

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 735**

51 Int. Cl.:

C07C 51/487 (2006.01)

C07C 57/52 (2006.01)

C07C 229/26 (2006.01)

C07B 57/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2006 E 06834835 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 1961728**

54 Título: **Método para producir ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico o una sal de aminoácido básico del mismo**

30 Prioridad:

16.12.2005 JP 2005362862

12.06.2006 JP 2006162220

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

24.01.2014

73 Titular/es:

**ASAHI GLASS COMPANY, LIMITED (100.0%)
Shin-Marunouchi Building, 1-5-1 Marunouchi,
Chiyoda-ku
Tokyo 100-8405, JP**

72 Inventor/es:

**MAKINO, MAYUMI;
SAKATA, KAZUHISA y
MATSUMURA, YASUSHI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 439 735 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para producir ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico o una sal de aminoácido básico del mismo

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a un método para producir un ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo, una sal del aminoácido básico del mismo, o un éster del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo, que es útil como un producto intermedio de, p. ej., productos químicos agrícolas o medicamentos.

10 **Antecedentes de la técnica**

Para la resolución óptica de una mezcla de isómeros ópticos, tal como una modificación racémica, se conocen, por ejemplo, los siguientes métodos.

- (1) Cristalización preferencial de una modificación racémica
- (2) Un método diastereómero que emplea un agente de resolución
- (3) Un método de separación mediante una columna cromatográfica empaquetada con un material ópticamente activo
- (4) Un método de separación que emplea la estereoespecificidad de una reacción enzimática
- (5) Un método de separación que emplea una membrana ópticamente activa

En estos métodos no hay regularidades establecidas acerca de una relación entre el tipo de una mezcla de isómeros ópticos y el método adecuado para la resolución óptica de la mezcla de isómeros ópticos. Por lo tanto, cuando se va a llevar a cabo la resolución óptica de mezclas de isómeros ópticos, el método y las condiciones necesitan ser consideradas para cada mezcla de isómeros ópticos, y necesita identificarse un pasa-no pasa.

Para la resolución óptica de una mezcla de isómeros ópticos del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico se han propuesto, por ejemplo, los siguientes métodos.

(A) Un método de separación que emplea la estereoespecificidad de una reacción enzimática que emplea un derivado de esterasa de hígado de cerdo que reconoce el isómero R (Documento de patente 1).

(B) Un método diastereómero que emplea cinconidina que es un alcaloide ópticamente activo, como un agente de resolución, en donde se añade trietilamina a una modificación racémica y cinconidina, para precipitar una sal en el seno de tetrahidrofurano, seguido de recristalización, dos veces, en acetona (Documento 2 de patente).

Sin embargo, cada método tenía problemas de manera que el rendimiento y la pureza óptica eran insuficientes, y la operación era compleja.

Documento 1 de patente: WO 01/09079

Documento 2 de patente: WO 02/08172

45 **Descripción de la invención**

Objetivo que se logrará mediante la invención

La presente invención va a proporcionar un método para producir un ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo, una sal del aminoácido básico del mismo o un éster del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo con un elevado rendimiento y una elevada pureza óptica con una sencilla operación.

Medios para lograr el objetivo

La presente invención proporciona lo siguiente.

(1) Un método para producir una sal de un aminoácido básico de un ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo, que comprende precipitar el aminoácido básico del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo a partir de una solución disolvente que contiene una mezcla de isómeros ópticos del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico y un aminoácido básico ópticamente activo o una sal del mismo.

(2) El método según el anterior (1), en donde la solución disolvente es una solución disolvente formada disolviendo la mezcla de isómeros ópticos del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico y el aminoácido básico ópticamente activo o una sal del mismo, en un disolvente, o una solución disolvente formada disolviendo, en el disolvente, un producto formado haciendo reaccionar el aminoácido básico ópticamente activo o una sal del mismo con la mezcla de isómeros ópticos del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico.

(3) El método según los anteriores (1) o (2), en donde la mezcla de isómeros ópticos del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico es una modificación racémica del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico.

(4) El método según uno cualquiera de los anteriores (1) a (3), en donde el aminoácido básico ópticamente activo es L-(+)-lisina.

(5) El método según uno cualquiera de los anteriores (1) a (4), en donde el ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo es el isómero S.

(6) El método según uno cualquiera de los anteriores (1) a (5), en donde la solución disolvente es una solución de disolvente que contiene un alcohol.

(7) El método según uno cualquiera de los anteriores (1) a (5), en donde la solución disolvente es una solución de disolvente que contiene una cetona.

(8) El método según uno cualquiera de los anteriores (1) a (5), en donde la solución disolvente es una solución de disolvente que contiene un alcohol y una cetona.

(9) El método según uno cualquiera de los anteriores (1) a (8) que comprende además la etapa de disolver la sal del aminoácido básico del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo en un disolvente para obtener una solución disolvente de la sal del aminoácido básico del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo y, después, precipitar en el seno de la solución disolvente la sal del aminoácido básico del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo.

(10) El método según uno cualquiera de los anteriores (1) a (9) que comprende además someter el aminoácido básico del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo a una reacción de desalación para producir un ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo.

(11) El método según el anterior (10) que comprende además hacer reaccionar un aminoácido básico ópticamente activo con el ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo.

(12) Un método para producir un ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo, que comprende someter una sal de un ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo con L-(+)-lisina, a una reacción de desalación.

(13) Un método para producir ácido (S)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico, que comprende someter una sal del ácido (S)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico con L-(+)-lisina, a una reacción de desalación.

(14) El método según una cualquiera de los anteriores 10 ó 12 que comprende además hacer reaccionar el ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo con un alcohol para producir un éster del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo.

(15) El método según el anterior (14), en donde el ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo es el isómero S.

(16) Una sal del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo con un aminoácido básico.

(17) La sal según el anterior (16), en donde la sal es una sal del ácido (S)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico con L-(+)-lisina.

