

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 221**

51 Int. Cl.:

**C07C 67/29** (2006.01)

**C07C 69/14** (2006.01)

**C07D 311/72** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2013 PCT/EP2013/061605**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13182607**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2013 E 13728998 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2855418**

54 Título: **Proceso para la producción de ácido 4-alcanoiloxi-2-metilbutanoico**

30 Prioridad:

**05.06.2012 EP 12170781**

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

**21.11.2017**

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)  
Het Overloon 1  
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**BONRATH, WERNER;  
SCHÜTZ, JAN;  
WÜSTENBERG, BETTINA y  
NETSCHER, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 643 221 T3**

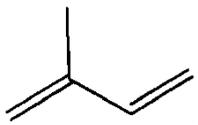
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Proceso para la producción de ácido 4-alcanoi-2-metilbutanoico

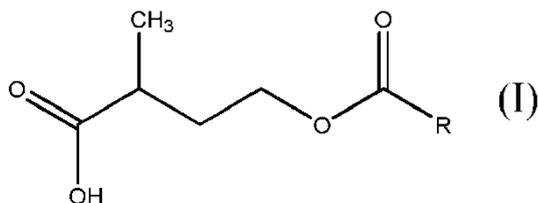
La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la producción de ácido 4-alcanoi-2-metilbutanoico, que se usa en síntesis orgánica, especialmente en procesos que forman productos intermedios (elementos estructurales) para la síntesis de compuestos orgánicos que comprenden unidades de isopreno (=isoterpeno), tales como  $\beta$ -caroteno u otros carotenoides (por ejemplo, cantaxantina, zeaxantina o astaxantina) o como vitamina E o vitamina A, además de otros compuestos estructuralmente similares.

El isopreno, que tiene la siguiente estructura química



es una unidad química importante para un grupo de compuestos químicos conocidos como isoprenoides. Los carotenoides, además de la vitamina E como se ha mencionado anteriormente, son, es decir, tales isoprenoides.

Debido a la importancia de estos compuestos y la complejidad de la síntesis de los mismos, siempre hay una necesidad de procesos mejorados de su producción. El ácido 4-alcanoi-2-metilbutanoico, el compuesto de fórmula (I)



en la que R significa un resto alquilo  $C_1-C_{15}$  o un resto alqueni-2-metilbutanoico, es decir, de Ali y Alper, J. Mol. Catal. 77 (1992), 7 - 13.

es un compuesto importante (elemento estructural, compuesto de partida) en tal síntesis orgánica (para la producción de isoprenoides).

Cuando R es un resto alquilo  $C_1-C_{15}$ , entonces preferentemente el resto alquilo es lineal. Restos alquilo especialmente preferidos son metilo, etilo y pentadecilo.

Cuando R es un resto alqueni-2-metilbutanoico, hay uno o más dobles enlaces C-C. Preferentemente, el resto alqueni-2-metilbutanoico no está ramificado.

Los compuestos de fórmula (I) son conocidos del estado de la técnica, es decir, de Ali y Alper, J. Mol. Catal. 77 (1992), 7 - 13.

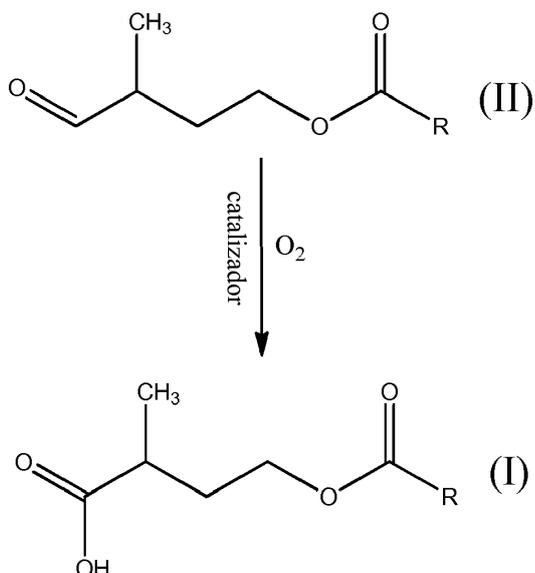
Aquí también se describe un proceso en el que se obtiene un compuesto de fórmula (I). Pero el proceso de producción desvelado y descrito aquí solo permite obtener compuestos de fórmula (I) con bajo rendimiento (12 %) y en mezclas con otros productos (principales), de manera que los compuestos de fórmula (I) tienen que aislarse.

