

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 286**

51 Int. Cl.:

C07D 307/33 (2006.01)

C07C 29/09 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2011** **E 11785721 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2627645**

54 Título: **Procedimiento de preparación de la 2-hidroxibutirolactona**

30 Prioridad:

15.10.2010 FR 1058440

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2015

73 Titular/es:

ADISSEO FRANCE S.A.S. (100.0%)
Immeuble Antony Parc II 10, place du Général de
Gaulle
92160 Antony, FR

72 Inventor/es:

MONBRUN, JÉRÔME y
HENRYON, VIVIEN

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 536 286 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

Procedimiento de preparación de la 2-hidroxibutirolactona.

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de la 2-hidroxibutirolactona (2HBL) a partir del ácido 2-hidroxi-4-metilbutírico (abreviado indistintamente como HMTBA, HMBA, AT88 o Rhodimet AT88), de su análogo oxo, el ácido 2-oxo-4-metilbutírico (abreviado KMB), del 2-hidroxi-4-metilbutironitrilo, así como de sus derivados.
- 10 La 2HBL constituye un intermediario de síntesis importante. Se puede preparar industrialmente, de manera conocida, a partir del ácido málico en tres etapas (DE 19735575 A1, AU 2004200948 A), o a partir de la γ -butirolactona en dos etapas (WO 2008/022953 A1, Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, 1, 294-301).
- 15 El problema planteado por estas dos vías reside, por un lado, en la dificultad para aislar la 2HBL y, por otro lado, en una producción muy importante de sales que se necesita eliminar después. La primera vía de síntesis adolece además de los inconvenientes de utilizar unos reactivos caros, a saber BH_3 y TFAA; la utilización de borano necesita más particularmente unas condiciones de seguridad específicas. La segunda vía de acceso utiliza unos reactivos tóxicos, a saber Br_2 y PBr_3 , y los rendimientos descritos según esta estrategia son poco elevados (RR=23-52%). Globalmente, estos dos enfoques siguen siendo costosos a escala industrial, y poco productivos.
- 20 Los autores de la presente invención han buscado desarrollar un procedimiento de síntesis de la 2BL que no adolece de estos inconvenientes, que sigue siendo al mismo tiempo un procedimiento simple, poco costoso y eficaz.
- 25 El HMTBA es un análogo de la metionina, aminoácido esencial, y encuentra unas aplicaciones ampliamente extendidas, en particular, en el ser humano, como complemento alimenticio o medicamento, así como en nutrición animal, como fuente de metionina biodisponible. Los derivados de este análogo, en particular sus ésteres y sus sales, también se utilizan en las mismas indicaciones, presentando algunos de ellos, como el éster isopropílico del HMBA, unas propiedades superiores a las del HMBA. El HMBA se produce a escala industrial según unos procedimientos perfectamente experimentados, a razón de varias centenas de miles de toneladas al año. Su utilización como sustrato de síntesis le abre así un futuro suplementario.
- 30 Es en este contexto en el que los autores de la presente invención han elaborado un procedimiento de síntesis de la 2HBL a partir de HMTBA y sus derivados, que, con respecto a los métodos de síntesis citados anteriormente, puede ser realizado en cantidades industriales. El procedimiento desarrollado se realiza en como máximo tres etapas, cuyas condiciones de reacción son flexibles y están caracterizadas por unos porcentajes de transformación elevados.
- 35 Presenta además las ventajas de conducir a una 2HBL fácilmente aislable y purificable y no produce sales en exceso.
- 40 Este procedimiento constituye por lo tanto una verdadera solución a la síntesis industrial de 2HBL, superando el conjunto de los obstáculos a los que se enfrentan los métodos conocidos antes citados.
- 45 Así, un primer objeto de la invención es un procedimiento de preparación de la 2HBL a partir de un compuesto, o de su sal o de sus oligómeros, respondiendo dicho compuesto a la fórmula (I)



en la que

- 50 R1 representa H
- R2 representa un grupo seleccionado de entre OH; OR₄ y OCOR₄ en el que R₄ representa un grupo seleccionado de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales, cíclicos o ramificados, y los grupos arilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, eventualmente sustituidos por uno o unos sustituyentes seleccionados de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales o ramificados, los halógenos y los grupos hidroxilo, amino, nitro y alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono; y OSiRR'R'', en el que R, R' y R'' se seleccionan, independientemente los unos de los otros, de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales, cíclicos o ramificados, los grupos arilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, eventualmente sustituidos por uno o unos sustituyentes seleccionados de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales o ramificados, o R1 y R2 representan juntos =O,
- 55
- 60 R3 representa COOH o un grupo COOR₅ en el que R₅ representa un grupo seleccionado de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales, cíclicos o ramificados, bencilo, y los grupos bencilo sustituidos por uno o unos sustituyentes seleccionados de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales o ramificados, los halógenos y los grupos hidroxilo, amino, nitro y alcoxi que tienen de 1 a 10
- 65

átomos de carbono, o R3 representa un grupo ciano,

procedimiento según el cual

5 se obtiene un sulfonio de dicho compuesto, respondiendo dicho sulfonio a la fórmula (II)



por reacción con un agente de fórmula $[\text{CR}_6\text{R}_7\text{R}_8]\text{X}$ o $[\text{CR}_6\text{R}_7\text{R}_8]^+ \text{X}^-$,

10 formulas en las que R1, R2 y R3 tienen la definición anterior, y R6 y R7 se seleccionan, independientemente los unos de los otros, de entre H, los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales, cíclicos o ramificados, y los grupos arilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, eventualmente sustituidos por uno o unos sustituyentes seleccionados de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, lineales o ramificados, los halógenos y los grupos hidroxilo, amino, nitro y alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono; R8 se selecciona de entre H, los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales, cíclicos o ramificados, los grupos arilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, eventualmente sustituidos por uno o unos sustituyentes seleccionados de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales o ramificados, y los grupos atrayentes, en particular los que comprenden una función seleccionada de entre las funciones ácido, éster, ciano, y X representa un contraión, y

se hidroliza el sulfonio así obtenido en ácido 2,4-dihidroxibutírico o su sal, y

se cicliza el ácido 2,4-dihidroxibutírico o su sal en 2-hidroxibutirolactona.