Efectos de la invención

Mediante la presente invención, es posible producir un ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo, una sal del aminoácido básico del mismo o un éster del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo con un elevado rendimiento y una elevada pureza óptica mediante una sencilla operación.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

En la presente invención, la producción del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico (en lo sucesivo denominado derivado del ácido 4-pentenoico), una sal del aminoácido básico del mismo (en lo sucesivo denominada sal del derivado del ácido 4-pentenoico) y éster del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico (en lo sucesivo denominado derivado éster del ácido 4-pentenoico), puede llevarse a cabo dirigiendo las siguientes etapas respectivas (a) a (f) de forma secuencial.

(a) Preparar una solución disolvente que contenga una mezcla de isómeros ópticos del derivado del ácido 4-pentenoico y un aminoácido básico ópticamente activo o una sal del mismo.

(b) Precipitar una sal del derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo en el seno de la solución disolvente.

(c) Si el caso lo requiere, reprecipitar la sal del derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo obtenida en la anterior etapa (b).

(d) Si el caso lo requiere, el derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo es obtenido desalando la sal del derivado del ácido 4-pentenoico obtenida en la anterior etapa (b) o (c)

(e) Si el caso lo requiere, purificar el derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo obtenido en la anterior etapa (d).

(f) Obtener un derivado éster del ácido 4-pentenoico ópticamente activo llevando a cabo una reacción de esterificación del derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo obtenido en la anterior etapa (d) o (e) con un alcohol.

En la anterior etapa (a), es posible preparar la solución disolvente, por ejemplo, por un método (a-1) o (a-2).

(a-1) Una solución disolvente se forma disolviendo, en un disolvente, una mezcla de isómeros ópticos del derivado del ácido 4-pentenoico, y un aminoácido básico ópticamente activo o una sal del mismo.

(a-2) Un producto formado haciendo reaccionar una mezcla de isómeros ópticos del derivado del ácido 4-pentenoico con un aminoácido básico ópticamente activo o una sal del mismo, se disuelve en un disolvente.

La mezcla de isómeros ópticos del derivado del ácido 4-pentenoico en la etapa (a), incluye una mezcla de isómero R e isómero S del derivado del ácido 4-pentenoico (especialmente, se prefiere una modificación racémica que sea una mezcla 1:1 (relación molar) de isómero R e isómero S). Además, la mezcla de isómeros ópticos puede contener además uno o más isómeros ópticos del ácido (4Z)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico, que son isómeros en la posición 4.

La modificación racémica del derivado del ácido 4-pentenoico puede, por ejemplo, formarse mediante el método descrito en WO 2004/052828.

El aminoácido básico ópticamente activo puede, por ejemplo, ser lisina ópticamente activa, arginina ópticamente activa o histidina ópticamente activa. Desde el punto de vista de la disponibilidad y coste se prefiere L-(+)-lisina.

La L-(+)-lisina o su sal puede obtenerse en la forma, por ejemplo, de un anhídrido, de un monohidrato, de un hidrato, de una solución acuosa al 50 %, de un monohidrocloreto o de un dihidrocloreto.

La cantidad de aminoácido básico ópticamente activo o su sal es preferiblemente de 0,1 a 5 veces por mol, más preferiblemente de 0,8 a 3 veces por mol, de forma preferiblemente adicional de 0,9 a 2 veces por mol, basado en la cantidad del derivado del ácido 4-pentenoico que tiene la estructura estérica deseada, que está contenido en la mezcla de isómeros ópticos. Por ejemplo, cuando una modificación racémica se va a resolver ópticamente, 1/2 vez por mol de la cantidad total de la modificación racémica será la cantidad del derivado del ácido 4-pentenoico que tenga la estructura estérica deseada.

Como disolvente, se menciona agua o un disolvente orgánico. El disolvente puede ser un solo disolvente o una mezcla de dos o más disolventes.

Como disolvente orgánico, se prefiere un disolvente que no reaccione con el derivado del ácido 4-pentenoico, el aminoácido básico ópticamente activo o la sal del derivado del ácido 4-pentenoico.

El disolvente que se usará es preferiblemente el mismo usado en la precipitación y cristalización más adelante mencionadas.

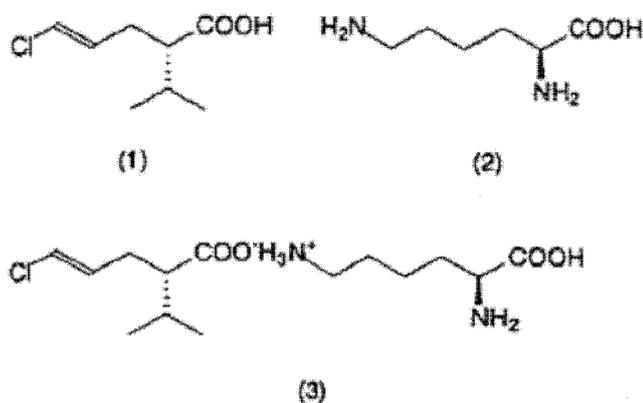
El disolvente orgánico puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un éter tal como éter dietílico, metil ter-butil éter, dioxano, tetrahidrofurano (THF) o dimetoxietano; un alcohol tal como metanol, etanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-propanol o 1,1-dimetil-etanol; un glicol tal como etilenglicol o dietilenglicol; un éster tal como acetato de etilo; un nitrilo tal como acetonitrilo; una amida tal como N,N-dimetilformamida, un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido; un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano o 1,1,2,2-tetracloroetano; una cetona tal como acetona o 2-butanona.

El disolvente orgánico es preferiblemente un sólo disolvente de un alcohol, un sólo disolvente de una cetona, o una mezcla de un alcohol y una cetona, ya que la sal del derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo es de ese modo eficientemente precipitada.

El alcohol es preferiblemente un alcohol C₁₋₄, de forma particularmente preferible metanol, etanol, 1,1-dimetil-etanol o 2-propanol.

