

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 408**

51 Int. Cl.:

**C07C 67/31** (2006.01)

**C07C 69/675** (2006.01)

**C07C 227/32** (2006.01)

**C07C 229/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2011 E 11730183 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2569275**

54 Título: **Un proceso de hidrogenación de cetoésteres**

30 Prioridad:

**11.05.2010 US 333462 P**

**11.05.2010 EP 10004966**

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

**22.04.2016**

73 Titular/es:

**LONZA LTD. (100.0%)  
Münchensteinerstrasse 38  
4052 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BICKER, MARKUS;  
CARAUCÁN DÁVILA, MIGUEL ÁNGEL;  
HECKMANN, GOLO;  
JAFARPOUR, LALEH;  
NEDDEN, HANS GUENTER;  
MALAN, CHRISTOPHE;  
PIERRON, JULIEN;  
VEGHINI, DARIO;  
WARD, THOMAS y  
ZANOTTI-GEROSA, ANTONIO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 567 408 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

Un proceso de hidrogenación de cetoésteres

- 5 La invención se refiere a un proceso para la producción de (S)- o (R)-4-halo-3-hidroxi-butiratos a partir de 4-haloacetoacetatos. La invención se refiere igualmente a la producción de L-carnitina.

**Antecedentes de la invención**

- 10 La hidrogenación enantioselectiva de  $\beta$ -cetoésteres es un proceso industrial importante para la producción de 3-hidroxiésteres ópticamente activos mediante síntesis orgánica. Los 3-hidroxiésteres ópticamente activos son intermediarios fundamentales para preparar productos farmacéuticos, vitaminas o productos naturales. Por ejemplo, L-carnitina se produce por aminación de etil-4-cloro-3-hidroxi-butirato, que puede obtenerse por hidrogenación del respectivo  $\beta$ -cetoéster.

- 15 La carnitina (vitamina Bt; 3-hidroxi-4-trimetilamonio-butanoato) es un compuesto de amonio cuaternario biosintetizado de los aminoácidos lisina y metionina. En las células vivas, se requiere para el transporte de ácidos grasos desde el citosol a las mitocondrias durante la descomposición de los lípidos para la generación de energía metabólica. Se emplea como complemento nutricional. La carnitina existe en dos estereoisómeros. La forma biológicamente activa es L-carnitina, mientras que su enantiómero, D-carnitina, es biológicamente inactivo. En el momento de producir L-carnitina en un proceso industrial, es deseable producir la forma L biológicamente activa de alta pureza.

- 20 Se han descrito diversos métodos en la materia para convertir  $\beta$ -cetoésteres en  $\beta$ -hidroxiésteres. En numerosos procesos, los  $\beta$ -cetoésteres se hidrogenan en presencia de un catalizador de rutenio ópticamente activo. En estos catalizadores, un ion rutenio central se une a un complejo de quelato.

- 25 Por ejemplo, el documento WO 2005/049545 desvela métodos para preparar (S)- o (R)-4-halo-3-hidroxi-butirato enantioméricamente puro en presencia de un complejo quelato de rutenio, que comprende un ligando bidentado con dos sitios de unión a fósforo. El ligando quirral se refiere como "Fluoxphos" y comprende cuatro átomos de flúor.

- 30 Catalizadores y métodos adicionales para producir alcoholes ópticamente activos a partir de ésteres de  $\beta$ -cetoácido se desvelan en el documento EP 0 295 109 A1. Los inventores sugieren el uso de catalizadores de rutenio con BINAP y sus derivados. En los ejemplos 1-17, diversos sustratos se hidrogenan en presencia de dichos catalizadores. No obstante, el rendimiento total y el rendimiento óptico satisfactorios de alcoholes ópticamente activos solo pueden obtenerse en algunas reacciones específicas.

- 35 Otros catalizadores quirales basados en rutenio para convertir  $\beta$ -cetoésteres en 3-hidroxiésteres se desvelan en el documento EP 0 366 390 A2. En los ejemplos, se estudia la hidrogenación de metil-3-hidroxi-butirato con una amplia variedad de catalizadores. Sin embargo, el rendimiento total y el rendimiento óptico del producto deseado son solo suficientes para un número limitado de catalizadores. Para la mayoría de los catalizadores, los rendimientos son inferiores a 90 %, lo que no es satisfactorio para una producción industrial a gran escala.

- 40 Pavlov *et al.* (*Russ. Chem. Bull.*, 2000, 49, págs. 728-731) estudiaron la eficacia de la hidrogenación enantioselectiva de  $\beta$ -cetoésteres en presencia de complejos de rutenio con BINAP. Se halló que las condiciones del proceso, tales como disolvente, presión y temperatura, aunque también combinaciones específicas de sustrato y catalizador repercuten en el rendimiento total y en el rendimiento enantiomérico. Las reacciones llevadas a cabo según Pavlov *et al.* requieren cantidades relativamente altas de catalizadores, disolventes y elevada presión, mientras que los rendimientos a menudo no resultan suficientes.

- 45 Por consiguiente, los procesos conocidos en la materia no proporcionan a menudo un rendimiento suficiente. Sin embargo, para una producción industrial eficiente, es importante lograr un elevado rendimiento total así como un elevado rendimiento óptico. Este problema se discute en el documento WO 03/097569 A1 (páginas de entrada del párrafo 2 y 3). Los inventores concluyen que la técnica anterior no proporciona métodos prácticos a escala comercial. Además, la técnica anterior requeriría poco sustrato en las relaciones de catalizador para lograr una buena enantioselectividad. Puesto que los ligandos quirales, tales como BINAP u otros catalizadores de ligando basados en bisarilbifosfina son costosos, los procesos que requieren relaciones de poco sustrato a catalizador en general son poco rentables.

- 50 Por lo tanto, los autores sugieren un proceso continuo específico, que debería superar los problemas de los procesos de la técnica anterior. Cuando se realizó la conversión de etil-4-cloroacetoacetato en etil-4-cloro-3-hidroxi-butirato por el proceso continuo, se obtuvieron rendimientos relativamente altos y rendimientos ópticos durante el uso de una concentración relativamente baja de los catalizadores (ejemplo 3, figura). Sin embargo, estas ventajas solamente se consiguen llevando a cabo la reacción en un proceso continuo relativamente complicado. El reactor de hidrogenación requiere una elevada presión (entre 90 y 100 bar) y un proceso exacto de control. Con el fin de mantener las condiciones del proceso continuo, es necesario un equipo destinado, tal como bombas de alta

presión y dispositivos para suministrar, eliminar y separar los componentes. Además, dichos catalizadores metálicos en solución son muy sensibles contra "el envenenamiento" por trazas de oxígeno. Por tanto, el catalizador puede inactivarse durante el almacenamiento, la fuga del equipo o cuando los componentes no se desgasifican suficientemente. Como resultado, se reducen el rendimiento y la selectividad.

5 Fuerstner *et al* (*Chemistry - A European Journal*, 2007, 13, Edición 31, págs. 8762-8783) describen una síntesis total del antibiótico macrólido mixovirescina A1. En una etapa intermedia, se hace reaccionar etil-4-cloroacetoacetato en una mezcla de disolventes que comprende etanol y acetona en presencia de un catalizador de rutenio.

## 10 Problema subyacente de la invención

El problema subyacente de la invención es proporcionar un método para producir (S)- o (R)-4-halo-3-hidroxitiratos a partir de 4-haloacetoacetatos por hidrogenación, que supere los problemas anteriormente mencionados.

15 El proceso ha de aplicarse para producir (S)- o (R)-4-halo-3-hidroxitirato de alta pureza. La pureza enantiomérica y el rendimiento total serán elevados.

El proceso se llevará a cabo de manera simple. El número de etapas del proceso será relativamente bajo y el proceso no requerirá aparatos complicados. En general, el proceso tendrá un funcionamiento y un costo eficientes.

20 Específicamente, el proceso será tan eficiente que puede realizarse en un proceso por lotes. El proceso se aplicará con el equipo convencional para reacciones bajo presión, sin un proceso de control riguroso y sin equipo complicado. No será necesario llevar a cabo la reacción en un proceso continuo, por ejemplo como se desvela en el documento WO 03/097569.