25 Antes de describir la invención con mayor detalle, se proporciona a continuación la definición de términos empleados en esta descripción y las reivindicaciones.

Definiciones

30 Por sal de un compuesto de fórmula I, se entiende cualquier compuesto de fórmula I en el que el hidrógeno del grupo carboxílico es sustituido por un metal, en particular un metal alcalino, un metal alcalinotérreo o un metal de transición. Este metal se selecciona preferentemente de entre Na, Ca, Mn, Mg, Cr. Puede ser simple o múltiple. Así, una sal de calcio del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutanoico se puede seleccionar de entre las sales de la fórmula $(\text{HMTBA})_n\text{Ca}$ en la que n varía de 2 a 10. Esta definición de sal cubre por supuesto cualquier mezcla de sales que entran en la definición anterior.

Por oligómero de un compuesto de fórmula I, se entiende cualquier oligómero y en particular dímero como el que puede coexistir, incluso en estado de trazas, con dicho compuesto cuando este último no se emplea en el estado totalmente purificado.

Por preparación de la 2-hidroxibutirolactona (2HBL), se entiende cubrir todas las formas de la 2HBL, solas o en mezcla, en particular sus esteroisómeros y sus tautómeros. En función de la o de las formas buscadas, el experto en la materia seleccionará la o las formas correspondientes del ácido inicial.

45 En el marco de la presente invención:

- un grupo alquilo designa un radical monovalente, hidrocarbonado, saturado, lineal, cíclico o ramificado. Como se indica, tiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. A título de ejemplos, entran en esta definición los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, neopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, etc.;
- un grupo arilo designa un radical monovalente, hidrocarbonado, aromático. A título de ejemplos, entran en esta definición los grupos fenilo, naftilo. A título de ejemplo de grupo arilo sustituido, se puede citar el grupo toliio;
- un grupo alcoxi designa un radical O-alquilo, en el que el término alquilo responde a la definición anterior;
- un contraión X es una entidad que asegurará la electroneutralidad del sulfonio de la fórmula (II).

60 Este procedimiento comprende las etapas de obtención del sulfonio, de hidrólisis del sulfonio en 24DHBA, y de ciclización del 24DHBA en 2HBL. Como se indicará más adelante, estas etapas son consecutivas o concomitantes, según los reactivos empleados.

65 La primera etapa consiste en obtener una forma activada de dicho compuesto o de su sal, los autores han descubierto, de manera inesperada, que la forma sulfonio podría conducir a la formación de 2HBL como se ha

indicado anteriormente, en particular en las condiciones que serán descritas más adelante.

Los documentos FR 2 150 605 A1 y DE 2161991 A1 describen la preparación del sulfonio de un ácido 2-hidroxi-4-alquiltiobutírico y en particular de HMTBA, por acción de un halogenuro de alquilo, preferentemente en exceso, sobre dicho ácido, en presencia de agua, a una temperatura comprendida entre 10 y 100°C, y después aislamiento del sulfonio por extracción con un alcohol, después de la eliminación del agua. Según la invención, el sulfonio se puede obtener de esta manera o mediante cualquier otra reacción denominada de "alquilación" apropiada sobre el compuesto (I) o su sal.

Para esta primera etapa, el reactivo es preferentemente un agente de fórmula $[CR_6R_7R_8]X$ en la que R_6 , R_7 y R_8 son tales como se han definido anteriormente, y X se selecciona de entre los halógenos y los grupos OH, sulfato, sulfonato y fosfato. Cuando X designa un halógeno, un agente preferido para la realización de un procedimiento de la invención a escala industrial se selecciona de entre el yoduro de metilo, el ácido bromoacético y el bromuro de bencilo. Cuando X representa OH, el agente se selecciona de entre los alcoholes que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, lineales o ramificados y se utiliza preferentemente en medio ácido, por ejemplo en presencia de ácido sulfúrico; un agente ventajoso en particular para un procedimiento industrial, es el tercio-butanol. En el caso en el que el agente es un alcohol y en particular el tercio-butanol, un medio de reacción favorable es un medio hidroalcohólico ácido.

Según otra variante, se obtiene el sulfonio por reacción sobre el compuesto de un agente de fórmula $[CR_6R_7R_8]^+X^-$ en la que $[CR_6R_7R_8]^+$ es un carbocatión formado a partir de un alqueno correspondiente, que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, lineales o ramificados, en presencia de un ácido. Este ácido será seleccionado por el experto en la materia a partir de sus conocimientos generales para formar el carbocatión. Es preferentemente un ácido mineral, por ejemplo el ácido sulfúrico o el ácido clorhídrico.

A título preferido, el agente es de fórmula $[C(CH_3)_2H]^+X^-$ en la que X representa HSO_4 o Cl , y está formado a partir de propeno en presencia de ácido sulfúrico o de ácido clorhídrico, respectivamente. Según otra variante ventajosa, el agente es de fórmula $[C(CH_3)_3]^+X^-$ en la que X representa HSO_4 o Cl , y está formado a partir de isobuteno en presencia de ácido sulfúrico o de ácido clorhídrico, respectivamente.