Como cetona, se prefiere de forma particular la acetona.

- 5 Cuando se usa alcohol como disolvente orgánico, se prefieren uno o más alcoholes, una mezcla de los mismos con agua, o una mezcla de los mismos con una cetona y agua. Cuando se usa metanol, se prefiere usar metanol sólo, ya que puede disminuirse la cantidad de disolvente. Además, cuando se usa etanol, 1,1-dimetil-etanol o 2-propanol, se prefiere usarlo como una mezcla con agua o una mezcla con acetona y agua.
- 10 Cuando se usa una cetona como disolvente orgánico, se prefieren una mezcla de una cetona y agua o una mezcla de una cetona, un alcohol y agua. Cuando se usa acetona, se prefiere usarla como una mezcla con agua, y de forma particular se prefiere usarla como una mezcla con agua y 2-propanol.
- 15 Cuando se usa una mezcla de un alcohol y agua, la relación de mezclado varía dependiendo del tipo de alcohol. De forma normalmente preferible, el agua es mayor del 0 % en volumen y como máximo 20 % en volumen, basado en el alcohol.
- 20 En una mezcla de etanol y agua, el agua es preferiblemente mayor del 0 % en volumen y como máximo 10 % en volumen, basado en etanol. En una mezcla de 2-propanol y agua, el agua es preferiblemente de 2 % en volumen a 15 % en volumen, basado en 2-propanol.
- 25 Cuando se usa una mezcla de una cetona y agua, la relación de mezclado varía dependiendo del tipo de cetona. De forma normalmente preferible, el agua es mayor del 0 % en volumen y como máximo 20 % en volumen, basado en la cetona. En una mezcla de acetona y agua, el agua es preferiblemente de 2 % en volumen a 15 % en volumen, basado en acetona.
- 30 Cuando se usa una mezcla de una cetona, un alcohol y agua, la relación de mezclado varía dependiendo de los tipos de cetona y alcohol. De forma normalmente preferible, el agua es mayor del 0 % en volumen y como máximo 20 % en volumen, basado en la cetona, y el alcohol es preferiblemente mayor del 0 % en volumen y menor del 100 % en volumen, basado en la cetona. En una mezcla de acetona, 2-propanol y agua, agua es preferiblemente de 2 % en volumen a 15 volumen %, basado en acetona, y 2-propanol es preferiblemente de 5 % en volumen a menor del 100 % en volumen, basado en acetona.
- 35 La cantidad de disolvente orgánico es, de forma normalmente preferible, de 2 a 200 veces en masa, más preferiblemente de 4 a 50 veces en masa, basado en el derivado del ácido 4-pentenoico que tiene la estructura estérica deseada.
- 40 La solución disolvente puede contener una base para llevar a cabo la resolución óptica.
- 45 La base puede ser, por ejemplo, una base inorgánica tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico o hidrogenocarbonato sódico; una base orgánica tal como piridina, trietilamina o N,N-dimetilanilina.
- 50 La cantidad de la base es preferiblemente de 0,1 a 10 veces por mol, más preferiblemente de 0,2 a 4 veces por mol, basado en el derivado del ácido 4-pentenoico que tiene la estructura estérica deseada, que está contenido en una mezcla de isómeros ópticos.
- Como método de precipitación de la anterior etapa (b), se mencionan el método (b-1) o el (b-2).
- (b-1) Un método que utiliza la diferencia en solubilidad, mediante la temperatura, de la sal del derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo en un disolvente.
- (b-2) Un método que evapora una parte del disolvente de la solución disolvente.
- Como etapa (b), se prefiere el método (b-1). El precipitado puede ser cristal, no cristal o una mezcla de los mismos. Además, la etapa (b) en la presente invención es preferiblemente una etapa para precipitar una sal del derivado del ácido (S)-4- pentenoico con L-(+)-lisina.



La anterior etapa (c) es una etapa que se llevará a cabo opcionalmente, y preferiblemente se lleva a cabo cuando la pureza óptica del precipitado de la sal del derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo, que se obtiene en la anterior etapa (b), es menor que la pureza deseada. De forma particular, cuando una modificación racémica se usa como la mezcla de isómeros ópticos, la pureza óptica tiende a ser baja, por lo que se prefiere llevar a cabo la etapa (c). Además, el etapa (c) en la presente invención es preferiblemente una etapa para reprecipitar una sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico con L-(+)-lisina.

En la etapa (c), el precipitado obtenido en la etapa (b) se disuelve en un disolvente para obtener una solución disolvente de la sal del derivado del ácido 4-pentenoico, y después, la sal del derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo es precipitada en el seno de la solución disolvente. El precipitado formado en la etapa (c) puede ser cristal, no cristal o una mezcla de los mismos, y se prefiere el cristal.

El disolvente puede ser similar al usado in las etapas (a) y (b), y se prefiere usar un alcohol o una mezcla de un alcohol y agua. Los modos preferidos para el disolvente son los mismos que los modos del disolvente descrito en la etapa (a). El disolvente en la etapa (c) puede ser el mismo disolvente que en las etapas (a) y (b) o un disolvente diferente, y se prefiere que sea el mismo disolvente.

La reacción de desalación en la anterior etapa (d) se lleva a cabo mediante el método (d-1) o el (d-2).
 (d-1) Un método de poner en contacto la sal del derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo con un ácido fuerte.
 (d-2) Un método de hacer reaccionar la sal del derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo con una base.

El ácido fuerte puede ser, por ejemplo, ácido hidrocórico, ácido sulfúrico o ácido nítrico.

La base puede ser, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico o hidrogenocarbonato sódico.

Se prefiere llevar a cabo la reacción de desalación por el método (d-1).

El método (d-1) puede ser llevado a cabo en un medio acuoso. La cantidad de agua es preferiblemente una cantidad en donde la sal resultante del ácido fuerte con el aminoácido básico se disolverá de forma suficiente.