25 Además, el proceso solo requiere pocas cantidades de los compuestos necesarios, tales como disolvente y catalizador. El disolvente y el catalizador deberán utilizarse lo mínimo posible, mientras que será elevada la concentración de sustrato de  $\beta$ -cetoéster y la relación de sustrato/catalizador. Deberá evitarse el uso de compuestos adicionales, especialmente ácidos o bases.

30 Es más, el proceso será eficiente energéticamente y aplicable en condiciones relativamente moderadas. En concreto, se evitará el empleo de presión y temperatura elevadas durante tiempos de reacción prolongados.

35 Específicamente, el proceso de la invención se aplicará para producir precursores de L-carnitina, en especial (R)-etil-4-cloro-3-hidroxitirato. La invención proporcionará igualmente un proceso simple y eficiente para la producción de L-carnitina.

## Divulgación de la invención

40 Sorprendentemente, el problema subyacente de la invención se resuelve mediante el proceso según las reivindicaciones. Realizaciones de la invención adicionales se desvelan en la descripción.

45 El sujeto de la invención es un proceso para la producción de un (S)- o (R)-4-halo-3-hidroxitirato, que comprende la reacción de un 4-haloacetoacetato con hidrógeno en presencia de un disolvente, siendo el disolvente una mezcla de disolventes, que comprende un primer disolvente y un segundo disolvente, en el que el primer disolvente es un alcohol alifático y el segundo disolvente es un éter, preferentemente tetrahidrofurano, o una cetona, preferentemente acetona; y un catalizador de fórmula  $[RuXYZ]X$ , en la que

50 X es halógeno, preferentemente Cl o Br, u OAc, acetoacetato, alilo o  $ClO_4$ ,  
Y es un ligando orgánico bidentado con dos grupos fosfina, y  
Z es un areno, preferentemente cimeno, benceno, xileno o tolueno, o un polieno, preferentemente un dieno, o un alqueno,

55 en la que la relación molar de 4-haloacetoacetato/catalizador es de al menos 35.000.

El catalizador es un catalizador de rutenio. Además, es un catalizador asimétrico.

Los dos residuos X pueden ser idénticos o diferentes entre sí. Resulta preferente que ambos residuos X sean Cl.

60 En principio, Z puede ser cualquier ligando de coordinación, que comprende al menos un doble enlace. Preferentemente, Z comprende 4 a 30, más preferentemente 5 a 15 átomos de carbono.

65 Preferentemente, Z es areno. De manera preferente, el areno es benceno sustituido o insustituido. Preferentemente, el benceno se sustituye con uno o más grupos seleccionados entre un grupo alquilo C1-4, un grupo alcoxi C1-4, un grupo carboalcoxi o un átomo de halógeno. En realizaciones preferentes, Ar es benceno, cimeno (p-cimeno, 4-isopropiltolueno), tolueno, xileno, trimetilbenceno, hexametilbenceno, etilbenceno, t-butilbenceno, cumeno

(isopropilbenceno), benzoato de metilo, metil(metilbenzoato), metil(clorobenzoato), anisol, metilanol, clorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno, bromobenceno o fluorobenceno. Resulta muy preferente que Ar sea cimeno, tolueno, xileno o benceno.

- 5 Z también puede ser un polieno o un alqueno, preferentemente un polieno o areno cíclico. Por ejemplo, el polieno puede ser butadieno o ciclooctadieno. El alqueno puede ser cicloocteno.

10 El ligando Y es un ligando organofósforo. Los dos grupos fosfina de una molécula del ligando coordinan el átomo de rutenio central. Cada grupo fosfina comprende un átomo de fósforo con tres sustituyentes orgánicos. Uno de los sustituyentes representa el elemento de unión (puente) al segundo grupo fosfina. Este sustituyente puente comprende preferentemente un elemento estructural, en el que dos anillos aromáticos, preferentemente anillos idénticos, se unen directamente entre sí a través de un enlace único, formando de esta manera un grupo biarilo. Preferentemente, el grupo biarilo es un grupo bifenilo, bipyridina o bitiofeno. Preferentemente, los otros dos sustituyentes de cada fósforo son sustituyentes de arilo, ararilo y/o alquilo.

15 Resulta preferente que el ligando Y sea simétrico en C2. Preferentemente, el ligando Y no comprende un átomo de nitrógeno unido directamente a un átomo de fósforo.

20 En una realización preferente de la invención, Y posee la fórmula

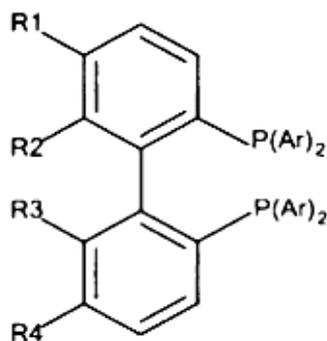


en la que

- 25 Z comprende al menos un hidrocarburo aromático, los residuos X se seleccionan independientemente unos de otros, y al menos un residuo X es un grupo arilo o ararilo.

30 Preferentemente, X es arilo o ararilo, preferentemente fenilo o fenilo sustituido, preferentemente fenilo sustituido con alquilo, más preferentemente tolilo o xililo. Preferentemente, los cuatro X son arilo o ararilo. Preferentemente, todos los X son idénticos. Z comprende preferentemente un grupo biarilo como ya se ha señalado. Preferentemente, cada X tiene entre 1 y 15 átomos de carbono, o entre 5 y 10 átomos de carbono.

35 En una realización más preferente, Y posee la fórmula (I)



en la que

- 40 Ar es arilo o ararilo, preferentemente fenilo o fenilo sustituido con cadenas laterales de alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente fenilo, tolilo o xililo, en el que todos los Ar se seleccionan independientemente unos de otros, aunque son preferentemente idénticos, y R1, R2, R3 y R4 se seleccionan independientemente unos de otros, y se seleccionan preferentemente entre H, OH, un halógeno y cadenas laterales orgánicas con 1 a 10 átomos de C, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, que son preferentemente grupos alcoxi o alquilo, preferentemente metilo, etilo, metoxi, etoxi, o un alcoxi cíclico que unen el residuo R1 con R2 y/o el residuo R3 con R4 y/o el residuo R2 con R3. El grupo alcoxi cíclico que comprende preferentemente 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono (como el resto Cn de Cn TUNEPHOS, fig. 4 b)).

50 Alternativamente, Y puede ser un derivado de un compuesto de fórmula (I), en el que al menos un anillo de fenilo, preferentemente los dos anillos de bifenilo, se sustituyen cada uno con un anillo heterocíclico aromático, preferentemente con un anillo que comprende un heteroátomo, que es preferentemente nitrógeno o azufre. Preferentemente, el derivado heterocíclico comprende una estructura de bipyridina o bitiofeno en lugar de una estructura de bipyridina. En la presente realización, los residuos R1, R2, R3 y R4 pueden encontrarse en las posiciones de los anillos aromáticos, que son diferentes a los de fórmula (I), y preferentemente en las posiciones en

$\alpha$  junto a los heteroátomos (como en P-Phos o BITIOP, véase la fig. 4 c, (e)).

Preferentemente, Y se selecciona entre los ligandos BINAP, SEGPHOS, TunePhos, P-Phos, BITIOP, BIPHEP, y sus derivados. Los derivados son aquellos, que poseen la estructura molecular del catalizador, pero con al menos un sustituyente adicional unido al menos a un anillo aromático. Preferentemente, el sustituyente adicional es alquilo, alcoxi o halógeno.

