07C 67/343** (2006.01)

**C07C 51/09** (2006.01)

**C07C 57/52** (2006.01)

**C07C 69/65** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2006 E 06762344 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 1907349**

54 Título: **Procedimiento para preparar ácidos o ésteres de ácidos alquil-5-halopent-4-enocarboxílicos racémicos**

30 Prioridad:

**25.07.2005 AT 12402005**

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

**05.04.2013**

73 Titular/es:

**DSM FINE CHEMICALS AUSTRIA NFG GMBH &  
CO KG (100.0%)  
ST.-PETER-STRASSE 25  
4021 LINZ, AT**

72 Inventor/es:

**POJARLIEV, PETER;  
STEINBAUER, GERHARD y  
BURGER, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 400 060 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).



d) si el ácido racémico es el producto final deseado, hidrolizar la función éster.

El procedimiento de acuerdo con la invención prepara ácidos alquil-5-halopent-4-enocarboxílicos racémicos o ésteres de los mismos de la fórmula (I).

5 En la fórmula (I), R es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-, *iso*- y *terc*-butilo, pentilo y hexilo.

Se da preferencia a radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, particular preferencia al radical isopropilo.

10 R<sub>1</sub> es H en el caso de los ácidos carboxílicos, y es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferiblemente un radical C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y, más preferiblemente, un radical metilo en el caso de los ésteres.

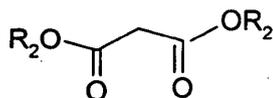
X es cloro, bromo o yodo, preferiblemente cloro.

La preparación de la invención de los ácidos carboxílicos racémicos o ésteres de los mismos de la fórmula (I) se produce en una pluralidad de etapas.

15 En la primera etapa a) se hace reaccionar, es decir, se alila un alquilmalonato de dialquilo de la fórmula (II), en que R es como se define antes y R<sub>2</sub> es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, con 1,3-dihalopropeno.

20 Compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar de acuerdo con la técnica anterior, por ejemplo de acuerdo con el documento WO 2004/052828.

Los compuestos de la fórmula (II) se preparan preferiblemente haciendo reaccionar un correspondiente malonato de dialquilo de la fórmula (III)



25 en que R<sub>2</sub> es como se define antes, con un haluro de alquilo de la fórmula R-X, en que X es bromo, cloro, yodo, y R es como se define antes, en un disolvente adecuado en presencia de un alcóxido de metal de la fórmula MOR<sub>3</sub> en que M puede ser Na, K o Li y R<sub>3</sub> es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

El haluro se utiliza en una cantidad de 0,8 a 1,5 equivalentes molares, preferiblemente de 1,0 a 1,1 equivalentes molares, en base al malonato de la fórmula (III). Se da particular preferencia a bromuros.

30 El alcóxido de metal se utiliza igualmente en una cantidad de 0,8 a 1,5 equivalentes molares, preferiblemente de 1,0 a 1,1 equivalentes molares, en base al malonato de la fórmula (III).

Disolventes adecuados son disolventes apróticos, por ejemplo hidrocarburos aromáticos (tolueno, xileno, benceno, etc.), hidrocarburos alifáticos (hexano, heptano, etc.), disolventes apróticos polares tales como amidas y sulfóxidos (DMF, DMA, NMP, DMSO, sulfolano, etc.), éteres (THF, MTBE, etc.).

35 Se da preferencia a utilizar DMF.

El compuesto de la fórmula (II) se aísla después mediante extracción. El compuesto se purifica preferiblemente mediante destilación por medio de una columna a presión reducida.

40 1,3-dihalopropeno se añade en una cantidad de 0,8 a 1,5 equivalentes molares, preferiblemente de 1,0 a 1,1 equivalentes molares. Se da preferencia a utilizar 1,3-dicloropropeno.

La reacción se efectúa en presencia de un alcóxido de metal de la fórmula MOR<sub>3</sub>, en que M puede ser Na, K o Li y R<sub>3</sub> es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y en un disolvente orgánico.