Además, la etapa (d) en la presente invención es preferiblemente una etapa para llevar a cabo una reacción de desalación de la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico con L-(+)-lisina.

La mayor parte del derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo obtenido en la etapa (d) se separa en un material aceitoso, y una parte se disuelve en una fase acuosa. El derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo disuelto en la fase acuosa puede ser extraído con un disolvente orgánico. El disolvente orgánico puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo tal como hexano o ciclohexano; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un éster tal como acetato de etilo; un éter tal como éter dietílico, metil ter-butil éter o tetrahidrofurano.

La anterior etapa (e) es una etapa para purificar el derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo obtenido en la anterior etapa (d), si el caso lo requiere.

La etapa (e) se lleva a cabo preferiblemente por los siguientes métodos de repetir una reacción de formación de sal y una reacción de desalación. Es decir, el derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo se hace reaccionar con el aminoácido básico ópticamente activo para obtener una sal del derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente

activo, y después, la sal del derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo, se somete a la reacción de desalación para obtener el derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo.

5 La anterior etapa (f) es una etapa para hacer reaccionar el derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo obtenido en la etapa (d) o (e), con un alcohol para obtener un derivado éster del ácido 4-pentenoico ópticamente activo.

10 El alcohol es preferiblemente un alcanol que tiene como máximo 6 átomos de carbono, o un aralcanol que tiene un total de como máximo 14 átomos de carbono, más preferiblemente un alcanol inferior (alcanol que tiene como máximo 4 átomos de carbono), de forma particularmente preferible metanol o etanol.

15 Como reacción de esterificación, es ampliamente usado un método general de deshidratación-condensación. Por ejemplo, se menciona un método para llevar a cabo una reacción en presencia de un ácido o de un agente deshidratante. La reacción de esterificación es de forma preferiblemente específica un método tal que se añade un alcohol al derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo, seguido de agitación, y después, se añade un ácido.

20 La cantidad de alcohol es preferiblemente de 1 a 1×10^2 veces por mol, de forma particularmente preferible de 1 a 50 veces por mol, basado en el derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo. El ácido puede ser, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido hidrocórico o ácido para-toluensulfónico, y el particularmente preferido es el ácido sulfúrico.

25 En la reacción de esterificación, se prefiere ajustar la cantidad del ácido y la temperatura de reacción para impedir la racemización. La cantidad del ácido es preferiblemente de 0,1 a 20 veces por mol, basado en el derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo. La temperatura de reacción está preferiblemente a un nivel desde 50 a 150 °C, más preferiblemente a un nivel desde 50 a 110 °C.

30 El derivado del ácido 4-pentenoico contenido en, p. ej., un líquido residual de las anteriores etapas respectivas (b), (c), (d) y (e), puede recuperarse y reciclarse. Por ejemplo, (i) después de que la sal del aminoácido básico del isómero S sea precipitado en la etapa (b), el isómero R contenido en el líquido residual es recuperado y si el caso lo requiere, es purificado y usado como producto intermedio; (ii) una gran cantidad de isómero R está contenida en el líquido residual, y por lo tanto, cuando se requiere el isómero S como producto intermedio, el isómero R es recuperado y formado en una modificación racémica, y es reutilizado como una mezcla de isómeros ópticos para producir el isómero S.

35 El aminoácido básico ópticamente activo puede recuperarse añadiendo una base fuerte (p. ej., una solución de hidróxido sódico) al líquido residual en la etapa (d), seguido, p. ej., de un método de extracción.

40 La sal del derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo obtenida en el método de la presente invención, es un nuevo compuesto, y es útil como un producto intermedio de, p. ej., un producto químico agrícola o medicamentos. Como sal del derivado del ácido 4-pentenoico, se prefiere una sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico con L-(+)-lisina, ya que es más útil como un producto intermedio de, p. ej., un producto químico agrícola o medicamentos.

45 La pureza óptica del derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo obtenido en el método de la presente invención es preferiblemente al menos del 97 %, más preferiblemente al menos del 98 %, más preferiblemente al menos del 99 %.

Ejemplos

Ahora, la presente invención será descrita más detalladamente con referencia a los Ejemplos.

50 En lo sucesivo, “ % ” significa “% en masa” a menos que se especifique lo contrario.

En los Ejemplos, cromatografía de gases se abrevia como GC.

55 La estructura de un compuesto se determinó comparando con datos conocidos.

La pureza óptica se mide por GC empleando una columna de Lipodex E 50 m x 0,25 mm (fabricada por Macherey-Nagel).

60 El espectro de RMN se midió empleando un dispositivo con 300 MHz, y se usó tetrametilsilano como patrón interno. Un cambio químico se muestra en ppm, s representa singulete, t representa triplete, m representa multiplete, y la unidad de la constante de acoplamiento (J) es el Hz.

Ejemplo 1

En un matraz de vidrio de tipo berenjena, se introdujo una suspensión de L-(+)-lisina monohidrato (2,7 g, 16,5 mmol) en etanol anhidro (90 ml). A la suspensión, se añadió la modificación racémica del derivado del ácido 4-pentenoico (5,3 g, 30 mmol), y con agitación, se calentó con reflujo a 90 °C durante 1 hora para preparar una solución disolvente. Después de terminar el calentamiento, la solución disolvente se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación, por lo que precipitó un sólido blanco. La solución disolvente se agitó adicionalmente a aproximadamente 7 °C durante la noche.

El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de etanol y metil ter-butyl éter (etanol/metil ter-butyl éter = 1:1 (relación en volumen)), y se secó bajo presión reducida para obtener la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico -(L)-lisina (3,75 g, 11,6 mmol). El rendimiento a partir de la modificación racémica fue del 39 %.

En un matraz de vidrio de tipo berenjena, se introdujo la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (3,75 g), y se añadieron además 2 mol/l del ácido hidroclicórico (12 ml), seguido de extracción con metil ter-butyl éter (10 ml x dos veces). Después de lavar la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml) se concentró bajo presión reducida para obtener derivado del ácido (S)-4-pentenoico (2,00 g, 11,3 mmol). El rendimiento del derivado del ácido 4-pentenoico a partir de la modificación racémica fue del 38 %.