Por supuesto, se puede emplear cualquier otro agente que conduce a la formación del sulfonio. Por otro lado, el agente de alquilación puede ser soportado.

La etapa de hidrólisis del sulfonio según el procedimiento de la invención se puede considerar en todas las condiciones adecuadas. A título de ejemplo, se realiza por simple calentamiento del medio de reacción directamente procedente de la etapa anterior de alquilación. Preferentemente, el pH no es demasiado elevado, se mantiene ventajosamente a un valor del orden de 6.

La última etapa del procedimiento de la invención es la ciclización de 24DHB en 2HBL y puede ser realizada por el experto en la materia en las condiciones descritas por ejemplo en los documentos AU 2004200948 A y WO 2008/022953 A1 antes citados.

Por lo menos dos, incluso todas las etapas de formación del sulfonio, de hidrólisis del sulfonio en 24DHBA y de ciclización del 24DHBA pueden ser simultáneas. Son suficientes unas condiciones de calentamiento a una temperatura que varía de 30 a 150°C, preferentemente de 60 a 100°C. Los autores han observado además que la adición de sales de halogenuro, tales como NaBr, permite aumentar la reactividad y la selectividad de estas reacciones.

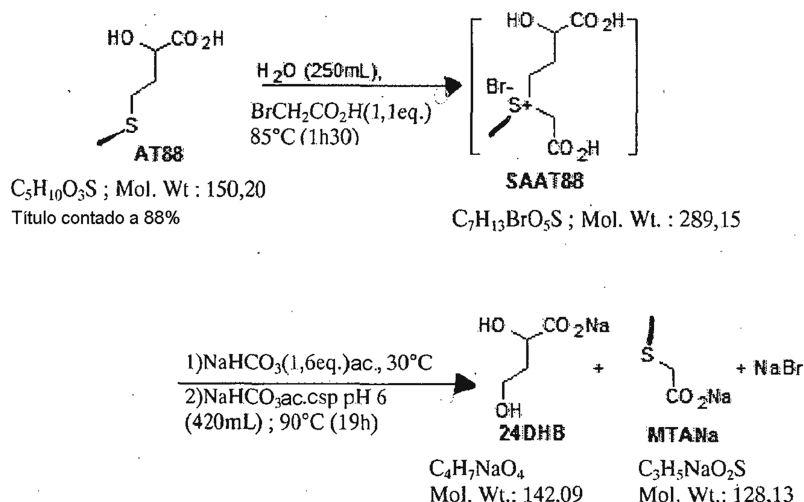
Como se ha indicado anteriormente, la 2HBL así formada puede ser fácilmente purificada y aislada del medio de reacción. Los ejemplos siguientes la ilustrarán, pero el experto en la materia recurrirá a sus conocimientos generales en este campo, para proceder a ella. Así, pueden ser aplicadas todas las técnicas por decantación, destilación, etc. bien conocidas.

La presente invención y sus ventajas se ilustrarán en los ejemplos siguientes.

En la parte experimental siguiente, TT significa tasa de transformación, RR rendimiento sobre reactivo, SAAT88 sulfonio acético de AT88, SBAT88 sulfonio bencílico de AT88, MHACa sal de calcio de AT88, SBMHACa sulfonio bencílico MHACa, T_{DE} y T_{MR} temperatura de la doble cubierta y del medio de reacción respectivamente, DCM diclorometano.

Ejemplo 1: Preparación de la 2HBL a partir de HMTBA (o AT88) por medio de un sulfonio obtenido por reacción del ácido bromoacético

1.1. Preparación de la 24DHBA:

Esquema de reacción:

5 Reactivos y tabla de las cargas

Reactivos	Peso molecular	Calidad %	Densidad (g/ml)	Cantidad (g)	Volumen (ml)	mmoles	Eq.
AT88	150,2	88	-	50,0	-	293	1,0
$BrCH_2CO_2H$	138,9	>98%	-	45,4	-	326	1,1
Agua	-	desionizada	1,0	250	250	-	-
$NaHCO_3$	84,0	-	-	39,1	-	466	1,6
$NaHCO_3$ ac.	84,0	8,7%	-	(36,5)	420	435	1,5

Condiciones de realización y resultados:

10 1.1.1. Alquilación

En un reactor de doble cubierta de 500 ml equipado con un refrigerante, con un termómetro y con una agitación mecánica de cuatro palas inclinadas, se introducen sucesivamente a 20°C: 50 g de HMTBA y 200 ml de agua desionizada ($T_{DE}=20^\circ C$). Agitación del medio a 400 rpm (solución lechosa) y después se añade durante 5 minutos el ácido bromoacético (45,4 g, 1,1 eq., sin ninguna exotermia) y se aclara con 50 ml de agua desionizada, 8 minutos después se añade $BrCH_2CO_2H$, y se obtiene un medio límpido anaranjado (agitación a 400 rpm), sin ninguna exotermia clara ($T_{MR}=20^\circ C$, $T_{DE}=20^\circ C$ 10 minutos después de la adición del ácido bromoacético).

Calentamiento del medio bajo agitación (400 rpm) hasta 80-85°C (valor $T_{MR}=80^\circ C$ alcanzado en 30 minutos, $T_{DE}=95^\circ C$).

Mantenimiento del calentamiento y de la agitación durante 1h30 a 80-85°C ($T_{DE}=80^\circ C$ (30 min) después $T_{DE}=85^\circ C$ (1 h)). Obtención de una solución límpida anaranjada.