Preferentemente, el catalizador se selecciona entre [RuCl(p-cimeno)((S)-BINAP)]Cl, [RuCl(p-cimeno)((R)-BINAP)]Cl, [(R)Xil-P-Phos-Ru(benceno)Cl]Cl, [(R)P-Phos-Ru(benceno)Cl]Cl, [(S)P-Phos-Ru(benceno)Cl]Cl, [(S)Xil-P-Phos-Ru(benceno)Cl]Cl, [(S)P-Phos-Ru(benceno)Cl]Cl, [RuCl(p-cimeno)((S)-SEGPHOS)]Cl, [RuCl(p-cimeno)((R)-SEGPHOS)]Cl, (R)-tetra-Me-BITIOP[RuCl<sub>2</sub>(p-cimol)]<sub>2</sub>, [(S)-C3-TunePhos-Ru(p-cimeno)Cl]Cl, [RuCl(p-cimeno)(R)-C3-Tunephos]Cl, (S)-Tetra-Me-BITIOP [RuCl<sub>2</sub>(p-Cimol)]<sub>2</sub>, [(S)-MeO-BIPHEP-Ru(p-cimeno)Cl]Cl y [(R)-MeO-BIPHEP-Ru(p-cimeno)Cl]Cl.

Resultan catalizadores BINAP preferentes adicionales [RuCl(p-cimeno)((R)-tolBINAP)]Cl, [RuCl(p-cimeno)((R)-xilBINAP)]Cl [RuCl(p-cimeno)((S)-tolBINAP)]Cl, [RuCl(p-cimeno)((S)-xilBINAP)]Cl, [(S)-BINAP-Ru(benceno)Cl]Cl, [(R)-BINAP-Ru(benceno)Cl]Cl, [RuCl(benceno)((R)-tolBINAP)]Cl, [RuCl(benceno)((R)-xilBINAP)]Cl [RuCl(benceno)((S)-tolBINAP)]Cl y [RuCl(benceno)((S)-xilBINAP)]Cl.

Resultan catalizadores SEGPHOS preferentes adicionales [RuCl(benceno)((S)-SEGPHOS)]Cl, [RuCl(benceno)((R)-SEGPHOS)]Cl, [RuCl(p-cimeno)((S)-xil-SEGPHOS)]Cl, [RuCl(p-cimeno)((R)-xil-SEGPHOS)]Cl, [RuCl(benceno)((S)-xil-SEGPHOS)]Cl y [RuCl(benceno)((R)-xil-SEGPHOS)]Cl.

Resultan catalizadores P-Phos preferentes adicionales [(S)-Xil-P-Phos-Ru(cimeno)Cl]Cl, [(R)Xil-P-Phos-Ru(cimeno)Cl]Cl [(R)P-Phos-Ru(cimeno)Cl]Cl y [(S)-P-Phos-Ru(cimeno)Cl]Cl.

Resultan catalizadores TunePhos preferentes adicionales [RuCl(benceno)(S)-C3-Tunephos]Cl, [RuCl(benceno)(R)-C3-Tunephos]Cl, [RuCl(p-cimeno)(S)-C1-Tunephos]Cl, [RuCl(p-cimeno)(R)-C1-Tunephos]Cl, [RuCl(benceno)(S)-C1-Tunephos]Cl, [RuCl(benceno)(R)-C1-Tunephos]Cl, [RuCl(p-cimeno)(S)-C5-Tunephos]Cl, [RuCl(p-cimeno)(R)-C5-Tunephos]Cl, [RuCl(benceno)(S)-C5-Tunephos]Cl y [RuCl(benceno)(R)-C5-Tunephos]Cl.

Resultan catalizadores BITIOP preferentes adicionales [(R)-Tetra-Me-BITIOP [RuCl<sub>2</sub>(benceno)]<sub>2</sub> y (R)-Tetra-Me-BITIOP[RuCl<sub>2</sub>(p-benceno)]<sub>2</sub>.

Resultan catalizadores BIPHEP preferentes adicionales [(R)-MeO-BIPHEP-Ru(benceno)Cl]Cl, [(S)-MeO-BIPHEP-Ru(benceno)Cl]Cl, [(R)-Cl-MeO-BIPHEP-Ru(benceno)Cl]Cl, [(S)-Cl-MeO-BIPHEP-Ru(benceno)Cl]Cl, [(R)-Cl-MeO-BIPHEP-Ru(cimeno)Cl]Cl y [(S)-Cl-MeO-BIPHEP-Ru(cimeno)Cl]Cl.

En una realización preferente de la invención, el proceso para la producción de un (S)- o (R)-4-halo-3-hidroxitirato comprende la reacción de un 4-haloacetato en presencia de un disolvente con hidrógeno en presencia de un catalizador de fórmula [RuXArY]X, en la que

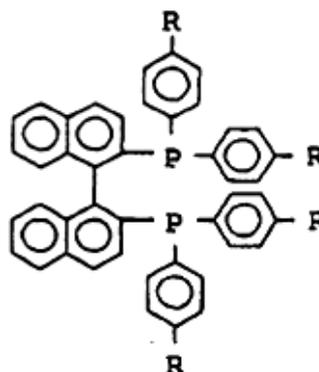
X es halógeno, preferentemente Cl, u OAc, alilo o ClO<sub>4</sub>,

Y es BINAP, o un derivado de BINAP con al menos un anillo aromático sustituido con un grupo alquilo,

Ar es un areno, preferentemente cimeno, benceno, xileno o tolueno.

Según la invención, resulta preferente que Y sea BINAP. BINAP es una abreviatura para el compuesto organofósforo 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (número de registro CAS de la forma (S): 76189-56-5). BINAP es un ligando quiral empleado en la síntesis asimétrica. Consiste en un par de grupos 2-difenilfosfinonaftil unidos a las posiciones 1 y 1'. En la siguiente fórmula (I), BINAP es el compuesto en el que las R son H.

Los derivados de BINAP son aquellos que poseen la estructura molecular de BINAP, pero con al menos un grupo alquilo unido al menos a un anillo aromático. El derivado Y de BINAP es preferentemente uno de fórmula (I):



5 en la que R se selecciona preferentemente entre H y alquilo C1-C4, preferentemente metilo o etilo. Los residuos R pueden ser iguales o diferentes unos de otros en una molécula. Algunos ligandos BINAP específicos se muestran en la figura 4 f).

10 Los ligandos de fosfina bidentados, que pueden emplearse según la invención, se conocen en la materia. Por ejemplo, se proporciona un sumario de catalizadores, ligandos y sus aplicaciones en Tang y Zhang, 2003, *Chem. Rev.* 2003, 103, 3029-3069.

15 SEGHOS (números de registro CAS 244261-66-3 (isómero R); 210169-54-3 (isómero S)) es un ligando conocido en la síntesis asimétrica, que comprende una estructura de bifenilo como se muestra en la figura 4 a).

15 TunePhos es otro ligando conocido, que comprende una estructura de bifenilo como se muestra en la figura 4 b). Se disponen varias formas de TunePhos con diferentes longitudes de cadena del grupo éter cíclico alifático. Por ejemplo, (S)-C3-TunePhos (número de registro CAS 486429-99-6) comprende un grupo cíclico alifático con tres átomos de carbono.

20 P-Phos (número de registro CAS 221012-82-4 isómero (R)) es otro ligando conocido mostrado en la figura 4 c), que comprende una estructura de bipyridina. Los derivados se conocen en la materia y se disponen comercialmente, por ejemplo aquellos cuyos grupos metilo se unen a los anillos de fenilo.

25 BITIOP es otro ligando conocido disponible en Austin Chemical Corp., EE. UU. Comprende una estructura de bitiofeno, que puede sustituirse como en TetraMe-BITIOP (fig. 4 e)).

BIPHEP (número de registro CAS 133545-16-1 isómero (R)) se conoce igualmente en la técnica y se muestra en la figura 4 d). Se conocen derivados con sustituyentes adicionales unidos al grupo bifenilo, tales como cloro adicional.

30 El catalizador o ligando, específicamente BINAP o su derivado, puede ser el enantiómero (R) o (S). La forma enantiomérica se selecciona en función del producto deseado.

En una realización muy preferente de la invención, el catalizador es  $[\text{RuCl}(\text{p-cimeno})((\text{S})\text{-BINAP})]\text{Cl}$ . Se descubrió que la reacción de la invención es muy eficaz cuando se utiliza este catalizador específico.