45 El alcóxido de metal se utiliza en una cantidad de 0,6 a 1,3 equivalentes molares, preferiblemente de 0,9 a 1,1 equivalentes molares, en base al malonato de la fórmula (II).

Disolventes adecuados son disolventes apróticos, por ejemplo hidrocarburos aromáticos (tolueno, xileno, benceno, etc.), hidrocarburos alifáticos (hexano, heptano, etc.), disolventes apróticos polares tales como amidas y sulfóxidos (DMF, DMA, NMP, DMSO, sulfolano, etc.), éteres (THF, MTBE, etc.), DMSO etc.

Se da preferencia a utilizar DMF.

50 La temperatura de reacción para la etapa a) es de 40 a 200°C, preferiblemente de 60 a 90°C.

Tras completarse la reacción, en la etapa b) (desalcoxicarboxilación), se añade una sal inorgánica, por ejemplo LiCl, NaCl, CaCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>, NaBr, LiCN, NaCN, etc., preferiblemente LiCl o CaCl<sub>2</sub> y un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferiblemente un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, más preferiblemente metanol. La sal inorgánica se añade en una cantidad de 0,1 a 1,5

equivalentes molares, preferiblemente de 0,5 a 0,75 equivalentes molares, basado en el malonato alilado.

El alcohol se añade en una cantidad de 0,5 a 3,0 equivalentes molares, preferiblemente de 0,8 a 1,5 equivalentes molares, basado en el malonato alilado.

5 La mezcla de reacción se calienta después a una temperatura de 130 a 180°C durante un cierto tiempo, preferiblemente a 140-145°C en el caso de DMF como disolvente.

Subsiguientemente, el éster racémico de la fórmula (I) se obtiene mediante extracción o destilación directa.

Cuando el ácido carboxílico apropiado de la fórmula (I) es el producto final deseado, la función éster se hidroliza por métodos habituales, por ejemplo añadiendo NaOH y agua y destilando subsiguientemente el alcohol formado. El ácido se aísla mediante extracción.

10 Partiendo de los correspondientes malonatos de alquilo, los ácidos alquil-5-halopent-4-enocarboxílicos racémicos y sus ésteres se obtienen mediante el procedimiento de acuerdo con la invención en rendimientos mayores en comparación con la técnica anterior de hasta el 98% de la teoría.

15 Es particularmente ventajoso que, en comparación con la técnica anterior, como resultado de la adición de alcohol en lugar de agua, se requieran cantidades significativamente menores de sal y no exista un desprendimiento vigoroso de gas durante la desalcoxicarboxilación.

20 Los ácidos alquil-5-halopent-4-enocarboxílicos racémicos y sus ésteres preparados de acuerdo con la invención se pueden luego separar en sus antípodas por métodos habituales (por ejemplo resolución enzimática u óptica clásica).

### Ejemplo 1

25 382 g (406 ml) de DMF se cargaron inicialmente en un Schmizzo y se añadieron 137 g (141 ml, 1,0 eq.) de NaOMe (disolución al 30% en metanol). Después, esta mezcla se calentó hasta 60°C ( $\pm$  3°C) y se dosificaron 131 g (0,753 mol) de isopropilmalonato de dimetilo en el espacio de una hora. Subsiguientemente, una mezcla de metanol/DMF (201 g) se separó por destilación a presión (300 mbar a 60 mbar) y a una temperatura de 60°C.

Después de ello, a 80°C ( $\pm$  3°C) se dosificaron 86 g (79 ml, 0,779 mol, 1,03 eq.) de 1,3-dicloropropeno en el espacio de una hora, y la mezcla de reacción se calentó luego a 80°C ( $\pm$  3°C) durante dos horas.