25 Extracción para análisis RMN 1H (100 µl de solución bruta + 500 µl de D_2O).

Criterio de detención: AT88 residual <1%mol (triplete $\delta=2,4$ ppm, 2H, D_2O) $\Rightarrow$ resultado conforme.

1.1.2. Hidrólisis pH 6

30 El producto bruto de la reacción anterior se enfría a 30°C bajo agitación (300 rpm, valor $T_{MR}=30^\circ C$ alcanzado en 20 minutos, $T_{DE}=20^\circ C$). Se introduce una sonda de pH en el mismo reactor. Una vez puesto el medio a 30°C, se añade durante 30 minutos por porciones $NaHCO_3$ sólido (39 g, 1,6 eq.); fuerte efervescencia "con retardo". Al final de la adición, el pH medido=3,1 a 25°C. Solución límpida a naranja.

35 Calentamiento del medio a 90°C (valor $T_{MR}=90^\circ C$ alcanzado en 30 minutos, $T_{DE}=95^\circ C$). Agitación a 400 rpm.

40 A $T_{MR}=90^\circ C$ (30 minutos después del principio del calentamiento; pH medido=3,0), la regulación del pH se inicia con el valor pH=6 por adición de una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 8,7% (por medio de una bomba de jeringa controlada por ordenador).

Después de 3h 30 de regulación, la cantidad de $NaHCO_3$ añadida es de 410 ml (pH=6,0). La agitación se vuelve a

llevar a 100 rpm y el calentamiento se mantiene durante toda la noche ($T_{DE}=95^{\circ}\text{C}$, $T_{MR}=90^{\circ}\text{C}$).

Después de 19h de regulación, el pH del medio es de 6,1. Extracción de la fase acuosa (100 μl +500 μl D_2O) para análisis RMN ^1H .

Criterio de detención: desaparición de la señal característica de SAAT88 (singlete $\delta=2,81$ ppm y multiplete a $\delta=3,33$ ppm, D_2O) $\Rightarrow$ resultado conforme (SAAT88 no detectado).

Vuelta a 25°C en 1h 30 bajo ligera agitación.

Obtención de 748 g de producto bruto acuoso.

Resultados:

* $\text{TT}_{\text{AT88}} > 99\%$ (etapa 1, estimado por RMN ^1H)

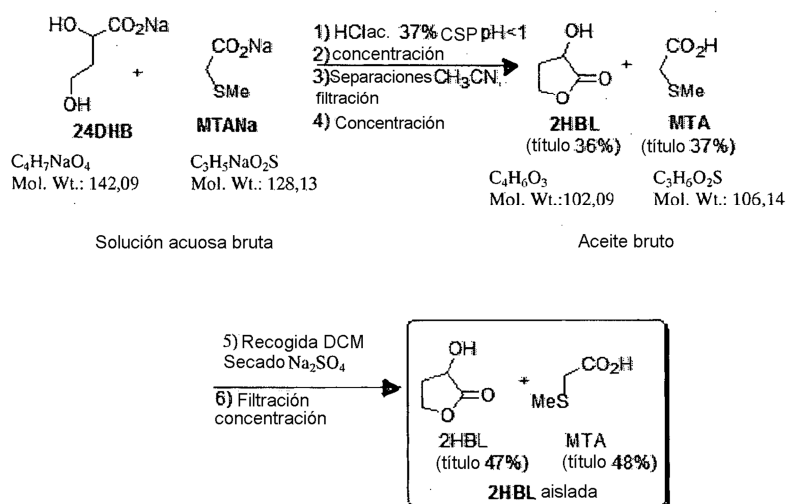
* $\text{RR}_{24\text{DHB}} = 95\%$ (determinado por RMN ^1H)

* $\text{RR}_{\text{MTANa}} = 95\%$ (determinado por RMN ^1H)

* AT88 residual: $< 2\%$ mol (estimado RMN ^1H)

1.2. Síntesis y aislamiento de la 2HBL a partir de 24DHB

Esquema de reacción:



Reactivos y tabla de las cargas:

Reactivos	Peso molecular	Calidad %	Densidad (g/ml)	Cantidad (g)	Volumen (ml)	mmoles	Eq.
Bruto acuoso	142,1	0,37 mmol/g	-	74,8	-	27,8	1,0
HClac. 37%	36,5	37%	1,2	7,2	6	73	csp pH<1
Bruto acuoso acidificado	120,1	0,34 mmol/g	-	82	-	27,8	1,0
CH_3CN	-	HPLC	-	-	2x100 +100	-	-
Aceite bruto	102,1	-	-	1,0	-	-	-
DCM	-	PA	1,33	-	40	-	-
Na_2SO_4	-	Anhidro	-	2,0	-	-	-

Condiciones de realización y resultados:

a) acidificación

En un matraz de tres bocas de 250 ml provisto de una agitación magnética, y equipado con un electrodo pH, se introducen 74,8 g de la solución acuosa de 24DHB y después se añade $\text{HCl}_{\text{ac. 37\%}}$ gota a gota hasta $\text{pH}=0,5$ (adición de 6 ml). Solución anaranjada límpida.