35 Un amplio intervalo de ligandos X, Y y Z y catalizadores  $[\text{RuXYZ}]\text{X}$ , específicamente  $[\text{RuXArY}]\text{X}$ , se dispone comercialmente, por ejemplo en Sigma-Aldrich, EE. UU., Strem Chemicals, EE. UU., o Takasago, Japón. Asimismo pueden prepararse catalizadores específicos por métodos conocidos, por ejemplo los desvelados en el documento EP 0 366 390 A2. Por ejemplo, el compuesto en el que X es Cl de fórmula  $[\text{RuCl}(\text{Ar})(\text{BINAP})]\text{Cl}$  puede sintetizarse de manera cuantitativa haciendo reaccionar el precursor metálico  $[\text{RuCl}_2(\text{Ar})_2]$  con un ligando BINAP en un disolvente, p. ej., metanol, etanol, benceno o cloruro de metileno o una mezcla de los mismos, a una temperatura a partir de 25 °C a 50 °C durante un periodo comprendido entre 30 minutos y 3 horas y eliminando el disolvente de la mezcla de reacción por destilación a presión reducida. En una vía alternativa, el catalizador puede prepararse *in situ* mezclando el precursor metálico con el ligando correspondiente, por ejemplo como se desvela en Zhang, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 1070-1072. El compuesto de partida  $[\text{RuCl}_2(\text{Ar})_2]$  se dispone comercialmente, o puede prepararse por los procesos desvelados en G. Wikhaus, *J. Org. Chem.*, vol. 7, pág. 487 (1976) o R. A. Zelonka, *Can. J. Chem.*, vol. 50, pág. 3643 (1972). Otros catalizadores pueden prepararse utilizando otros ligandos bidentados en lugar de BINAP.

50 Resultan asimismo preferentes los catalizadores BINAP  $[\text{RuCl}(\text{p-cimeno})(\text{BINAP})]\text{Cl}$ ,  $[\text{RuCl}(\text{p-cimeno})(\text{tol-BINAP})]\text{Cl}$ ,  $[\text{RuCl}(\text{p-cimeno})(\text{xil-BINAP})]\text{Cl}$ ,  $[\text{RuCl}(\text{p-cimeno})((\text{H8-BINAP}))]\text{Cl}$ ,  $[\text{Ru}(\text{p-cimeno})(\text{MeO-BINAP})]$ ,  $[\text{Ru}(\text{p-cimeno})(\text{p-tol-BINAP})]$ ,  $[\text{Ru}(\text{p-cimeno})(\text{m-tol-BINAP})]$ ,  $[\text{Ru}(\text{p-cimeno})(\text{p-Cl-BINAP})]$ ,  $[\text{Ru}(\text{p-cimeno})(\text{p-F-BINAP})]$ ,  $[\text{Ru}(\text{p-cimeno})(3,5\text{-DiMet-BINAP})]$  y  $[\text{Ru}(\text{p-cimeno})(\text{H8-BINAP})]$  I. Todos los catalizadores pueden utilizarse ya sea con

(S)- o (R)-BINAP, en función de producto deseado respectivo.

La reacción de la invención sirve para convertir 4-haloacetoacetato en el (S)- o (R)-4-halo-3-hidroxitirato deseado. Aunque los ésteres pueden obtenerse a partir de cualquier alcohol, resulta preferente que sean ésteres de alquilo, específicamente un éster metílico, etílico, 1-propílico, 2-propílico, 1-butílico, 2-butílico o terc-butílico.

La reacción de la invención es una reacción de hidrogenación realizada en presencia de hidrógeno gaseoso. En principio, se conocen métodos para la hidrogenación de  $\beta$ -cetoésteres en presencia de catalizadores de rutenio en la materia, por ejemplo de los documentos EP 0 366 390, EP 0 295 109 o EP 0 339 764 A1. No obstante, el proceso de la invención es muy eficiente y en consecuencia la selección, la cantidad de sustancias y las condiciones de reacción han de adaptarse como se describe más adelante.

En una realización preferente de la invención, 4-haloacetoacetato es etil-4-cloroacetoacetato y el producto es (R)-etil-4-cloro-3-hidroxitirato. En la presente realización, resulta un catalizador preferente [(S)-(-)-BINAP-Cl(cimeno)Ru]Cl. En la presente realización, el producto puede convertirse en L-carnitina por aminación y posterior hidrólisis, como se desvela por ejemplo en el documento EP 1131279.

Se halló que cuando se emplea la combinación específica de sustrato y catalizador según la invención, la reacción es muy eficiente. No es necesario diluir el sustrato con elevadas cantidades de disolvente como en reacciones similares descritas previamente. El proceso de la invención solo requiere cantidades relativamente bajas de disolvente. En una realización preferente de la invención, la concentración de 4-haloacetoacetato en el disolvente es de al menos 25 % (p/p), preferentemente al menos 40 % (p/p), más preferentemente al menos 50 % (p/p). Preferentemente, la concentración de 4-haloacetoacetato en el disolvente oscila entre 25 % y 75 % (p/p), preferentemente entre 35 % y 65 % (p/p). Se halló que se puede aplicar una concentración de aproximadamente 45-55 % (p/p). Aparte del uso de menos disolvente, la poca cantidad de disolvente hace que la reacción sea más económica, ya que el rendimiento es mayor, pueden utilizarse plantas de producción más pequeñas y se consume menos energía destinada a calentar.

Debido a la eficacia del proceso de la invención, solo se requieren pocas cantidades de catalizador. La relación molar de 4-haloacetoacetato/catalizador es de al menos 35.000, preferentemente superior a 35.000, preferentemente superior a 50.000, más preferentemente superior a 60.000 o superior a 70.000. En realizaciones preferentes, la relación oscila entre 35.000 y 100.000, preferentemente entre 50.000 y 90.000 o entre 60.000 y 80.000. La cantidad reducida de catalizador en comparación con los procesos descritos previamente hace al proceso de la invención significativamente más barato y por consiguiente aplicable a la producción a gran escala industrial. En una realización preferente, el catalizador se recicla. El catalizador puede entonces reutilizarse en múltiples reacciones por lotes.

En una realización preferente de la invención, el proceso es un proceso por lotes. En un proceso por lotes, la reacción de hidrogenación no se lleva a cabo de manera continua. En cambio, la reacción se lleva a cabo en un reactor y se finaliza después de la conversión del sustrato al producto. Posteriormente, el producto se elimina del reactor. Los procesos por lotes son más simples y más flexibles que los procesos continuos. En un proceso por lotes, el producto puede producirse a petición. Puesto que un proceso continuo requiere condiciones de proceso continuo, el proceso tiene que supervisarse y controlarse estrictamente. En principio, un proceso por lotes es diferente a un producto continuo, ya que las cantidades y concentraciones de los reactivos cambian durante la progresión de la reacción. Sin embargo, aunque el proceso de la invención presente es eficaz como un proceso por lotes, también puede llevarse a cabo en un proceso continuo.

En una realización preferente de la invención, la mezcla de reacción no comprende un ácido adicional, tal como ácidos de Lewis, especialmente HCl, o una base adicional, tal como aminas. De acuerdo con la invención, es posible realizar la reacción sin dichos aditivos. En una realización preferente, solo el sustrato, el disolvente y el catalizador se añaden a la mezcla de reacción como los componentes no gaseosos. Dependiendo del disolvente utilizado, puede añadirse un estabilizador, específicamente un antioxidante y/o un antiperóxido, tal como butilhidroxitolueno (BHT). Por ejemplo, cuando el disolvente comprende THF, es ventajoso añadir BHT para inhibir la formación de peróxido.

En una realización preferente de la invención, 4-haloacetoacetato es un éster de un alcohol alifático, preferentemente uno con 1 a 4 átomos de carbono. Resultan especialmente preferentes los ésteres metílico, etílico, n-propílico, iso-propílico, n-butílico, iso-butílico y terc-butilo. Resultan más preferentes los ésteres metílico y etílico.

Se descubrió que la reacción de la invención es especialmente eficaz cuando se utiliza una mezcla específica de disolventes. La mezcla de disolventes comprende un primer disolvente prótico y un segundo disolvente aprótico. Preferentemente, la mezcla de disolventes consiste en dichos primer y segundo disolvente. Preferentemente, la cantidad combinada del primer y segundo disolventes en la mezcla total de disolventes es al menos 80 % (p/p), más preferentemente al menos 90 % (p/p) o 95 % (p/p). La mezcla de disolventes es una mezcla de disolvente orgánico y por consiguiente no comprende, o no comprende sustancialmente agua. Sin embargo, el agua puede estar presente en cantidades pequeñas o ínfimas, por ejemplo inferiores a 5 % (p/p), inferiores a 1 % (p/p) o inferiores a 0,1 % (p/p).