30 La mezcla de reacción se calentó hasta 140°C y una disolución al 25% de LiCl (0,6 eq.) en metanol (19 g de LiCl en 58 g de metanol) se dosificó en el espacio de dos horas, y la mezcla de reacción se calentó a 140-142°C durante 6 horas adicionales, en el transcurso de las cuales se separó por destilación una parte del metanol y se formaron aprox. 1,5 moles de gas (principalmente CH<sub>3</sub>Cl y CO<sub>2</sub>). La cantidad máxima de gas en la primera media hora era de aprox. 6 litros.

35 Tras completarse la reacción, el disolvente (DMF) y el metanol en exceso se separaron por destilación de manera sustancialmente completa bajo presión reducida. El resto se mezcló con 200 g de agua, 89 g de HCl al 34% y 200 g de MTBE y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó 1 vez con 50 g de agua, y el disolvente se separó a presión reducida. Se obtuvieron aprox. 140 g de producto, de los cuales aprox. 125 g eran éster y 13 g el ácido correspondiente.

Para preparar el ácido correspondiente, el producto anterior se procesó ulteriormente.

45 140 g de producto bruto se suspendieron en 150 g de agua y se añadieron 70 g de NaOH al 50% (1,15 eq.). La mezcla de reacción se cargó inicialmente en un autoclave y se calentó a como máx. 3 bar y a una temperatura de 100-110°C durante dos horas. Tras completarse la reacción, el metanol formado se separó por destilación a través de la parte superior. Después de ello, la mezcla se ajustó a pH 1,5 con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (al 76%) y se extrajo 2 veces con 100 g de IPAT cada vez, y el disolvente se separó a presión reducida. Se obtuvieron 125-127 g de ácido (96% de la teoría) en forma de un líquido incoloro.

### 50 Ejemplo 2:

Un recipiente de reacción se cargó con dimetilformamida (406 ml, 382 g) y metóxido de sodio (140 ml, 136 g, 753 mmol, una disolución al 30% en metanol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C. Isopropilmalonato de dimetilo (127 ml, 131 g, 753 mmol) se dosificó en el espacio de treinta minutos, y el metanol se separó por

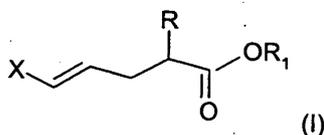
55 destilación a una temperatura de 69-74°C y una presión de 330-50 mbar. *Trans*-1,3-dicloropropeno (70 ml, 84 g, 753 mmol) se incorporó dosificadamente a 80°C en el espacio de una hora, y la disolución de reacción se agitó a 80°C durante noventa minutos.

## ES 2 400 060 T3

- 5 Se añadió  $\text{CaCl}_2$  (83,5 g, 753 mmol), y la mezcla se calentó hasta 140-145°C. Se incorporó dosificadamente metanol de forma continua (un total de 30 ml, 24 g, 742 mmol), en cuyo transcurso la temperatura de reacción se mantuvo en aprox. 140-145°C. La suspensión se agita a esta temperatura durante 12 horas, en el transcurso de las cuales se formó gas (principalmente  $\text{CH}_3\text{Cl}$  y  $\text{CO}_2$ ). La cantidad máxima de gas en la primera media hora era de aprox. 6 litros.
- 10 Dimetilformamida (260 ml, 247 g) se separó por destilación a 70-80°C y una presión de (150 - 25 mbar). La suspensión resultante se enfrió hasta 55°C y se mezcló con 250 g de agua, 90 g de HCl (una disolución acuosa al 34%) y 190 g de MTBE.
- 10 Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 100 g de agua. La fase orgánica, así obtenida, se elaboró como sigue:
- 15 La fase orgánica en MTBE se concentró a presión reducida. El resto de MTBE se separó añadiendo 50 g de agua y separando por destilación una mezcla de MTBE/agua.
- 20 Se añadieron agua (135 g) y disolución de hidróxido de sodio (75 g, 49 ml, una disolución acuosa al 50%) y la disolución de reacción se calentó a una presión de cómo máx. 3 bar y 105-110°C durante dos horas. Tras completarse la reacción, se separaron por destilación aprox. 60 ml de una mezcla de MeOH/agua. Después de ello, se añadió agua (135 g) y se ajustó a pH 3,0-4,0 con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (disolución acuosa al 76%). La disolución se mezcló con acetato de isopropilo a 25°C y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 30 g de agua y el disolvente se separó a presión reducida. Se obtuvieron 191 g de ácido racémico en forma de un líquido parduzco (92% de la teoría).
- 25 La fase orgánica en MTBE se extrajo con agua (25 g) y disolución de hidróxido de sodio (10 g, disolución acuosa al 50%) y luego se lavó con agua (25 g). Las fases acuosas reunidas contenían 17 g de ácido *rac.* (13% de la teoría) que puede esterificarse con MeOH y cantidades catalíticas de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se destiló a 170-171°C y a presión estándar. Se obtuvieron 113 g de éster *rac.* en forma de un líquido incoloro (79% de la teoría).