b) Concentración y extracción de CH₃CN

La solución acidificada anteriormente preparada se introduce en un matraz de 250 ml y se concentra bajo presión reducida (20 mbar, 60°C). El producto bruto concentrado (aceite+sólido) se recoge mediante 100 ml de acetonitrilo, después la suspensión obtenida se concentra (60°C, 20 mbares). Esta operación se renueva una vez y después se añaden 100 ml de acetonitrilo y la suspensión obtenida se filtra sobre sinterizado de porosidad nº 3; las sales e insolubles se aclaran con 2x10 ml de acetonitrilo y después se concentra el filtrado (17 mbares, 60°C). Obtención de 6,6 g de aceite amarillo-anaranjado pálido.

c) Secado sobre Na₂SO₄

En un tubo Schott de 100 ml provisto de una agitación magnética se disuelve 1,0 g de aceite bruto obtenido anteriormente mediante 40 ml de diclorometano (solución turbia, lechosa y presencia ligera de residuo gomoso) después, se añaden 2 g de Na₂SO₄ bajo agitación. Mantenimiento de la agitación durante 30 minutos y después filtración sobre sinterizado de porosidad nº 3 (filtrado límpido); aclarado de las sales mediante 40 ml de DCM. El filtrado se concentra bajo presión reducida (10 mbar, 35°C).

Obtención de 0,75 g de aceite amarillo pálido. Análisis RMN¹H (CDCl₃)

Resultados (determinados por RMN¹H):

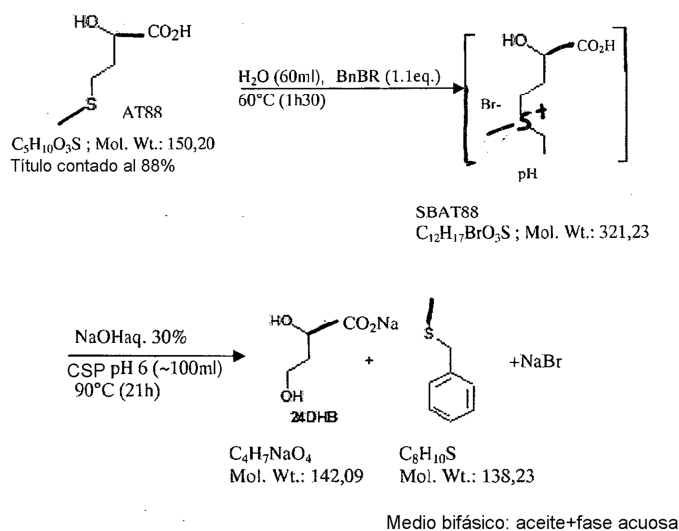
* RR_{2HBL}=82%; título 2HBL = 47% (a partir de 24DHB)

* RR_{MTA}=81%; título MTA = 48% (a partir de MTANa)

Ejemplo 2: Preparación de la 2HBL a partir de HMTBA (o AT88) por medio de un sulfonio obtenido por reacción del bromuro de bencilo

2.1. Preparación de la 24DHBA:

Esquema de reacción:



Reactivos y tabla de las cargas:

Reactivos	Peso molecular	Calidad %	Densidad (g/ml)	Cantidad (g)	Volumen (ml)	mmoles	Eq.
AT88	150,2	88		60	-	352	1,0
BnBr	171,0	100	1,438	66	46	383	1,09
Agua	-	desionizada	1,0	60	60	-	-
NaOHac. 30%	40,0	7,5 N	-	-	100	750	2,13

Condiciones de realización y resultados:

1) Alquilación

- 5 En un reactor de doble cubierta de 250 ml equipado con un refrigerante, con un termómetro y con una agitación mecánica de cuatro palas, se introducen sucesivamente a 25°C: 60 g de AT88 y 60 ml de agua desionizada ($T_{DE}=25^{\circ}\text{C}$). Agitación del medio a 500 rpm (emulsión beige) y después adición en 3 minutos del bromuro de bencilo (46 ml, 1,1 eq.); medio bifásico, agitación a 1000 rpm para obtener un medio bien emulsionado (medio lechoso marrón claro). La adición de BnBr es exotérmica (6 minutos después de la adición de: $T_{MR}=36^{\circ}\text{C}$, $T_{DE}=25^{\circ}\text{C}$).
- 10 Calentamiento del medio bajo agitación (1000 rpm) hasta 62°C (valor $T_{MR}=62^{\circ}\text{C}$ alcanzado en 30 minutos, $T_{DE}=65^{\circ}\text{C}$).
- 15 Mantenimiento del calentamiento y de la agitación durante 1h 30 a 62°C ($T_{DE}=65^{\circ}\text{C}$). Obtención de una solución límpida anaranjada.
- Extracción para análisis RMN¹H (50 µl de solución bruta +500 µl de D₂O).
- 20 Criterio de detención: desaparición de la señal característica de AT88 (triplete $\delta=2,4$ ppm, D₂O) $\Rightarrow$ resultado conforme (AT88 no detectado).