5 El primer disolvente es un alcohol alifático, preferentemente uno con 1 a 4 átomos de carbono. Resultan especialmente preferentes metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol o terc-butanol. En una realización preferente de la invención, el primer disolvente es etanol o metanol. En general, es muy ventajoso que el primer disolvente sea idéntico al alcohol del éster. Por ejemplo, si el sustrato es un éster etílico, resulta ventajoso utilizar etanol como el primer disolvente, mientras que cuando el sustrato es un éster metílico, el primer disolvente ha de ser metanol. De este modo, se evita la formación de ésteres mezclados. Preferentemente, el primer disolvente es etanol y el éster es un éster etílico, o el primer disolvente es metanol y el éster es un éster metílico.

10 El segundo disolvente es un éter o una cetona. En una realización preferente de la invención, el segundo disolvente es un éter, preferentemente un éter cíclico, más preferentemente tetrahidrofurano. En otra realización preferente, el segundo disolvente es una cetona, preferentemente acetona. El segundo disolvente debe ser inerte en la reacción.

15 En una realización muy preferente de la invención, el primer disolvente es etanol, el segundo disolvente es THF y el sustrato es un éster etílico. Se halló que la reacción de la invención es muy eficiente cuando se lleva a cabo en una mezcla de etanol/THF. En otra realización muy preferente de la invención, el primer disolvente es metanol, el segundo disolvente es THF y el sustrato es un éster metílico.

20 En una realización preferente de la invención, la relación del primer disolvente con respecto al segundo disolvente oscila entre 5:1 y 1:5 (p/p), más preferentemente entre 2:1 y 1:2 (p/p) o entre 1:1,5 y 1,5:1 (p/p). En una realización preferente, la relación es aproximadamente 1:1.

25 En una realización preferente de la invención, la reacción se lleva a cabo en presencia de hidrógeno a una presión comprendida entre 5 bar y 200 bar, preferentemente entre 5 bar y 40 bar o entre 10 y 50 bar y/o a una temperatura entre 50 °C y 150 °C, preferentemente entre 70 °C y 130 °C. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de hidrógeno a una presión comprendida entre 10 y 20 bar y/o a una temperatura entre 90 y 110 °C. Se descubrió que el rendimiento puede ser mayor si la presión es de al menos 15 bar o al menos 20 bar. Además, se descubrió que a menudo el rendimiento puede aumentarse cuando se eleva la temperatura de la reacción por encima de 60 °C. Preferentemente, la temperatura de reacción es superior a 70 °C, o superior a 80 o superior a 90 °C. La temperatura de reacción no podrá exceder 200 °C o 150 °C. Preferentemente, la temperatura oscila entre 30 75 y 150 °C, más preferentemente aproximadamente 100 °C.

35 Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en un autoclave o en un reactor de presión. La mezcla de reacción y el reactor no deben comprender oxígeno o tan poco oxígeno como sea posible. Así, el reactor, la mezcla de reacción y todo el líquido deben llenarse y tratarse con un gas inerte antes de la reacción.

Por ejemplo, la reacción puede realizarse durante 1 a 10 horas, preferentemente durante 1 a 6 horas, o durante 2 a 6 horas, o durante 1 a 4,5 horas, preferentemente bajo agitación. En una realización específica, el tiempo de reacción puede comprenderse entre 30 min y 2,5 horas.

40 Tras finalización de la reacción, el producto se aísla de la mezcla de reacción. En una realización preferente de la invención, el disolvente se elimina de la mezcla de reacción por destilación. En una realización preferente de la invención, el disolvente se separa de la mezcla de reacción por destilación y se recicla en el proceso. Se halló que el proceso de la invención es tan eficiente que solo se obtienen pequeñas cantidades de subproductos no deseados de bajo peso molecular. Por consiguiente, es posible reciclar el disolvente, sobre todo la mezcla de disolventes, en la reacción. Preferentemente, el disolvente se reutiliza varias veces, por ejemplo al menos 5 o al menos 20 veces. Por 45 lo general, el disolvente puede eliminarse al vacío, por ejemplo aproximadamente 100 a 300 mbar, mientras se calienta la solución por ejemplo a aproximadamente 20 a 60 °C.

50 El disolvente puede asimismo eliminarse de la mezcla de reacción por otros métodos conocidos, tales como pervaporación, nanofiltración, separación con membranas, filtración por membrana, electrodiálisis, diafiltración, ósmosis inversa, cromatografía líquida (CL), HPLC, extracción, cristalización y similares.

55 En una realización preferente de la invención, tras la separación de la mezcla de disolventes de la solución de reacción en una primera destilación, 4-halo-3-hidroxi-butirato se separa en una segunda destilación. La segunda destilación puede llevarse a cabo aproximadamente de 90 a 150 °C, preferentemente 100 a 130 °C, en función del producto específico, en un vacío, por ejemplo a 1-5 mbar. Las destilaciones pueden realizarse en un proceso por lotes o en un proceso continuo.

60 En una realización preferente, la etapa o etapas de destilación se llevan a cabo en presencia de un aditivo, tal como polietilenglicol (PEG), por ejemplo PEG-300.

65 En una realización preferente, se obtiene el producto de reacción con un rendimiento de al menos 98 %, preferentemente al menos 98,5 % o al menos 99 %, y/o con una pureza enantiomérica de al menos 92 % (e.e.), preferentemente al menos 95 % o al menos 96 % (e.e.) en la reacción de hidrogenación de la invención. Como se conoce en la materia, el rendimiento y el rendimiento enantiomérico pueden reducirse en la destilación posterior a temperaturas elevadas. Sin embargo, se descubrió que incluso después de la separación del producto de la mezcla

de reacción, se obtuvo un rendimiento total superior a 80 % y un rendimiento enantiomérico superior a 92 %, preferentemente superior a 95 % (e.e.). La pureza del producto era superior a 93 %.

5 El exceso enantiomérico (e.e.) se define como la diferencia absoluta entre las fracciones molares de cada enantiómero en porcentaje. Como ejemplo, una muestra con 90 % de isómero S y 10 % de isómero R presenta un exceso enantiomérico de isómero S al 80 %.

10 El sujeto de la invención es también un proceso para la producción de L-carnitina, que comprende convertir etil-4-cloroacetoacetato en (R)-etil-4-cloro-3-hidroxitirato en un proceso de la invención y la posterior conversión de (R)-etil-4-cloro-3-hidroxitirato en L-carnitina. Preferentemente, la conversión posterior en L-carnitina se lleva a cabo por aminación e hidrólisis, preferentemente en presencia de una amina terciaria y una base de hidróxido metálico, más preferentemente en presencia de trimetilamina e hidróxido de sodio. Esta etapa del proceso se conoce en la materia, por ejemplo por el documento EP 0 339 764 A1. En otra realización de la invención, el proceso para producir L-carnitina comprende una etapa inicial, en la que  $\beta$ -cetoéster se produce por hidrólisis y apertura del anillo de un diceteno, preferentemente por halogenación, especialmente cloración del diceteno.

20 El producto de reacción puede convertirse en L-carnitina por aminación posterior e hidrólisis después del aislamiento del producto de reacción, o en el mismo reactor. El producto de L-carnitina puede purificarse adicionalmente por cristalización, pervaporación, nanofiltración, separación con membranas, filtración por membrana, electrodiálisis, diafiltración, ósmosis inversa, cromatografía líquida (CL), HPLC, extracción, cromatografía de intercambio iónico y similares.

25 Otro sujeto de la invención es por consiguiente el uso de un proceso de la invención en un método para la producción de L-carnitina.

30 El proceso de la invención resuelve los problemas mencionados previamente. Se obtiene un (S)- o (R)-4-halo-3-hidroxitirato muy puro. El proceso de la invención se aplica de manera sencilla con un bajo número de etapas de proceso. El proceso proporciona el (S)- o (R)-4-halo-3-hidroxitirato con alta pureza enantiomérica y además con un alto rendimiento. El proceso es menos costoso y laborioso en comparación con los procesos conocidos en la materia.