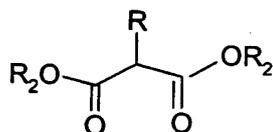
## REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar ácidos alquil-5-halopent-4-enocarboxílicos racémicos y ésteres de los mismos de la fórmula (I)



en que R es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>1</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y X es cloro, bromo o yodo, que comprende

a) hacer reaccionar un alquilmalonato de dialquilo de la fórmula (II)



en que R es como se define arriba y R<sub>2</sub> es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en presencia de un alcóxido de metal de la fórmula MOR<sub>3</sub>, en que M puede ser Na, K o Li, y R<sub>3</sub> es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y en un disolvente orgánico, con 1,3-dihalopropeno para dar el correspondiente malonato alilado, luego

b) después de la conversión completa, añadir una sal inorgánica y un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> a la mezcla de reacción, calentar la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo, luego

c) aislar de la mezcla de reacción el éster racémico deseado de la fórmula (I) mediante extracción o destilación directa y

d) si el ácido racémico es el producto final deseado, hidrolizar la función éster.

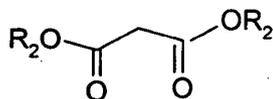
2.- El procedimiento según la reivindicación 1, en el que 1,3-dihalopropeno se utiliza en la etapa a) en una cantidad de 0,8 a 1,5 equivalentes molares y el alcóxido de metal en una cantidad de 0,6 a 1,3 equivalentes molares, basada en cada caso en el malonato de la fórmula (II).

3.- El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, en el que el 1,3-dihalopropeno utilizado es 1,3-dicloropropeno.

4.- El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la sal inorgánica utilizada en la etapa b) es una sal del grupo de LiCl, CaCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>, NaCl, NaBr, LiCN o NaCN, y el alcohol utilizado es un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

5.- El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la sal inorgánica se utiliza en la etapa b) en una cantidad de 0,1 a 1,5 equivalentes molares, y el alcohol en una cantidad de 1,0 a 3,0 equivalentes molares, en base en cada caso al malonato alilado.

6.- El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el alquilmalonato de dialquilo de la fórmula (II) se prepara primero haciendo reaccionar un correspondiente malonato de dialquilo de la fórmula (III)



en que R<sub>2</sub> es como se define antes, con un haluro de alquilo de la fórmula R-X, en que X es bromo, cloro, yodo, y R es como se define antes, en un disolvente adecuado en presencia de un alcóxido de metal de la fórmula MOR<sub>3</sub>, en que M puede ser Na, K o Li y R<sub>3</sub> es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

7.- El procedimiento según la reivindicación 6, en el que el haluro se utiliza en una cantidad de 0,8 a 1,5 equivalentes molares y el alcóxido de metal en una cantidad de 0,8 a 1,5 equivalentes molares, basada en cada caso en el malonato de la fórmula (III).

8.- El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el malonato de la fórmula (II) se purifica por destilación por medio de una columna a presión reducida antes de la reacción con 1,3-dihalopropeno.