2) Hidrólisis pH 6

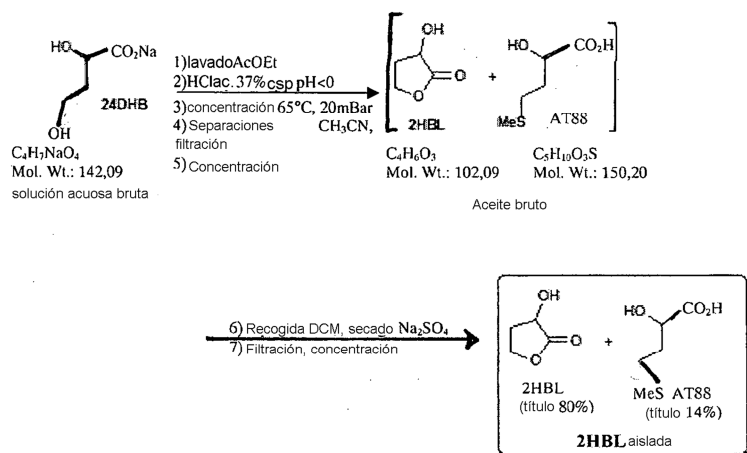
- 25 Se introduce una sonda pH en el mismo reactor. Calentamiento del medio a 90°C (valor $T_{MR}=91^{\circ}\text{C}$ alcanzado en 30 minutos, $T_{DE}=100^{\circ}\text{C}$ y después 93°C). Agitación a 700 rpm.
- 30 A $T_{MR}=85^{\circ}\text{C}$ (24 minutos después del principio del calentamiento; pH medido=-0,6), se efectúa una extracción del medio para el análisis RMN¹H (50 µl+500 µl de D₂O) para verificar la formación de AT88 antes del principio de la regulación $\Rightarrow$ presencia de AT88 confirmada (señales características: triplete $\delta=2,4$ ppm y singlete $\delta=1,87$ ppm).
- 35 Se inicia la regulación del pH después de esta extracción con el valor pH=6 por adición de sosa al 30% (por medio de una bomba de jeringa controlada por ordenador). A pH=3,5, el medio de reacción se altera y se vuelve turbio y lechoso (3 minutos de regulación). Después de 7 minutos de regulación (pH=6,0, valor alcanzado), formación de un aceite anaranjado sobrenadante. Después de 1h de regulación, presencia significativa de sobrenadante oleoso. Agitación a 400 rpm.
- Después de 5h de regulación, la cantidad de sosa añadida ya casi no varía (pH=6,13). La agitación se vuelve a llevar a 100 rpm y el calentamiento se mantiene durante toda la noche ($T_{DE}=93^{\circ}\text{C}$, $T_{MR}=90^{\circ}\text{C}$).
- 40 Después de 19h de regulación, el pH del medio es de 6,04. Extracción de la fase acuosa (50 µl+500 µl de D₂O) y del aceite sobrenadante (30 mg +600 µl CDCl₃) para el análisis RMN¹H.
- 45 Criterio de detención: desaparición de la señal característica de SBAT88 (singlete $\delta=2,58$ ppm, D₂O) $\Rightarrow$ resultado conforme (SBAT88 no detectado).
- Regreso a 25°C en 3h bajo ligera agitación. Las dos fases son separadas por simple decantación y se extraen.
- Obtención de 142 g de aceite marrón y de 245 g de producto bruto acuoso.
- 50 Resultados:

- * $TT_{AT88}=100\%$ (etapa 1, estimado por RMN¹H)
- * $RR_{24DHB}=83\%$ (determinado por RMN¹H)
- * $RR_{AT88}=8\%$ (determinado por RMN¹H)

55

2.2. Síntesis y aislamiento de la 2HBL a partir de 24DHB

Esquema de reacción:



5

Reactivos y tabla de las cargas:

Reactivos	Peso molecular	Calidad %	Densidad (g/ml)	Cantidad (g)	Volumen (ml)	mmoles	Eq.
Bruto acuoso	142,1	1,2 mmol/g	-	50	-	59,6	1,0
AcOEt	-	PA	-	-	3x15ml	-	-
HClac. 37%	36,5	37%	1,2	7,2	6	73	csp pH
Bruto acuoso lavado acidificado	120,1	1,2 mol/g	-	12,6	-	14,6	1,0
CH ₃ CN	-	HPLC	-	-	3x50+50	-	-
Aceite bruto	102,1	-	-	1,735	-	-	-
DCM	-	PA	1,33	-	50	-	-
Na ₂ SO ₄	-	Anhidro	-	2,0	-	-	-

10 Condiciones de realización y resultados:

a) Lavados por AcOEt

En un tubo Schott de 100 ml, se introducen sucesivamente 50 g de fase acuosa bruta aislada por simple decantación del producto bruto de reacción de la hidrólisis y después 15 ml de acetato de etilo.

Agitación vigorosa y decantación. Se elimina la fase orgánica. El lavado por AcOEt de la fase acuosa se reproduce dos veces.

Obtención de 49,1 g de producto bruto acuoso, solución anaranjada límpida. Análisis RMN¹H (100 µl+500 µ D₂O). Criterio de detención: restos bencílicos <1% molar evaluados por comparación de la señal característica bencílica (en masa δ=7,3 ppm, D₂O) al 24DHB (señal característica δ=3,62 ppm) ⇒ resultado conforme (restos de bencilo <1%mol).

b) Acidificación

En un matraz de tres bocas de 100 ml provisto de una agitación magnética, y equipado con un electrodo pH, se introducen 49 g de la solución acuosa anterior y después HClac. Se añade el 37% gota a gota hasta pH=-0,5 (adición de 6 ml). Solución anaranjada límpida.

c) Concentración y extracciones de CH₃CN

Se introducen 12,3 g de la solución acidificada en un matraz de 100 ml y se concentran bajo presión reducida (20 mbar, 65°C). El producto bruto concentrado (aceite+sólido) se recoge mediante 50 ml de acetonitrilo, después se concentra la suspensión obtenida (65°C, 20 mbar). Esta operación se renueva tres veces y después se añaden 50 ml de acetonitrilo y la suspensión obtenida se filtra sobre sinterizado de porosidad n°3; las sales e insolubles son aclarados con 2x5 ml de acetonitrilo y después se concentra el filtrado (20 mbar, 65°C). Obtención de 1,73 g de

aceite amarillo-anaranjado pálido.

d) Secado sobre Na_2SO_4

- 5 En un matraz de tres bocas de 100 ml provisto de una agitación magnética, se disuelven 1,73 g de aceite bruto obtenido anteriormente mediante 50 ml de diclorometano (solución turbia, formación ligera de escamas de color blanquecino que decantan), y después se añaden 2 g de Na_2SO_4 bajo agitación. Mantenimiento de la agitación durante 30 minutos y después filtración sobre sinterizado de porosidad n°3 (filtrado ligeramente turbio); aclarado de las sales por 2 x 25 ml de DCM. El filtrado se concentra bajo presión reducida (18 mbar, 35°C).