El documento US4665091 A desvela la síntesis de ácido 4-acetoxi-2-metilbutanoico a partir de la lactona correspondiente.

Ohta et al. (J. Org. Chem., 1987, vol. 52, páginas 3174-76) desvelan la síntesis de ácido 4-acetoxi-2-metilbutanoico a partir del ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado correspondiente.

El objetivo de la presente invención era proporcionar un proceso mejorado de producción de compuestos de fórmula (I).

Sorprendentemente, se encontró que puede obtenerse un compuesto de fórmula (I) con un rendimiento excelente por el siguiente proceso

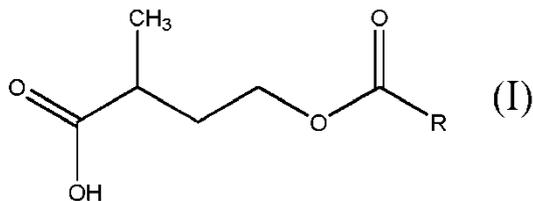


en la que

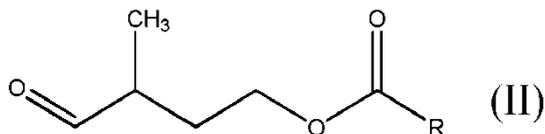
R significa un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> o un resto alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, y

cuando se usa al menos una sal de metal de transición como catalizador en el proceso de oxidación.

5 Por tanto, la presente invención se refiere a un proceso de producción de un compuesto de fórmula (I)



en la que R significa un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> o un resto alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, en el que un compuesto de fórmula (II)



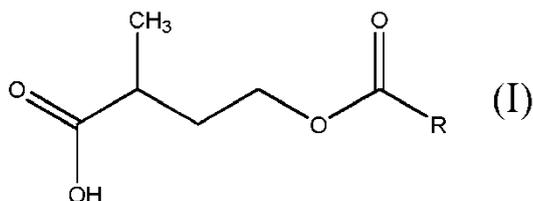
con R como se define como para el compuesto de fórmula (I)

10 se oxida usando un gas que contiene oxígeno y

caracterizado porque

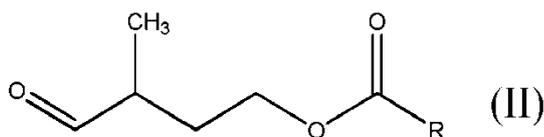
se usa al menos una sal de metal de transición como catalizador.

Preferentemente, la presente invención se refiere a un proceso de producción de un compuesto de fórmula (I)



15 en la que R significa un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> lineal (preferentemente metilo, etilo y pentadecilo),

en el que un compuesto de fórmula (II)



con R como se define como para el compuesto de fórmula (I)

se oxida usando un gas que contiene oxígeno y

caracterizado porque

- 5 se usa al menos una sal de metal de transición como catalizador.

En el contexto de la presente solicitud de patente, el término "*metal de transición*" se define como cualquier elemento en el bloque d de la tabla periódica, que incluye los grupos III a XII de la tabla periódica. El bloque f también es (en forma de las series de los lantánidos y actínidos) parte de la definición.

El metal de transición es el catión de la sal y el anión puede ser orgánico, además de inorgánico.

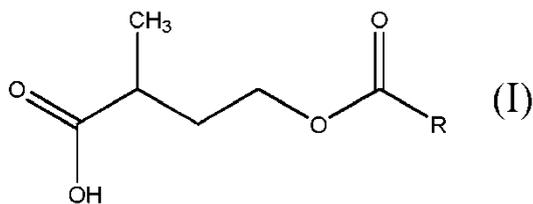
- 10 Metales de transición preferidos son Cu, Co, Fe y Cr.

