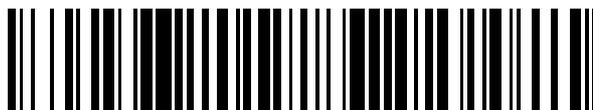


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 095**

51 Int. Cl.:

**C07H 17/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2007 E 07853088 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2081945**

54 Título: **Reducción selectiva de los factores de espinosina Et-J y Et-L a spinetoram**

30 Prioridad:

**03.11.2006 US 856739 P**

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

**20.01.2015**

73 Titular/es:

**DOW AGROSCIENCES LLC (100.0%)  
9330 Zionsville Road  
Indianapolis IN 46268-1054, US**

72 Inventor/es:

**PODHOREZ, DAVID E.;  
ROTH, GARY A.;  
MOLZAHN, DAVID C. y  
ADAWAY, TIMOTHY**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 527 095 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

Reducción selectiva de los factores de espinosina Et-J y Et-L a spinetoram

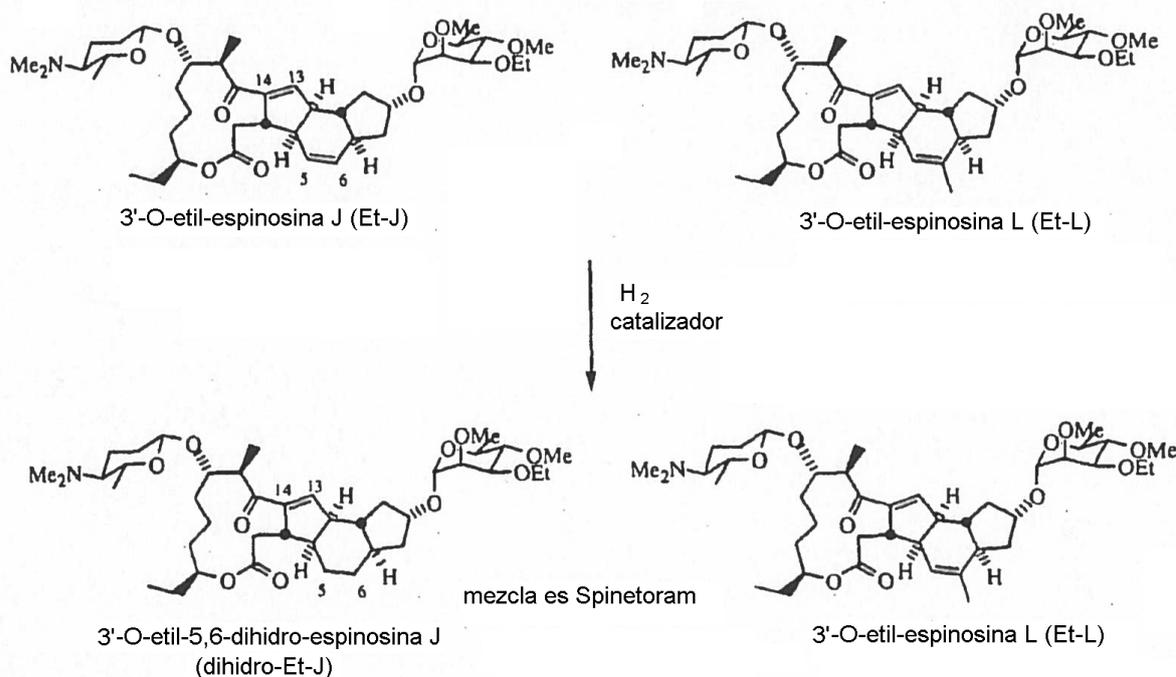
## Compendio de la invención

5 La presente invención proporciona un proceso de reducción catalítica selectiva para la producción de spinetoram insecticida (también conocido como DE-175).

Más específicamente, la invención proporciona un proceso para la producción de spinetoram que comprende la hidrogenación de una mezcla que comprende aproximadamente 50 a 90% en peso de 3'-O-etil espinosina J y aproximadamente 50 a 10% en peso de 3'-O-etil espinosina L, en un disolvente orgánico miscible en agua, con gas de hidrógeno a una presión entre  $1,378 \times 10^4$  y  $6,894 \times 10^5$  Pa (2 y 100 psi), en presencia de un catalizador heterogéneo capaz de reducir selectivamente el doble enlace 5,6 de 3'-O-etil espinosina J, hasta que la 3'-O-etil espinosina J se convierta en 3'-O-etil-5,6-dihidro-espinosina J.