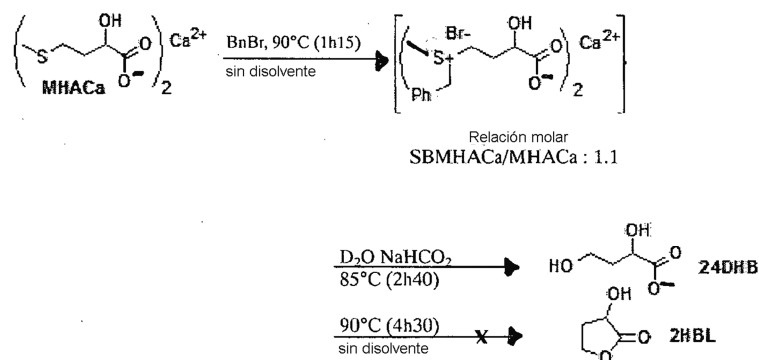
10

Obtención de 1,52 g de aceite amarillo pálido. Análisis RMN^1H (CDCl_3)

Resultados (determinados por RMN^1H):

- 15 * $\text{RR}_{2\text{HBL}}=81\%$; título 2HBL = 80%
* $\text{RR}_{\text{AT88}}=8\%$; título AT88 = 14%

Ejemplo 3: Preparación de la 2HBL a partir de una sal de calcio de HMTBA por medio de un sulfonio

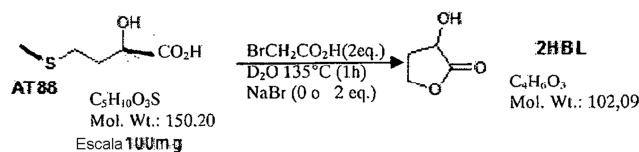


20

No se observa la formación de 2HBL (o formas abiertas derivadas) incluso después de un calentamiento prolongado a 90°C (4h30) del producto bruto de alquilación. Por el contrario, el efecto de una adición de agua y de hidrogenocarbonato de sodio sobre el producto bruto de alquilación (csp pH 8) seguido de un calentamiento, se traduce por la formación significativa de 24DHB. En las condiciones ensayadas, la presencia de agua es por lo tanto necesaria para el desplazamiento del sulfonio.

25

Ejemplo 4: Preparación de la 2HBL “one pot” y efecto de una adición de sal (NaBr)



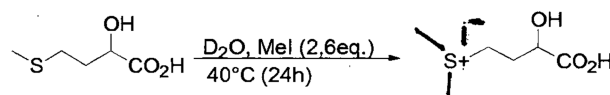
30

Ensayo	NaBr (nb eq.)	Resultados (RMN^1H)		
		TT_{AT88}	$\text{TT}_{\text{SAAT88}}$	Formación de 2HBL
A	0	100	<10	Bajo
B	2		>90	Claramente detectado

Las condiciones utilizadas para el ensayo B se han reproducido con los rendimientos siguientes (determinación RMN^1H , después de 3h a 135°C): $\text{TT}_{\text{SAAT88}}$ completo, $\text{RR}_{2\text{HBL}}=33-39\%$.

35

Ejemplo 5: Preparación del sulfonio metílico de HMBA

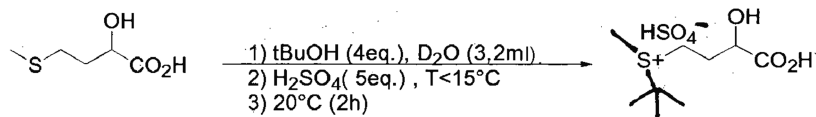


- 40 Condiciones de realización: mini-reactor de 5 ml; a 25°C, introducción de AT88 (644 mg), D_2O (3 ml), MeI (478 µl) después calentamiento a 40°C durante 24h. Concentración de la totalidad del medio de reacción (18 mbar, 65°C).

Resultados (determinación RMN¹H): TT AT88>95%, RR aislado (sulfonio) =89%, título (sulfonio)=70%

Ejemplo 6: Preparación del sulfonio terc-butílico de HMBA

5



Condiciones de realización: Tubo Schott de 30 ml; a 25°C, introducción de AT88 (3,4 g), D₂O (3,2 ml), tBuOH (7,64 ml), después enfriamiento a 10°C y adición en 20 minutos de H₂SO₄ (5,2 ml, 5 eq.), manteniendo una temperatura T<15°C; regreso a 20°C después del final de la adición de ácido y mantenimiento durante 2h a 20°C. Resultados (estimados por RMN¹H): TT AT88 completo, RR ensayado (sulfonio) >90%