35 Específicamente, el proceso puede llevarse a cabo con solo pequeñas cantidades de catalizador y sin aditivos adicionales, tales como ácidos o bases adicionales. La cantidad de disolvente necesaria es relativamente baja, lo que resulta en una disminución significativa del consumo total de productos químicos con un alto rendimiento al mismo tiempo. Aún más, debido a la elevada pureza del producto, el disolvente puede reutilizarse y por consiguiente el consumo de disolvente se reduce aún más. Se desvelan mezclas específicas de disolventes que potencian la eficacia. El proceso de la invención puede llevarse a cabo en un proceso por lotes simple.

40 El proceso es también eficiente energéticamente, puesto que aunque se utilicen solo pequeñas cantidades de catalizador, el tiempo de reacción es pequeño. Además, la presión puede mantenerse relativamente baja, lo que es ventajoso en un proceso a gran escala industrial por razones económicas y de seguridad.

45 La combinación específica de la invención de catalizadores con sustratos y condiciones del proceso no se conocen de la técnica anterior. Por ejemplo, el documento EP 0 295 109 desvela el uso de catalizadores de rutenio, que no comprenden un grupo aromático Ar como en la presente invención. El documento EP 0 366 390 desvela una gran cantidad de catalizadores, que comprende algunos según la presente invención. Sin embargo, cuando se reacciona acetoacetato de metilo con  $[\text{RuCl}(\text{p-cimeno})((\text{S})\text{-BINAP})]\text{Cl}$ , se requirió una relación de sustrato/catalizador de 500 para obtener bajos rendimientos totales y ópticos inferiores a 90 % (utilizar ejemplo 3). Pavlov *et al.* (*Russ. Chem. Bull.*, 2000, 49, págs. 728-731) estudian una combinación específica de un  $\beta$ -cetoéster con catalizadores de rutenio con BINAP según la presente invención, pero requieren cantidades relativamente altas de disolvente y catalizador (tablas 1 y 2, figura 1) y alta presión, mientras que los rendimientos enantioméricos a menudo no son suficientes.

50 En resumen, la presente invención proporciona un proceso, innovador, simple y eficiente para la producción de (S)- o (R)-4-halo-3-hidroxitirato.

55 La Figura 1 proporciona un diagrama de flujo de un proceso de la invención ejemplificado con un catalizador BINAP. Se utilizan las siguientes abreviaturas:

60	4-CAAET:	etil-4-cloroacetoacetato
	THF:	tetrahidrofurano
	RuBINAP:	(S)-(-)-BINAP-Cl(cimeno)RuCl
	BHT:	butilhidroxitolueno
	PEG:	polietilenglicol
	HBUSEt:	(R)-etil-4-cloro-3-hidroxitirato

65 El colector comprende el producto de fondo.

La Figura 2 comprende la tabla 1, que resume las condiciones y resultados de los ejemplos prácticos 3 a 17.

La Figura 3 comprende la tabla 2, que resume las condiciones y resultados de los ejemplos prácticos 18 a 22 y la tabla 3, que resume las condiciones y resultados de los ejemplos prácticos 23 a 27.

La Figura 4 muestra la estructura de los ligandos a) SEGPPOS, b) Cn-TunePhos, c) P-Phos, d) MeO-BIPHEP, e) tetraMe-BITOP y f) BINAP.

5

### Ejemplos prácticos

#### **Ejemplo 1: Síntesis de (R)-etil-4-clorohidroxibutirato (HBusEt)**

##### 10 1. Hidrogenación por proceso por lotes

En una atmósfera inerte, se introdujeron 100 g de etil-4-cloroacetato (CAAEt), 50 g de etanol, 50 g de THF y 8,1 mg de (S)-(-)-BINAP-Cl(cimeno)RuCl (adquiridos en Takasago, Japón) en un autoclave. La solución se calienta a 100 °C, se presuriza a 15 bar con hidrógeno y se agita durante 3 a 4,5 horas. La conversión produjo un e.e. al 99 % y 95,5 %. La eliminación de los disolventes por destilación y posterior destilación del residuo produjeron (R)-HBusEt con un rendimiento al 95-97 % (pureza > 93 %, e.e. al 95,5 %).

15

#### Parámetros de reacción:

20

Etanol (absoluto):	de calidad técnica
Tetrahidrofurano (THF):	de calidad técnica estabilizado con BHT (antiperóxidos)

En los siguientes lotes, se utilizaron disolventes reciclados. BHT se añadió para estabilizar el THF y evitar la formación de peróxidos.

25

4-CAAEt:	90,6-97 %, de calidad técnica
Hidrógeno:	Calidad 5.0 debido al contenido en oxígeno
T:	100 °C
p(H <sub>2</sub> ):	15 bar
Relación molar sustrato/catalizador (S/C):	70.000
Disolvente:	EtOH/THF 1:1 (% en peso)
[S]:	50 % en peso
Tiempo de reacción:	3,2-4,4 h
Conversión:	99 %

30

35

#### **Ejemplo 2 Destilación**

##### 2.1 Por lotes

La destilación se llevó a cabo en un modo por lotes añadiendo PEG-300 (25-50 % en peso con respecto a HBusEt) a la mezcla de reacción cruda. En una primera etapa, los compuestos de ebullición inferior, principalmente EtOH y THF con trazas de cloroacetona, se destilaron utilizando un vacío de 200 mbar mientras que gradualmente se iban calentamiento de 48 °C a 60 °C. Se aisló media fracción de 60-100 °C a 200 mbar. Finalmente los compuestos de ebullición superior (HBusEt) se destilaron a 1-5 mbar y 100-130 °C.

45

#### Resultados:

Rendimiento (reacción más destilación): 83,8-85,8 %

Pureza > 95 %

50

ee (reacción + destilación): 95,5 %

##### 2.2 Continua:

El disolvente se recicló por destilación continua. Se utilizó una columna con un diámetro de 28 mm. Se utilizaron los siguientes parámetros:

55

Alimentación:	200 g/h
Ubicación de la alimentación:	en medio de la columna
R/D:	4:1
P:	80 mbar
T Cabezal:	19-21 °C
T colector:	98-103 °C

60

La composición del destilado se determinó por cromatografía de gases y las cantidades restantes de THF y EtOH se ajustaron con material reciente. (R)-HBusEt se aisló por destilación con los siguientes parámetros:

65

Alimentación:	300 g/h
T cabezal:	99-102 °C
T de la camisa:	148 °C
PEG-300:	1 % p/p
Presión:	7-8 mbar

5

**Resultados:**

Rendimiento: (reacción más destilación):	95-96 %
Pureza:	> 93 %
ee (reacción + destilación):	95,5 %

10

**Ejemplos 3 a 17**

15 La reacción del ejemplo 1 se llevó a cabo con diferentes catalizadores y en condiciones variables. Los catalizadores, condiciones y resultados específicos se resumen en la tabla 1 de la figura 2. A menos que se especifique lo contrario en la figura 2, la reacción se llevó a cabo como se ha descrito previamente en el ejemplo 1. El disolvente utilizado en todas las reacciones era EtOH/THF. La relación de sustrato/catalizador (S/C) era relativamente alta en la mayoría de los experimentos. Por consiguiente, solo son necesarias pocas cantidades de catalizador en la reacción de la invención. Además, la concentración del sustrato S seleccionado era relativamente alta a 3 o 4 M. Esto es equivalente a una concentración de aproximadamente 50 % (p/p). La temperatura era de 100 °C. Las presiones se ajustaron a niveles relativamente bajos entre 15 y 40 bar.

20

25 Los resultados muestran que, para casi todos los catalizadores se obtuvo un alto rendimiento absoluto (conversión) y un alto rendimiento enantiomérico (ee), aunque las cantidades totales de catalizador eran muy bajas. Además, la presión era relativamente baja, lo cual es ventajoso para aplicaciones industriales a gran escala. Los elevados rendimientos pudieron obtenerse incluso después de tiempos de reacción relativamente cortos de entre 1,3 y 3 horas (ejemplos 8 a 13). En general, los ejemplos muestran que la reacción de la invención es eficaz y puede llevarse a cabo con pocas cantidades de catalizador y disolvente. La reacción es también eficiente energéticamente, debido a que el tiempo de reacción es bajo, el volumen a calentar es pequeño (debido a los bajos niveles de disolvente) y la presión es baja.