El proceso en su totalidad se muestra en el ESQUEMA 1:

## a. ESQUEMA 1



15 Spinetoram es el nombre común para una mezcla de (2*R*,3*aR*,5*aR*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-2-(6-deoxi-3-O-etil-2,4-di-O-metil- $\alpha$ -L-manopiranosiloxi)-13-[(2*R*,5*S*,6*R*)-5-(dimetilamino)tetrahidro-6-metilpiran-2-iloxi]-9-etil-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,9,10,11,12,13,14,16*a*,16*b*-hexadecahidro-14-metil-1*H*-as-indaceno[3,2-*d*]oxaciclododecin-7,15-diona (referido en el Esquema 1 como "dihidro-Et-J") al 50 a 90% y (2*R*,3*aR*,5*aS*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bS*)-2-(6-deoxi-3-O-etil-2,4-di-O-metil- $\alpha$ -L-manopiranosiloxi)-13-[(2*R*,5*S*,6*R*)-5-(dimetilamino)tetrahidro-6-metilpiran-2-iloxi]-9-etil-2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,9,10,11,12,13,14,16*a*,16*b*-tetradecahidro-4,14-dimetil-1*H*-as-indaceno[3,2-*d*]oxaciclododecin-7,15-diona (referido en el Esquema 1 como "Et-L") al 50 a 10%.

La hidrogenación selectiva del doble enlace 5,6 de 3'-O-etil espinosina J está descrita en "Pest Management Sci". vol. 57, páginas 177-185 (2001).

## Descripción detallada de la invención

25 La invención utiliza un catalizador heterogéneo para dar reducción catalítica selectiva del doble enlace aislado 5,6 sin reducción concomitante del doble enlace conjugado 13,14 del factor de espinosina Et-J. El Factor Et-L intencionadamente no se reduce (más allá de muy pequeñas cantidades) y se transmite al producto. El spinetoram se produce selectivamente y con excelentes rendimientos. El uso de un catalizador heterogéneo en lugar de un catalizador homogéneo simplifica las condiciones del tratamiento final ("workup").

30 El material de partida para la hidrogenación es una mezcla de los factores de espinosina Et-J y Et-L obtenida

mediante la alquilación de una mezcla de factores de fermentación J y L. Los procedimientos y los esfuerzos para obtener las mezclas de espinosinas J y L están descritos en el documento de Patente US N° 5.202.242. El procedimiento de alquilación está descrito en el documento de Patente US N° 6.001.981.

5 La mezcla de Et-J y Et-L (Et-J/L) obtenida a partir de la alquilación se puede usar como sólido, obtenido siguiendo el tratamiento final y el aislamiento de la etapa de alquilación. Alternativamente, Et-J/L se puede usar como una disolución obtenida después del intercambio de disolvente. La concentración de Et-J/L en disolución puede ser de 5% a 50% en peso, y preferiblemente se usa en el intervalo de 20% a 30%. Los porcentajes en peso de Et-J y Et-L en la mezcla Et-J/L no son críticos con tal de que sean seleccionados para producir un producto que contiene dihidro-Et-J y Et-L en una relación de peso de 1/1 a 9/1.

10 El disolvente usado para la hidrogenación puede ser cualquier disolvente orgánico típico que sea compatible con las condiciones de hidrogenación, tal como tolueno, acetato de etilo, alcoholes (metanol, etanol, 2-propanol), éteres (t-butilmetiléter, tetrahidrofurano) y glicol éteres. Más específicamente, se desea un disolvente miscible en agua para ayudar en la precipitación del spinetoram en la conclusión de la hidrogenación, preferido con dimetoxietano y 2-propanol. El agua se puede usar como codisolvente de 0 a 25% en peso, preferiblemente en el intervalo de 5% a 15% en peso (en base al disolvente principal). La presencia de agua aumenta el índice de hidrogenación y mejora la filtración del catalizador en la conclusión de la hidrogenación.

20 La hidrogenación se puede llevar a cabo bajo una atmósfera de hidrógeno entre  $1,378 \times 10^4$  y  $2,068 \times 10^7$  Pa (2 y 3.000 psig) de presión. Generalmente, la hidrogenación se conduce a  $3,447 \times 10^4$ - $1,034 \times 10^5$  Pa (5 a 15 psig) hidrógeno. El rendimiento y la pureza mejoran cuando se disminuye la presión de reacción, pero el índice de reacción disminuye.