10

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de la 2-hidroxibutirolactona (2HBL) a partir de un compuesto, o de su sal o de sus oligómeros, respondiendo dicho compuesto a la fórmula (I)



en la que

R1 representa H

R2 representa un grupo seleccionado de entre OH; OR4 y OCOR4 en el que R4 representa un grupo seleccionado de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales, cíclicos o ramificados, y los grupos arilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, eventualmente sustituidos por uno o unos sustituyentes seleccionados de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales o ramificados, los halógenos y los grupos hidroxilo, amino, nitro y alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono; y OSiRR'R'' en el que R, R' y R'' se seleccionan, independientemente los unos de los otros, de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales, cíclicos o ramificados, los grupos arilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, eventualmente sustituidos por uno o unos sustituyentes seleccionados de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales o ramificados, o R1 y R2 representan juntos =O,

R3 representa COOH o un grupo COOR5 en el que R5 representa un grupo seleccionado de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales, cíclicos o ramificados, bencilo, y los grupos bencilo sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales o ramificados, los halógenos y los grupos hidroxilo, amino, nitro y alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, o R3 representa un grupo ciano,

procedimiento según el cual

se obtiene un sulfonio de dicho compuesto, respondiendo dicho sulfonio a la fórmula (II)



por reacción con un agente de fórmula [CR6R7R8]X o de fórmula [CR6R7R8]⁺X⁻,

formulas en las que R1, R2 y R3 tienen la definición anterior, y R6 y R7 se seleccionan, independientemente los unos de los otros, de entre H, los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales, cíclicos o ramificados, y los grupos arilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, eventualmente sustituidos por uno o unos sustituyentes seleccionados de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales o ramificados, los halógenos y los grupos hidroxilo, amino, nitro y alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono; R8 se selecciona de entre H, los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales, cíclicos o ramificados, los grupos arilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, eventualmente sustituidos por uno o unos sustituyentes seleccionados de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales o ramificados, y los grupos atrayentes, en particular los que comprenden una función seleccionada de entre las funciones ácido, éster, ciano, y X representa un contraión, y

se hidroliza el sulfonio así obtenido en ácido 2,4-dihidroxibutírico o su sal, y

se cicliza el ácido 2,4-dihidroxibutírico o su sal en 2-hidroxibutirolactona.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre el ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico (HMTB), el ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico (KMB), el éster isopropílico del HMTB (HMBI), sus sales y sus oligómeros.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que R2 representa OH, R6 y R7 se seleccionan independientemente de entre H y CH₃ y R8 se selecciona de entre H y los grupos CH₃, fenilo y COOH.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que se obtiene el sulfonio por reacción sobre el compuesto, de un agente seleccionado de entre los agentes de fórmula [CR6R7R8]X en la que X se selecciona de entre los halógenos y los grupos OH, sulfato, sulfonato y fosfato.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por que dicho agente se selecciona de entre el ácido bromoacético y el bromuro de bencilo.

6. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por que dicho agente se selecciona de entre los alcoholes que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, lineales o ramificados, y se utiliza en medio ácido.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se obtiene el sulfonio por reacción sobre el compuesto, de un agente de fórmula $[CR_6R_7R_8]^+X^-$ en la que $[CR_6R_7R_8]^+$ es un carbocatión formado a partir de un alqueno correspondiente, que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, lineales o ramificados, en presencia de un ácido.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que el agente es de fórmula $[C(CH_3)_2H]^+X^-$ en la que X representa HSO_4 o Cl y está formado a partir de propeno en presencia de ácido sulfúrico o de ácido clorhídrico, respectivamente.

9. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que el agente es de fórmula $[C(CH_3)_3]^+X^-$ en la que X representa HSO_4 o Cl y está formado a partir de isobuteno en presencia de ácido sulfúrico o de ácido clorhídrico, respectivamente.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que, por lo menos dos de las reacciones de formación del sulfonio, de hidrólisis del sulfonio y de ciclización del ácido 2,4-dihidroxi-butírico (24DHBA) son simultáneas.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por que la temperatura de reacción varía de 30 a 150°C.

12. Procedimiento según la reivindicación 10 u 11, caracterizado por que se añaden unas sales de halogenuro, como NaBr.

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que se realiza a escala industrial.

14. Utilización de un sulfonio que responde a la fórmula (II)



en la que

R1 representa H

R2 representa un grupo seleccionado de entre OH; OR4 y OCOR4 en el que R4 representa un grupo seleccionado de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales, cíclicos o ramificados, y los grupos arilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, eventualmente sustituidos por uno o unos sustituyentes seleccionados de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales o ramificados, los halógenos y los grupos hidroxilo, amino, nitro y alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono; y OSiRR'R'' en el que R, R' y R'' se seleccionan, independientemente los unos de los otros, de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales, cíclicos o ramificados, los grupos arilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, eventualmente sustituidos por uno o unos sustituyentes seleccionados de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales o ramificados, o R1 y R2 representan juntos =O,

R3 representa COOH o un grupo COOR5 en el que R5 representa un grupo seleccionado de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales, cíclicos o ramificados, bencilo, y los grupos bencilo sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales o ramificados, los halógenos y los grupos hidroxilo, amino, nitro y alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, o R3 representa un grupo ciano,

R6 y R7 se seleccionan, independientemente los unos de los otros, de entre H, los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales, cíclicos o ramificados, y los grupos arilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, eventualmente sustituidos por uno o unos sustituyentes seleccionados de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales o ramificados, los halógenos y los grupos hidroxilo, amino, nitro y alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono; R8 se selecciona de entre H, los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales, cíclicos o ramificados, los grupos arilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, eventualmente sustituidos por uno o unos sustituyentes seleccionados de entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, lineales o ramificados, y los grupos atrayentes, en particular los que comprenden una función seleccionada de entre las funciones ácido, éster, ciano, y X representa un contraión,

para preparar 2-hidroxi-butirilactona.