A una solución que tiene derivado del ácido (S)-4-pentenoico (10 mg) disuelto en acetato de etilo (0,5 ml), se añadió metanol (0,3 ml), y con agitación a temperatura ambiente, se añadió una solución de hexano (0,15 ml) que contenía 0,60 mol/l de trimetilsilildiazometano. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno para obtener un producto concentrado. El producto concentrado se diluyó con acetato de etilo, y se analizó mediante análisis por GC, por lo que la pureza óptica fue del 98,3 % para el isómero S y 1,7 % para el isómero R.

Ejemplo 2

En un frasco vial de vidrio, se introdujo la modificación racémica del derivado del ácido 4-pentenoico (1,76 g, 10 mmol). A la modificación racémica, se añadió anhídrido de L-(+)-lisina (1,46 g, 10 mmol) y metanol (4 ml), y la mezcla se calentó con agitación, en una placa caliente hasta ebullición para preparar una solución disolvente. Después de terminar el calentamiento, la solución disolvente se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación, por lo que precipitó un sólido blanco.

El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de metanol y metil ter-butyl éter (metanol/metil ter-butyl éter = 1:1 (relación en volumen)), para obtener la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina.

En un frasco vial de vidrio, se introdujo la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (cantidad total), y se añadieron adicionalmente 2 mol/l del ácido hidroclicórico (4ml), seguido de extracción con metil ter-butyl éter (2 ml x 3 veces). Concentrando la capa orgánica bajo presión reducida, se obtuvo derivado del ácido (S)-4-pentenoico (469 mg, 2,66 mmol). El rendimiento del derivado del ácido 4-pentenoico a partir de la modificación racémica fue del 27 %.

El derivado del ácido (S)-4-pentenoico (10 mg) se sometió al mismo tratamiento preliminar que en el Ejemplo 1, y después se analizó mediante análisis por GC, por lo que la pureza óptica fue del 92,5 % para el isómero S y 7,5 % para el isómero R.

Ejemplo 3

En un frasco vial de vidrio, se introdujo el derivado del ácido (S)-4-pentenoico (424 mg, 2,4 mmol) con una pureza óptica de 92,5 %, obtenido en el Ejemplo 2, y se añadió adicionalmente anhídrido de L-(+)-lisina (351 mg, 2,4 mmol) y metanol (3 ml), seguido de calentamiento con agitación, en una placa caliente hasta ebullición para preparar una solución disolvente. La solución disolvente se concentró en una corriente de nitrógeno, hasta que el metanol llegó a 2 ml, y se dejó enfriar, por lo que precipitó un sólido blanco.

Después de enfriar en frigorífico durante la noche, el sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de metanol y metil ter-butyl éter (metanol/metil ter-butyl éter = 1:1 (relación en volumen)), para obtener la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina.

En un frasco vial de vidrio, se introdujo derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (cantidad total), y se añadieron adicionalmente 2 mol/l del ácido hidroclicórico (2 ml), seguido de extracción con metil ter-butyl éter (1 ml x dos veces). Concentrando la capa orgánica bajo presión reducida, se obtuvo derivado del ácido (S)-4-pentenoico (303 mg, 1,7 mmol). El rendimiento del derivado del ácido (S)-4-pentenoico, con una pureza óptica de 92,5 %, fue del 71 %.

El derivado del ácido (S)-4-pentenoico (10 mg) obtenido se sometió al mismo tratamiento preliminar que en el

Ejemplo 1, y después se analizó mediante análisis por GC, por lo que la pureza óptica fue del 98,5 % para el isómero S y 1,5 % para el isómero R.

Ejemplo 4

En un matraz de vidrio de tipo berenjena, se introdujo una suspensión de L-(+)-lisina monohidrato (2,7 g, 16,5 mmol) en etanol anhidro (85 ml). A la suspensión, se añadió la modificación racémica del derivado del ácido 4-pentenoico (5,3 g, 30 mmol), y con agitación, se calentó con reflujo a 90 °C durante 1 hora para preparar una solución disolvente. Después de terminar el calentamiento, la solución disolvente se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación, por lo que precipitó un sólido blanco. La solución disolvente se agitó adicionalmente a aproximadamente 7 °C durante la noche.

El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de etanol y ter-butil metil éter (etanol/metil ter-butil éter = 1:1 (relación en volumen)), y se secó bajo presión reducida para obtener la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (3,86 g, 12,0 mmol). El rendimiento a partir de la modificación racémica fue del 40 %.

En un tubo Eppendorf, se introdujo la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (20 mg), y se añadieron adicionalmente 2 mol/l del ácido hidroclicórico (0,5 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (0,5 ml). A la capa orgánica, se añadieron 0,15 ml de metanol, y se añadió una solución de hexano (0,15 ml) de 0,60 mol/l trimetildiazometano con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno para obtener un producto concentrado. El producto concentrado se diluyó con acetonitrilo, y se analizó mediante análisis por GC, por lo que la pureza óptica fue del 96,7 % para el isómero S y 3,3 % para el isómero R.

Ejemplo 5

En un matraz de vidrio de tipo berenjena, se introdujo sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina con una pureza óptica de 96,7 %, obtenido en el Ejemplo 4 (3,86 g, 12,0 mmol), y se añadieron adicionalmente metanol (15 ml) y etanol anhidro (35 ml). Con agitación, la mezcla se calentó con reflujo a 90 °C durante 1 hora para preparar una solución disolvente. Después de terminar el calentamiento, la solución disolvente se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación, por lo que precipitó un sólido blanco. La solución disolvente se agitó adicionalmente a aproximadamente 7 °C durante la noche.