30

**Ejemplos 18 a 22**

35 La reacción se llevó a cabo con (S)-(-) BINAP Cl(cimeno)RuCl en presencia de diferentes disolventes. Los disolventes, condiciones y resultados se resumen en la tabla 2 de la figura 3. Los ejemplos 18, 21 y 22 son comparativos. A menos que se especifique lo contrario en la tabla 2, la reacción se llevó a cabo como se ha descrito previamente en el ejemplo 1. Los resultados muestran que los rendimientos enantioméricos más elevados se obtienen con EtOH/THF y EtOH/acetona, aunque los tiempos de reacción son significativamente más breves.

40

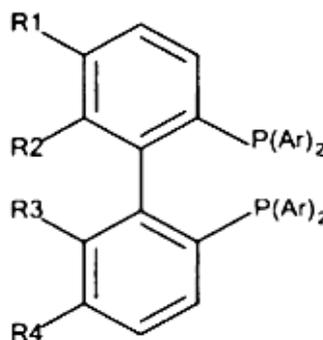
**Ejemplos 23 a 27**

45 La reacción se llevó a cabo en condiciones específicas que se resumen en la tabla 3 de la figura 3. A menos que se especifique lo contrario en la tabla 2, la reacción se llevó a cabo como se ha descrito previamente en el ejemplo 1. Las reacciones se llevaron a cabo a una temperatura relativamente baja de 60 °C (ej. 23, 25, 27) o a una presión relativamente baja (ej. 24, 26). Los resultados muestran que la reacción puede ser relativamente lenta a 60 °C. Al utilizar cantidades mayores de catalizador, la reacción también puede ser eficaz a 60 °C (ej. 27). A 15 bar, algunas reacciones pueden ser ligeramente más lentas en comparación con una presión más alta y pueden requerir tiempos de reacción superiores.

50

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la producción de un (S)- o (R)-4-halo-3-hidroxitirato, que comprende la reacción de un 4-haloacetoacetato con hidrógeno en presencia de
- 5 un disolvente, siendo el disolvente una mezcla de disolventes que comprende un primer disolvente y un segundo disolvente, en donde el primer disolvente es un alcohol alifático y el segundo disolvente es un éter, preferentemente tetrahidrofurano, o una cetona, preferentemente acetona, y un catalizador de fórmula  $[RuXYZ]X$ , en la que
- 10 X es halógeno, preferentemente Cl o Br, u OAc, acetoacetato, alilo o  $ClO_4$ ,  
Y es un ligando orgánico bidentado con dos grupos fosfina, y  
Z es un areno, preferentemente cimeno, benceno, xileno o tolueno, o un polieno, preferentemente un dieno, o un alqueno,
- 15 en donde la relación molar de 4-haloacetoacetato/catalizador es de al menos 35.000.
2. El proceso de la reivindicación 1, en el que Y posee la fórmula  $X_2P - Z - PX_2$ , en la que Z comprende al menos un hidrocarburo aromático, los residuos X se seleccionan independientemente unos de otros, y
- 20 al menos un residuo X es un grupo arilo o ararilo.
3. El proceso de al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que Y posee la fórmula (I)



- 25 en la que los Ar son grupos arilo o ararilo, preferentemente fenilo o fenilo sustituido con cadenas laterales de alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, en donde los Ar se seleccionan independientemente unos de otros, y
- 30 R1, R2, R3 y R4 se seleccionan independientemente unos de otros y se seleccionan entre H, OH, un halógeno y cadenas laterales orgánicas con 1 a 10 átomos de C, que son preferentemente grupos alquilo o alcoxi, o grupos alcoxi cíclicos que unen el residuo R1 con R2 y/o el residuo R3 con R4 y/o el residuo R2 con R3, o en donde Y es un derivado de un compuesto de fórmula (I), en la que al menos un anillo fenilo, preferentemente los dos anillos bifenilo, están sustituidos cada uno con anillos aromáticos heterocíclicos, en donde los residuos R1, R2, R3 y R4 se encuentran en las posiciones de los anillos aromáticos, que son diferentes a los de fórmula (I),
- 35 preferentemente en las posiciones en  $\alpha$  junto a los heteroátomos.
4. El proceso de al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que Y se selecciona entre BINAP, SEGPPOS, TunePhos, P-Phos, BITIOP, BIPHEP y sus derivados.
- 40 5. El proceso de al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador se selecciona entre  $[RuCl(p\text{-cimeno})((S)\text{-BINAP})]Cl$ ,  $[(R)Xil\text{-P-Phos-Ru}(benceno)Cl]Cl$ ,  $[(R)P\text{-Phos-Ru}(benceno)Cl]Cl$ ,  $[(S)Xil\text{-P-Phos-Ru}(benceno)Cl]Cl$ ,  $[RuCl(p\text{-cimemo})((S)\text{-SEGPPOS})]Cl$ , (S)-(-) BINAP Cl (cimeno)RuCl, (R)-tetra-Me-BITIOP $[RuCl_2(p\text{-cimol})]_2$ ,  $[(S)\text{-C3-TunePhosRu}(p\text{-cimeno})Cl]Cl$  y  $[(R)\text{-MeO-BIPHEP-Ru}(c\text{-cimeno})Cl]Cl$ .
- 45 6. Un proceso para la producción de un (S)- o (R)-4-halo-3-hidroxitirato según al menos una de las reivindicaciones anteriores, que comprende la reacción de un 4-haloacetoacetato con hidrógeno en presencia de un disolvente en presencia de un catalizador de fórmula  $[RuXArY]X$ , en la que
- 50 X es halógeno, preferentemente Cl, u OAc, alilo o  $ClO_4$ ,  
Y es BINAP, o un derivado de BINAP con al menos un anillo aromático sustituido con un grupo alquilo,  
Ar es un areno, preferentemente cimeno, benceno, xileno o tolueno.

7. El proceso de al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que 4-haloacetoacetato es un éster metílico, etílico, 1-propílico, 2-propílico, 1-butílico, 2-butílico o terc-butílico.
- 5 8. El proceso de al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que el primer disolvente es metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol o terc-butanol, y el segundo disolvente es tetrahidrofurano.
9. El proceso de al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación del primer disolvente con respecto al segundo disolvente oscila entre 5:1 y 1:5 (p/p), y/o la concentración de 4-haloacetoacetato en la mezcla de disolventes es de al menos el 25 % (v/v), y/o
- 10 la relación molar de 4-haloacetoacetato/catalizador es superior a 35.000, y/o el proceso es un proceso por lotes, y/o la mezcla de reacción no comprende un ácido o una base adicionales.
- 15 10. El proceso de al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente se separa de la mezcla de reacción por destilación y se reutiliza en el proceso.
11. El proceso de al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que 4-haloacetoacetato es etil-4-cloroacetoacetato y el producto es (R)-etil-4-cloro-3-hidroxi-butirato.
- 20 12. El proceso de al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de hidrógeno a una presión comprendida entre 5 bar y 200 bar, preferentemente entre 5 bar y 40 bar y/o a una temperatura comprendida entre 70 °C y 130 °C.
- 25 13. El proceso de al menos una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que tras separar la mezcla de disolventes de la mezcla de reacción mediante una primera destilación, el 4-halo-3-hidroxi-butirato se separa mediante una segunda destilación.
- 30 14. Un proceso para la producción de L-carnitina, que comprende convertir etil-4-cloroacetoacetato en (R)-etil-4-cloro-3-hidroxi-butirato en un proceso de al menos una de las reivindicaciones anteriores y la posterior conversión de (R)-etil-4-cloro-3-hidroxi-butirato en L-carnitina.
15. El uso de un proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en un método para la producción de L-carnitina.