La temperatura de la mezcla de reacción durante la hidrogenación puede ser de 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente a usar. Generalmente la temperatura estará en el intervalo de 0°C a 100°C, más generalmente en el intervalo de 0°C a 50°C. Lo más comúnmente es que la reacción se haga funcionar a temperatura ambiente.

25 El catalizador usado para la hidrogenación puede ser cualquier catalizador heterogéneo encontrado en la bibliografía que sea capaz de reducir un doble enlace, por ejemplo paladio, platino, rodio y níquel. Estos catalizadores generalmente se usan sobre un soporte inerte tal como carbono,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{BaSO}_4$  y  $\text{CaCO}_3$ , generalmente catalizador al 0,5% a 10% en peso para soporte. Los catalizadores pueden estar secos o contener agua hasta el 60% en peso. La cantidad de catalizador usado para la hidrogenación puede ser del 0,1% en mol al 10% en mol en base a la cantidad de factores Et-J/L de partida, y lo más comúnmente se usa del 1 al 3 % en mol. Lo más importante es la capacidad para reducir selectivamente el doble enlace 5,6 de Et-J sin reducción concomitante del doble enlace conjugado 13,14 de los factores Et-J. Por ejemplo, Rh/ $\text{Al}_2\text{O}_3$  al 5%, Rh/C al 5%, Pd/C al 5%, Pd/ $\text{Al}_2\text{O}_3$  al 5% dan excelentes resultados. Pd/C al 1%-5% se ha usado con éxito. Pd/ $\text{CaCO}_3$  se ha usado con éxito. También se puede usar un catalizador metálico mezclado, por ejemplo Rh+Pd/C.

35 La selectividad de reacción aumenta cuando se aumenta la carga del catalizador. Un conjunto de experimentos dieron los siguientes resultados entre catalizador al % en mol y cantidad de reducción en el doble enlace 13,14: (Pd al 1,2% en mol/24+ hr de reacción/2,3% sobre reducción), (Pd al 1,9% en mol/4 hr de reacción/1,5% sobre reducción), y (Pd al 4,2% en mol/2 hr de reacción/0,5% sobre reducción).

El pretratamiento de la disolución de alimentación con carbono activado reduce la cantidad de envenenamiento del catalizador, y disminuye la cantidad de catalizador necesario para obtener un índice de reacción razonable.

40 El pH de la disolución de alimentación debería estar por debajo de 7 para obtener buena selectividad.

45 El tratamiento final y el aislamiento de la reacción de hidrogenación implican la filtración del catalizador a través de una ayuda de filtración inerte tal como Celite o celulosa, seguida de la adición de agua para precipitar el spinetoram producto final. Este procedimiento presente evita el tedioso tratamiento final y que consume tiempo necesario cuando se usa el catalizador de Wilkinson, evitando así varias extracciones problemáticas y el uso de éter. El spinetoram producto final se filtra a partir del disolvente acuoso/orgánico y se seca para proporcionar spinetoram adecuado para la formulación.

### Ejemplo 1

Hidrogenación con rodio de Et-J/L sólido a Spinetoram usando DME

50 Se cargó una botella de Parr de pared gruesa de 2 l con 135 g (~0,18 mol, ppt a partir de EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ) de Et-J/L sólido seguido de 300 ml de 1,2-dimetoxietano (DME). A la disolución se añadió 9,3 g de Rh/ $\text{Al}_2\text{O}_3$  al 5% (4,5 mmol) y se comenzó la agitación magnética. La botella se conectó a un sistema de hidrogenación, y se presionó hasta  $4,136 \times 10^4$  Pa (6 psi) con  $\text{N}_2$ . La presión se atenuó, y este procedimiento se repitió cuatro veces. Finalmente, la botella se presionó a  $1,034 \times 10^5$  Pa (15 psi) con  $\text{H}_2$ , se atenuó, y se volvió a presionar a  $1,034 \times 10^5$  Pa (15 psi) con  $\text{H}_2$ .