El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de etanol y metil ter-butil éter (etanol/metil ter-butil éter = 1:1 (relación en volumen)), y se secó bajo presión reducida para obtener sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (3,08 g, 9,55 mmol). El rendimiento de la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina, con una pureza óptica del 96,7 %, fue del 80 %.

En un matraz de vidrio de tipo berenjena, se introdujo la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (3,06 g), y se añadieron adicionalmente 2 mol/l del ácido hidroclicórico (10 ml), seguido de extracción con metil ter-butil éter (10 ml x dos veces). Después de lavar la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se concentró bajo presión reducida para obtener el derivado del ácido (S)-4-pentenoico (1,65 g, 9,36 mmol). El rendimiento de la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina con una pureza óptica de 96,7 %, fue del 78 %.

El derivado del ácido (S)-4-pentenoico (10 mg) obtenido se sometió al mismo tratamiento preliminar que en el Ejemplo 1, y después se analizó mediante análisis por GC, por lo que la pureza óptica fue del 99,95 % para el isómero S y 0,05 % para el isómero R.

Ejemplo 6

En un matraz de vidrio de tipo berenjena, se introdujo la modificación racémica del derivado del ácido 4-pentenoico (5,3 g, 30 mmol). A la modificación racémica, se añadieron adicionalmente L-(+)-lisina monohidrato (2,7 g, 16,5 mmol) y etanol anhidro (95 %, 25 ml), y con agitación, la mezcla se calentó con reflujo a 90 °C durante 1 hora para preparar una solución disolvente. Después de terminar el calentamiento, la solución disolvente se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación, por lo que precipitó un sólido blanco. La solución disolvente se agitó adicionalmente a aproximadamente 7 °C durante la noche.

El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de etanol y metil ter-butil éter (etanol/metil ter-butil éter = 1:1 (relación en volumen)), y se secó bajo presión reducida para obtener sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (2,33 g, 7,2 mmol). El rendimiento a partir de la modificación racémica fue del 24 %.

Temperatura de fusión: 173,5 a 174,5 °C.

¹H-NMR (CD₃OD) (valor de δ): 0,77 (6 H, t, J = 6,9 Hz), 1,23 a 1,41 (2 H, m), 1,50 a 1,64 (3 H, m), 1,73 a 1,86 (3 H,

m), 1,94 a 2,05 (1 H, m), 2,15 a 2,24 (1 H, m), 2,89 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 3,62 (1 H, t, J = 6,0 Hz), 5,74 a 5,95 (2 H, m).

La sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (20 mg) obtenida se sometió al mismo tratamiento preliminar que en el Ejemplo 4, y después se analizó mediante análisis por GC, por lo que la pureza óptica fue del 99,1 % para el isómero S y 0,9 % para el isómero R.

Ejemplo 7

En un matraz de vidrio de tipo berenjena, se introdujo una solución acuosa al 50 % de L-(+)-lisina (4,8 g, 16,5 mmol), y se añadieron la modificación racémica del derivado del ácido 4-pentenoico (5,3 g, 3,0 mmol) y 2-propanol (50 ml). Con agitación, la mezcla se calentó con reflujo a 90 °C durante 15 minutos para preparar una solución disolvente. Después de terminar el calentamiento, la solución disolvente se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación, por lo que precipitó un sólido blanco. La solución disolvente se agitó adicionalmente a aproximadamente 7 °C durante la noche.

El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con 2-propanol, y se secó bajo presión reducida para obtener la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (3,85 g, 11,9 mmol). El rendimiento a partir de la modificación racémica fue del 40 %.

La sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina obtenida se sometió al mismo tratamiento preliminar que en el Ejemplo 4, y después se analizó mediante análisis por GC, por lo que la pureza óptica fue del 99,1 % para el isómero S y 0,9 % para el isómero R.

Ejemplo 8

En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas, se introdujo una solución acuosa al 50,7 % de L-(+)-lisina (26,9 g, 93,4 mmol), y se añadieron la modificación racémica del derivado del ácido 4-pentenoico (30,0 g, 170 mmol) y 2-propanol (226 ml). Con agitación, la mezcla se calentó con reflujo a 90 °C durante 15 minutos para preparar una solución disolvente. Después de terminar el calentamiento, la solución disolvente se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación, por lo que precipitó un sólido blanco. La solución disolvente se agitó adicionalmente a aproximadamente -10 °C durante la noche.

El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con 2-propanol 7 % hidratado, y se secó bajo presión reducida para obtener sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (20,1 g, 62,2 mmol). El rendimiento a partir de la modificación racémica fue del 37 %.

La sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina obtenida (20 mg) se sometió al mismo tratamiento preliminar que en el Ejemplo 4, y después se analizó mediante análisis por GC, por lo que la pureza óptica fue del 99,1 % para el isómero S y 0,9 % para el isómero R.

Ejemplo 9

En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas, se introdujo la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (274,1 g, 849 mmol), y se añadieron adicionalmente ácido hidroclicórico del 35 % (114 ml), seguido de extracción con metil ter-butil éter (741 ml x dos veces). Concentrando la capa orgánica bajo presión reducida, se obtuvo el derivado del ácido (S)-4-pentenoico (148,4 g, 840 mmol). El rendimiento de la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina, fue del 99 %.

En un matraz de vidrio de tipo berenjena, se introdujo derivado del ácido (S)-4-pentenoico (148,0 g, 838 mmol), y se añadieron adicionalmente metanol (110 ml) y ácido sulfúrico del 98 % (41,2 ml). Con agitación, la mezcla se calentó a 85 °C durante 20 horas. El metanol se separó por destilación bajo presión reducida, seguido de extracción con tolueno (225 ml). Después de lavar la capa orgánica con agua (150 ml x 5 veces), se concentró bajo presión reducida, y una destilación de precisión se llevó a cabo bajo presión reducida para obtener un éster metílico (122,9 g, 645 mmol) del derivado del ácido (S)-4-pentenoico. El rendimiento de la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina, fue del 76 %, y después se analizó mediante análisis por GC, por lo que la pureza óptica fue del 98,7 % para el isómero S y 1,3 % para el isómero R.