El anión de la sal de metal de transición no es crucial para la invención. Cualquier anión normalmente usado puede ser el contraión. Aniones preferidos son haluros (tales como Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> o I<sup>-</sup>), PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> o <sup>-</sup>O(CO)CH<sub>3</sub>.

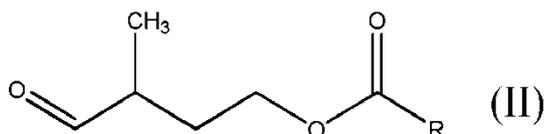
Es posible usar una única sal de metal de transición, además de mezclas de las mismas.

Salas preferidas son Co(O(CO)CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cu(O(CO)CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CoSO<sub>4</sub>, CuSO<sub>4</sub>, Fe<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>, CoCl<sub>2</sub>, CuCl<sub>2</sub> y FeCl<sub>3</sub>.

- 15 Por tanto, la presente invención se refiere a un proceso de producción preferido de un compuesto de fórmula (I)



en la que R significa un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> o un resto alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, en el que un compuesto de fórmula (II)



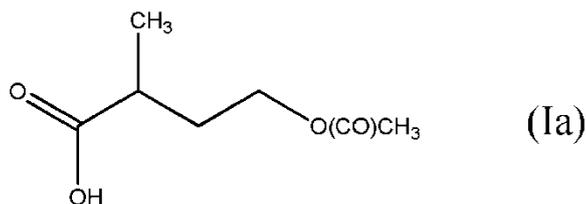
con R como se define como para el compuesto de fórmula (I)

- 20 se oxida usando un gas que contiene oxígeno y

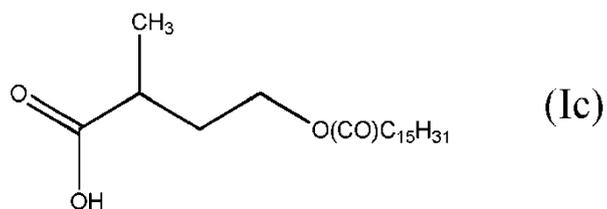
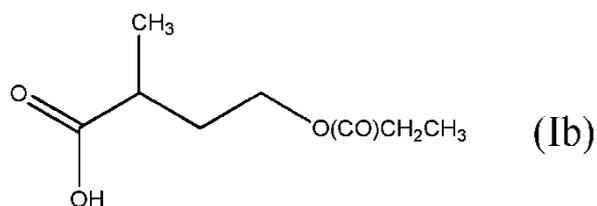
caracterizado porque

se usa al menos una sal de metal de transición seleccionada del grupo que consiste en Co(O(CO)CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cu(O(CO)CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CoSO<sub>4</sub>, CuSO<sub>4</sub>, Fe<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>, CoCl<sub>2</sub>, CuCl<sub>2</sub> y FeCl<sub>3</sub> como catalizador.

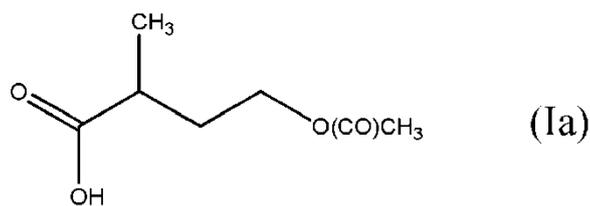
Compuestos preferidos de fórmula (I) son



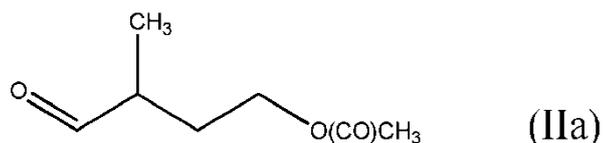
25



Por tanto, la presente invención se refiere a un proceso preferido de producción de un compuesto de fórmula (Ia)