55 La mezcla negra se dejó agitar a  $1,034 \times 10^5$  Pa (15 psi)  $\text{H}_2$  durante 17 h, cuando el análisis de  $^1\text{H}$  NMR indicó reducción pequeña. La mezcla de reacción se sometió a inertización y se atenuó cinco veces presionando hasta

4,136 x 10<sup>4</sup> Pa (6 psi) con N<sub>2</sub>. La mezcla oscura se filtró a través de Celite para separar el catalizador. La disolución amarilla se sometió de nuevo a hidrogenación (2,757 x 10<sup>5</sup> Pa (40 psi) H<sub>2</sub>) con Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 5% fresco (9,3 g, 4,5 mmol). Después de 27 h el análisis <sup>1</sup>H NMR indicó reducción completa de Et-J a dihidro Et-J. La mezcla oscura se filtró a través de Celite y se concentró *in vacuo* para dar 262 g de un aceite oscuro espeso. Éste se añadió gota a gota durante 1,50 h a 550 ml de agua la cual había sido sembrada previamente con una muestra de spinetoram. La temperatura durante la adicción se mantuvo <10°C con enfriamiento con baño de hielo. La mezcla espesa, cremosa y gris se dejó agitar a temperatura ambiente (RT, del Inglés "Room Temperature") durante 2 días, se filtró y se lavó dos veces con agua. El material similar a pasta se secó al aire en una campana durante toda la noche seguido de secado en horno al vacío a 45°C para dar 125 g de un polvo gris claro, mp 125° a 130°C.

## 10 Ejemplo 2

Hidrogenación con Rodio de disolución de Et-J/L a Spinetoram usando IPA

Se cargó una botella Parr de pared gruesa de 2 l con 276 g (0,1 mol, 27,0% en peso en *i*PrOH (IPA, del Inglés "Isopropyl Alcohol"), Lote 3 de Planta Piloto) de Et-J/L seguido de 10,0 g de agua (5% en peso de IPA). A la disolución se añadió 2,57 g de Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 5% (1,25 mmol) y se comenzó la agitación magnética. La botella se conectó a un sistema de hidrogenación, y se presionó hasta 4,136 x 10<sup>4</sup> Pa (6 psi) con N<sub>2</sub>. La presión se atenuó, y este procedimiento se repitió cuatro veces. Finalmente, la botella se presionó a 1,034 x 10<sup>5</sup> Pa (15 Psi) con H<sub>2</sub>, se atenuó y se volvió a presionar a 1,034 x 10<sup>5</sup> Pa (15 psi) con H<sub>2</sub>. La mezcla negra se dejó agitar a 1,034 x 10<sup>5</sup> Pa (15 psi) H<sub>2</sub> y se pudo hacer un seguimiento de la reacción vía análisis LC (del Inglés "Liquid Chromatography")(columna ACE-Ph, 40°C, 55:45 CH<sub>3</sub>CN/formato de amonio al 0,5% en peso), observando la desaparición de Et-J y la aparición de dihidro-Et-J. Después de 16 horas, el análisis LC (detección de UV, 254 nm) indicó no Et-J restante y dihidro-Et-J al 70,9% en área. La mezcla de reacción se sometió a inertización y se atenuó cinco veces presionando hasta 4,136 x 10<sup>4</sup> Pa (6 psi) con N<sub>2</sub>. La mezcla oscura se filtró a través de un embudo de cristal sinterizado de frita medio el cual había sido cargado previamente con 5,1 g de celulosa. La filtración fue lenta, y tardó 10 minutos en completarse. El filtro se aclaró dos veces con 10 ml de IPA. La disolución oscura se transfirió a un recipiente de 2 l, y se añadió gota a gota 402 g (2 veces el peso de IPA) de agua durante 4 horas entre 54 y 57°C con agitación. La mezcla aceitosa y turbia, fase dos, se dejó enfriar lentamente a 25°C durante 12 h, y se agitó entonces 30 h. Algún material oscuro y gomoso se había formado sobre los laterales del reactor, y se hizo caer en la mezcla agitada. Los sólidos se filtraron para dar un sólido oscuro pegajoso similar a azúcar. Los sólidos se lavaron una vez con agua/IPA 2:1, dos veces con agua, y se secaron con aspirador durante 0,5 h para dar 94,2 g de un sólido duro y viscoso. Los sólidos se dejaron secar al aire en una campana dos días para dar 77,0 g de sólido, y secados más en un horno al vacío a 40°C dieron 76,7 g de un polvo gris claro, mp 128°C a 132°C, pérdida del 23% en el secado. El análisis LC usando hexanofenona como patrón interno indicó spinetoram al 91,0% en peso, para un rendimiento total del 93% a partir de Et-J/L.