**Figura 1:**

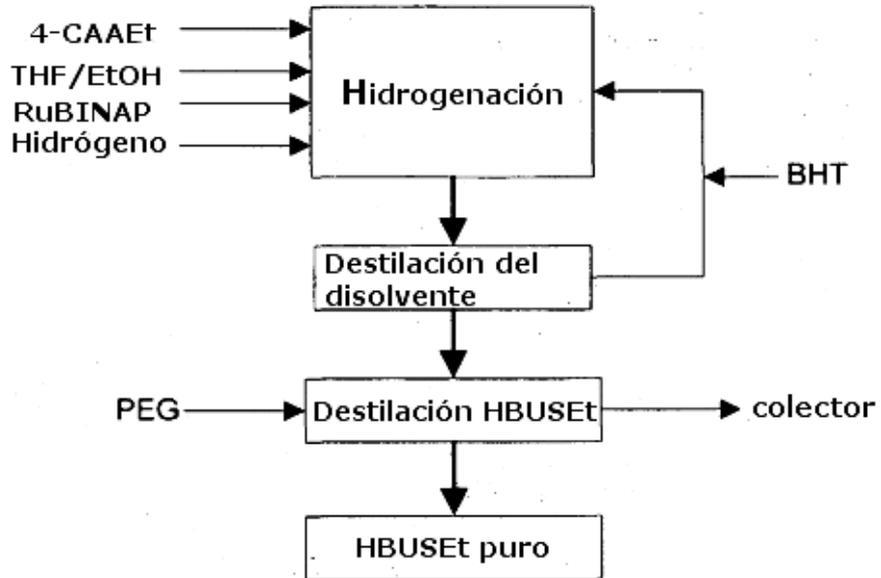


Figura 2:

Tabla 1:

Exp.	Catalizador	S/C	Conc. S	Disolvente	Temp. [°C]	Presión [bar]	Tiempo [h]	Conv. [%]	ee [%]	Config
comp 3	(R)-Me-BoPhoz-RuCl <sub>2</sub> (DMF) <sub>2</sub>	20.000	3 M	EtOH/THF	85	25	5	20	N/A	
comp 4	(S)-H <sub>8</sub> -BINAM-P-RuCl <sub>2</sub> (DMF) <sub>2</sub>	20.000	3 M	EtOH/THF	85	25	5	19	N/A	
5	[(S)-BINAP-Ru(p-cimeno)Cl]Cl	75.000	3 M	EtOH/THF	100	25	3	100	96	R
6	[(R)-Xil-P-Phos-Ru(benceno)Cl]Cl	75.000	3 M	EtOH/THF	100	25	3	100	95	S
7	[(R)-Xil-P-Phos-Ru(benceno)Cl]Cl	150.000	3 M	EtOH/THF	100	25	6	99	96	S
8	[(R)-P-Phos-Ru(benceno)Cl]Cl	40.000	3 M	EtOH/THF	100	25	2,75	100	98	S
comp 9	[(S)-Xil-P-Phos-Ru(benceno)Cl]Cl	20.000	3 M	EtOH/THF	100	25	2	100	98	R
comp 10	[(S)-Xil-P-Phos-Ru(benceno)Cl]Cl	20.000	4 M	EtOH/THF	100	25	2,25	100	96	R
11	[RuCl(p-cimeno) (S)-Segphos]Cl	35.000	3 M	EtOH/THF	100	15	2,7	>90	97,66	R
12	(S)-(-) BINAP Cl (cimeno) RuCl	70.000	3 M	EtOH/THF	100	40	2,37	100	96,21	R
13	(R)-Tetra-Me-bitiop [RuCl <sub>2</sub> (p-cimol)Cl] <sub>2</sub>	70.000	50 % p	EtOH/THF	100	40	1,3	100	96,94	R
14	Ru-(S)-C3-Tunephos	70.000	3 M	EtOH/THF	100	40	3,28	100	97,89	R
15	[(S)-Xil-P-PhosRuCl (benceno)Cl]	70.000	3 M	EtOH/THF	100	40	4,54	100	95,52	R
16	Ru-MeO-BIPHEP	70.000	3 M	EtOH/THF	100	40	3,21	100	96,48	R
17	(S)-(-) BINAP Cl (cimeno) RuCl	70.000	3 M	EtOH/THF	100	15	5,5	97,5	95,6	R

Figura 3

Tabla 2:

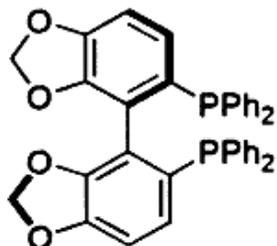
Exp.	Catalizador	S/C	Conc. S	Disolvente	Temp. [°C]	Presión [bar]	Tiempo	ee [%]	Config
Comp. 18	(S)-(-) BINAP Cl ( cimenol )RuCl	70.000	50 % (p/p)	EtOH	100	40	4h	87,98	R
19	(S)-(-) BINAP Cl ( cimenol )RuCl	70.000	50 % (p/p)	EtOH/Aceton	100	40	1h 40min	94,94	R
20	(S)-(-) BINAP Cl ( cimenol )RuCl	70.000	50 % (p/p)	EtOH/THF	100	40	2h 24min	96,13	R
Comp. 21	(S)-(-) BINAP Cl ( cimenol )RuCl	70.000	50 % (p/p)	EtOH/Toluol	100	40	2h 42min	92,29	R
Comp. 22	(S)-(-) BINAP Cl ( cimenol )RuCl	70.000	50 % (p/p)	EtOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	100	40	4h 19min	90,95	R

Tabla 3:

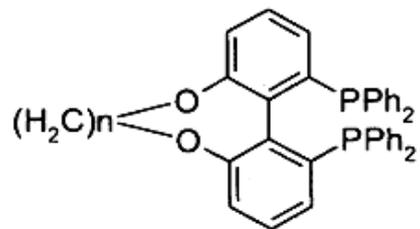
Exp.	Catalizador	S/C	Conc. S [M]	Disolvente	Temp. [°C]	Presión [bar]	Tiempo [h]	Conv. [%]	ee [%]	Config.
comp 23	(S)-C3-tunephos[RuCl <sub>2</sub> (benceno)] <sub>2</sub>	2.000	1,8	EtOH/THF	60	50	2	5,2	54,4	R
24	[RuCl(p-cimenol)(R)-C3-Tunephos]Cl	35.000	3	EtOH/THF	100	15	5	60	96,88	S
comp 25	(S)-Tol-binap[RuCl <sub>2</sub> (benceno)] <sub>2</sub>	2.000	1,8	EtOH/THF	60	50	2	22,6	88	R
26	[RuCl(p-cimenol)(S)-Binap]Cl	35.000	3	EtOH/THF	100	15	3,1	>90	96,46	R
comp 27	(R)-Teira-Me-bitop[RuCl <sub>2</sub> (benceno)] <sub>2</sub>	2.000	1,8	EtOH/THF	60	50	2	95,2	96,4	R

**Figura 4**

a) SEGPHOS

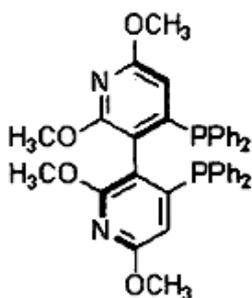


b) Cn-TunePhos

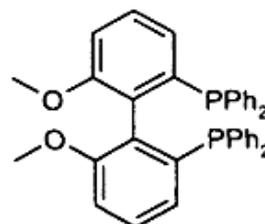


**Cn-TUNEPHOS**  
 $n = 1, 2, 4, 5, 6$

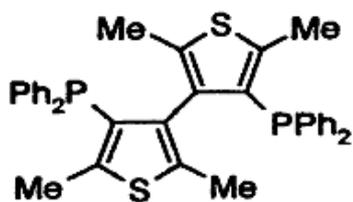
c) P-Phos



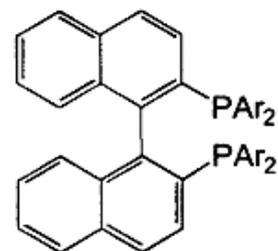
d) MeO-BIPHEP



e) tetraMe-BITIOP



f) BINAP



$Ar = Ph, m\text{-Xil}, p\text{-Tol}$