Ejemplo 10

En un matraz de vidrio de tipo berenjena, se introdujeron L-(+)-lisina monohidrato (2,7 g, 16,5 mmol) y 2,1 ml de agua, y se añadieron la modificación racémica del derivado del ácido 4-pentenoico (5,3 g, 30 mmol) y 1,1-dimetil-etanol (25 ml). Con agitación, la mezcla se calentó con reflujo a 90 °C durante 10 minutos para preparar una solución disolvente. Después de terminar el calentamiento, la solución disolvente se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación, por lo que precipitó un sólido blanco. La solución disolvente se agitó adicionalmente durante 4 noches.

El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con 1,1-dimetil-etanol 5 % hidratado, y se secó bajo presión reducida para obtener la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (2,91 g, 9,01 mmol). El rendimiento a partir de la modificación racémica fue del 30 %.

- 5 La sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (20 mg) se sometió al mismo tratamiento preliminar que en el Ejemplo 4, y después se analizó mediante análisis por GC, por lo que la pureza óptica fue del 99,4 % para el isómero S y 0,6 % para el isómero R.

Ejemplo 11

- 10 En un matraz de vidrio de tipo berenjena, se introdujo una solución acuosa al 50 % de L-(+)-lisina (4,8 g, 16,5 mmol), y se añadieron la modificación racémica del derivado del ácido 4-pentenoico (5,3 g, 30 mmol) y acetona (40 ml) para preparar una solución disolvente. Con agitación, la solución disolvente se calentó con reflujo a 90 °C durante 30 minutos, por lo que precipitó un sólido blanco. Después de terminar el calentamiento, una solución turbia del sólido blanco se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación, y se agitó adicionalmente durante la noche a temperatura ambiente.

- 15 El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con acetona 2 % hidratada, y se secó bajo presión reducida para obtener la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (2,95 g, 9,15 mmol). El rendimiento a partir de la modificación racémica fue del 31 %.

- 20 La sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina obtenida (20 mg) se sometió al mismo tratamiento preliminar que en el Ejemplo 4, y después se analizó mediante análisis por GC, por lo que la pureza óptica fue del 98,6 % para el isómero S y 1,4 % para el isómero R.

- 25 Ejemplo 12

- 30 En un matraz de vidrio de tipo berenjena, se introdujo una solución acuosa al 50 % de L-(+)-lisina (3,95 g, 13,5 mmol), y se añadieron la modificación racémica del derivado del ácido 4-pentenoico (5,3 g, 30 mmol) y acetona (30 ml) para preparar una solución disolvente. Cuando la solución disolvente se agitó a temperatura ambiente, precipitó un sólido blanco. La solución disolvente se agitó adicionalmente durante la noche.

- 35 El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con acetona 2 % hidratada, y se secó bajo presión reducida para obtener la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (3,02 g, 9,36 mmol). El rendimiento a partir de la modificación racémica fue del 31 %.

- 40 La sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (20 mg) obtenida se sometió al mismo tratamiento preliminar que en el Ejemplo 4, y después se analizó mediante análisis por GC, por lo que la pureza óptica fue del 99,2 % para el isómero S y 0,8 % para el isómero R.

- 45 Ejemplo 13

- 50 En un matraz de vidrio de tipo berenjena, se introdujo una solución acuosa al 50 % de L-(+)-lisina (3,95 g, 13,5 mmol), y se añadieron la modificación racémica del derivado del ácido 4-pentenoico (5,3 g, 30 mmol), 2-propanol (20 ml) y acetona (20 ml) para preparar una solución disolvente. Con agitación, la solución disolvente se calentó con reflujo a 80 °C durante 10 minutos, por lo que precipitó un sólido blanco. Después de terminar el calentamiento, la solución turbia blanca se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación. La solución se agitó adicionalmente a aproximadamente 5 °C durante la noche.

- 55 El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con 2-propanol, y se secó bajo presión reducida para obtener la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (4,03 g, 12,5 mmol). El rendimiento a partir de la modificación racémica fue del 42 %.

- 60 La sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina obtenida (20 mg) se sometió al mismo tratamiento preliminar que en el Ejemplo 4, y después se analizó mediante análisis por GC, por lo que la pureza óptica fue del 98,7 % para el isómero S y 1,3 % para el isómero R.

Ejemplo 14

- 65 En un matraz de vidrio de tipo berenjena, se introdujo una solución acuosa al 50,8 % de L-(+)-lisina (3,89 g, 13,5 mmol), y se añadieron la modificación racémica del derivado del ácido 4-pentenoico (5,3 g, 30 mmol), 2-propanol (3,5 ml) y acetona (21 ml) para preparar una solución disolvente. Con agitación, la solución disolvente se calentó con reflujo a 70 °C durante 10 minutos, por lo que precipitó un sólido blanco. Después de terminar el calentamiento, la solución turbia blanca se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación. La solución se agitó adicionalmente a aproximadamente 5 °C durante la noche.

El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con 2-propanol, y se secó bajo presión reducida para obtener la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (3,24 g, 10,0 mmol). El rendimiento a partir de la modificación racémica fue del 33 %.

La sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (20 mg) obtenida se sometió al mismo tratamiento preliminar que en el Ejemplo 4, y después se analizó mediante análisis por GC, por lo que la pureza óptica fue del 99,2 % para el isómero S y 0,8 % para el isómero R.

Ejemplo 15

Cuando se llevó a cabo el mismo tratamiento que en el Ejemplo 14 empleando la modificación racémica del derivado del ácido 4-pentenoico (100,0 g, 566 mmol), se obtuvo la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (58,03 g, 180 mmol). El rendimiento a partir de la modificación racémica fue del 32 %.

La sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina obtenida (20 mg) se sometió al mismo tratamiento preliminar que en el Ejemplo 4, y después se analizó mediante análisis por GC, por lo que la pureza óptica fue del 99,0 % para el isómero S y 1,0 % para el isómero R.