## Ejemplo 3

35 Hidrogenación con paladio de disolución de Et-J/L a Spinetoram usando IPA

Se cargó una botella Parr de pared gruesa de 2 l con 281 g (0,1 mol, 26,5% en peso en *i*PrOH (IPA)) de Et-J/L seguido de 10,3 g de agua (5% en peso de IPA). A la disolución se añadió 8,84 g de Pd/C (1,85 mmol, H<sub>2</sub>O al 53,8% en peso) y se comenzó la agitación magnética. La botella se conectó a un sistema de hidrogenación, y se presionó hasta 4,136 x 10<sup>4</sup> Pa (6 psi) con N<sub>2</sub>. La presión se atenuó, y este procedimiento se repitió cuatro veces. Finalmente, la botella se presionó a 1,034 x 10<sup>5</sup> Pa (15 psi) con H<sub>2</sub>, se atenuó, y se volvió a presionar a 1,034 x 10<sup>5</sup> Pa (15 psi) con H<sub>2</sub>. La mezcla negra se dejó agitar a 1,034 x 10<sup>5</sup> Pa (15 psi) H<sub>2</sub> y se pudo hacer un seguimiento de la reacción vía análisis LC (columna ACE-Ph, 40°C, 55:45 CH<sub>3</sub>CN/formato de amonio al 0,5% en peso), observando la desaparición de Et-J y la aparición de dihidro-Et-J. Después de 38 horas, el análisis LC (detección UV, 254 nm) indicó Et-J al 2,0% en área y dihidro-Et-J al 62,9% en área. El análisis LC usando ELSD (del Inglés "Evaporative Light Scattering Detector") indicó Et-J al 0,7% en área, dihidro-Et-J al 70,6% en área y tetrahidro-Et-J al 1,9% en área. La mezcla de reacción se sometió a inertización y se atenuó cinco veces presionando hasta 4,136 x 10<sup>4</sup> Pa (6 psi) con N<sub>2</sub>. La mezcla oscura se filtró a través de un embudo de cristal sinterizado de frita medio el cual se había cargado previamente con 15 g de celulosa. La filtración fue muy lenta, y tardó 25 minutos en completarse. Los finos oscuros se habían recogido sobre la superficie de la frita. El filtro se aclaró dos veces con 10 ml de IPA. La disolución amarilla se transfirió a un recipiente de 2 l, y se añadió gota a gota 410 g (dos veces el peso de IPA) de agua durante 4 h a 25°C con agitación. Los sólidos blancos se formaron después de que se hubiera añadido 300 ml de agua. La mezcla se agitó a 25°C durante 20 h (experimentos posteriores indicaron que esta duración de la digestión no era necesaria, y el tiempo se acortó a 4 h). Los sólidos se filtraron y se lavaron dos veces con agua/IPA 2:1 y se secaron con aspirador durante 0,5 h para dar 84,7 g de un sólido blanco. Los sólidos se dejaron secar al aire en una campana durante toda la noche para dar 62,3 g de sólido blanco. El secado final en un horno de vacío a 40°C dio 60,4 g de un sólido blanco en polvo, pérdida del 28,7% en el secado. El análisis LC usando ftalato de dietilo como patrón interno indicó spinetoram al 90,9% en peso, durante un rendimiento total del 73% a partir de Et-J/L.

**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso para la producción de spinetoram el cual comprende: hidrogenación de una mezcla que comprende aproximadamente 50 a 90% en peso de 3'-O-etil espinosina J y aproximadamente 50 a 10% en peso de 3'-O-etil espinosina L, en un disolvente orgánico miscible en agua, con gas de hidrógeno a una presión entre  $1,378 \times 10^4$  y  $2,068 \times 10^7$  Pa (2 y 3.000 psig), en presencia de un catalizador heterogéneo capaz de reducir selectivamente el doble enlace 5,6 de 3'-O-etil espinosina J, hasta que el 3'-O-etil espinosina J se convierta en 3'-O-etil-5,6-dihidro-espinosina J.
2. Un proceso de la reivindicación 1 en el que el disolvente es isopropil alcohol.
3. Un proceso de la reivindicación 1 en el que el catalizador heterogéneo es Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 5% o Pd/C al 5%.