En un matraz de vidrio de tipo berenjena, se introdujo la sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (57,53 g, 178 mmol), y se añadió adicionalmente ácido sulfúrico del 15,5 % (153 ml), seguido de extracción con tolueno (133 ml x dos veces). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para obtener derivado del ácido (S)-4-pentenoico (31,2 g, 176 mmol). El rendimiento a partir de la modificación racémica del derivado del ácido 4-pentenoico, fue del 31 %.

En un matraz de vidrio de tipo berenjena, se introdujo derivado del ácido (S)-4-pentenoico (30,9 g, 175 mmol), y se añadieron adicionalmente metanol (21 ml) y ácido sulfúrico del 98 % (8,6 ml). Con agitación, la mezcla se calentó a 85 °C durante 8 horas. El metanol se separó por destilación bajo presión reducida, seguido de extracción con tolueno (47 ml). Después de lavar la capa orgánica con una solución acuosa al 6 % de hidrogenocarbonato sódico (32 ml) y agua (32 ml), se concentró bajo presión reducida, y se llevó a cabo una destilación con precisión bajo presión reducida para obtener un éster metílico (27,7 g, 145 mmol) del derivado del ácido (S)-4-pentenoico. El rendimiento a partir de la modificación racémica del derivado del ácido 4-pentenoico, fue del 26 %. Como resultado del análisis por GC, la pureza óptica fue del 99,1 % para el isómero S y 0,9 % para el isómero R.

Ejemplo 16

En un matraz de vidrio de tipo berenjena, se introdujeron L-(+)-lisina monohidrato (2,22 g, 13,5 mmol) y 1,07 ml de agua (correspondiente a una solución acuosa al 60 % de L-(+)-lisina), y se añadieron la modificación racémica del derivado del ácido 4-pentenoico (5,3 g, 30 mmol), 2-propanol (3,5 ml) y acetona (21 ml), para preparar una solución disolvente. Con agitación, la solución disolvente se calentó con reflujo a 70 °C durante 15 minutos, por lo que precipitó un sólido blanco. Después de terminar el calentamiento, la solución turbia blanca se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación. La solución se dejó reposar adicionalmente a aproximadamente 5 °C durante la noche.

El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con 2-propanol, y se secó bajo presión reducida para obtener sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina (3,56 g, 11,0 mmol). El rendimiento a partir de la modificación racémica fue del 37 %.

La sal del derivado del ácido (S)-4-pentenoico-(L)-lisina obtenida (20 mg) se sometió al mismo tratamiento preliminar que en el Ejemplo 4, y después se analizó mediante análisis por GC, por lo que la pureza óptica fue del 98,8 % para el isómero S y 1,2 % para el isómero R.

Aplicabilidad industrial

Mediante el método de la presente invención, es posible producir un derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo, una sal del derivado del ácido 4-pentenoico o un derivado éster del ácido 4-pentenoico ópticamente activo con un elevado rendimiento y una elevada pureza óptica. El derivado del ácido 4-pentenoico ópticamente activo obtenido, la sal del derivado del ácido 4-pentenoico o el derivado éster del ácido 4-pentenoico ópticamente activo, particularmente el isómero S, es útil como producto intermedio para, p. ej., producto químico agrícola o medicamentos.

Además, el método de la presente invención no requiere ninguna instalación, ni dispositivo ni funcionamiento especiales, y es capaz de producir el anterior derivado mediante una sencilla operación, y así, es útil como método industrial.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un método para producir una sal de un aminoácido básico del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo, que comprende precipitar la sal del aminoácido básico del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo en el seno de una solución disolvente que contiene una mezcla de isómeros ópticos del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico y un aminoácido básico ópticamente activo o una sal del mismo.
- 2.- El método según la reivindicación 1, en donde la solución disolvente es una solución disolvente formada disolviendo la mezcla de isómeros ópticos del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico y el aminoácido básico ópticamente activo o una sal del mismo, en un disolvente, o una solución disolvente formada disolviendo, en el disolvente, un producto formado haciendo reaccionar el aminoácido básico ópticamente activo o una sal del mismo con la mezcla de isómeros ópticos del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico.
- 3.- El método según las reivindicaciones 1 ó 2, en donde la mezcla de isómeros ópticos del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico es una modificación racémica del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico.
- 4.- El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el aminoácido básico ópticamente activo es L-(+)-lisina.
- 5.- El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo es el isómero S.
- 6.- El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la solución disolvente es una solución de disolvente que contiene un alcohol.
- 7.- El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la solución disolvente es una solución de disolvente que contiene una cetona.
- 8.- El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la solución disolvente es una solución de disolvente que contiene un alcohol y una cetona.
- 9.- El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende, adicionalmente, la etapa de disolver la sal del aminoácido básico del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo en un disolvente para obtener una solución disolvente de la sal del aminoácido básico del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo, y después, precipitar en el seno de la solución disolvente, la sal del aminoácido básico del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo.
- 10.- El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende adicionalmente someter el aminoácido básico del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo a una reacción de desalación para producir un ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo.
- 11.- El método según la reivindicación 10, que comprende, adicionalmente, hacer reaccionar un aminoácido básico ópticamente activo con el (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo.
- 12.- Un método para producir un ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo, que comprende someter una sal del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo con L-(+)-lisina, a una reacción de desalación.
- 13.- Un método para producir ácido (S)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico, que comprende someter una sal del ácido (S)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico con L- (+)-lisina, a una reacción de desalación.
14. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 ó 12, que comprende, adicionalmente, hacer reaccionar el ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo con un alcohol para producir un éster del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo.
- 15.- El método según la reivindicación 14, en donde el ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo es el isómero S.
- 16.- Una sal del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico ópticamente activo con un aminoácido básico.
- 17.- La sal según la reivindicación 16, en donde la sal es una sal del ácido (S)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico con L-(+)-lisina