5 en el que un compuesto de fórmula (IIa)

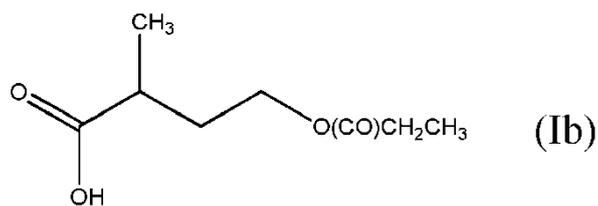


se oxida usando un gas que contiene oxígeno y

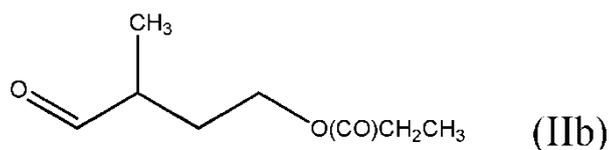
caracterizado porque

10 se usa al menos una sal de metal de transición seleccionada del grupo que consiste en  $\text{Co}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Cu}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CoSO}_4$ ,  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{CuCl}_2$  y  $\text{FeCl}_3$  como catalizador.

Por tanto, la presente invención también se refiere a un proceso preferido de producción de un compuesto de fórmula (Ib)



en el que un compuesto de fórmula (IIb)



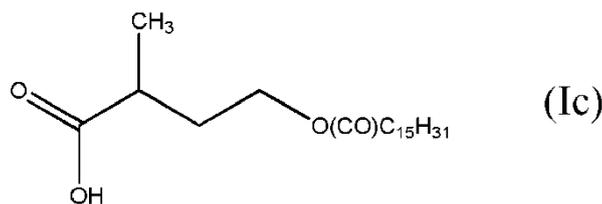
15

se oxida usando un gas que contiene oxígeno y

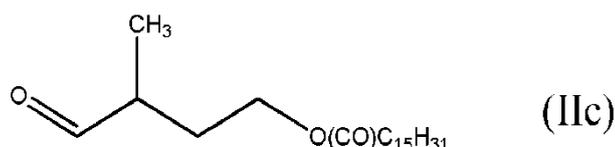
caracterizado porque

se usa al menos una sal de metal de transición seleccionada del grupo que consiste en  $\text{Co}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Cu}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CoSO}_4$ ,  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{CuCl}_2$  y  $\text{FeCl}_3$  como catalizador.

Por tanto, la presente invención también se refiere a un proceso preferido de producción de un compuesto de fórmula (Ic)



en el que un compuesto de fórmula (IIc)



5

se oxida usando un gas que contiene oxígeno y caracterizado porque

se usa al menos una sal de metal de transición seleccionada del grupo que consiste en  $\text{Co}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Cu}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CoSO}_4$ ,  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{CuCl}_2$  y  $\text{FeCl}_3$  como catalizador.

10 El proceso de la presente invención es una oxidación catalítica. El oxidante usado en el proceso es un gas que comprende  $\text{O}_2$ . Puede ser gas  $\text{O}_2$  puro, además de una mezcla que comprende  $\text{O}_2$  (tal como, por ejemplo, aire).

Preferentemente, el proceso según la presente invención se lleva a cabo usando aire como oxidante.

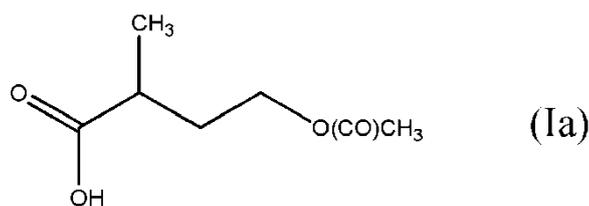
El proceso según la presente invención puede ser llevado a cabo a presión (hasta 20 bar), además de a presión ambiente.

15 Preferentemente, el proceso según la presente invención se lleva a cabo a presión ambiente.

El catalizador de sal de metal de transición (además de una mezcla de tales sales) se usa en cantidades catalíticas.

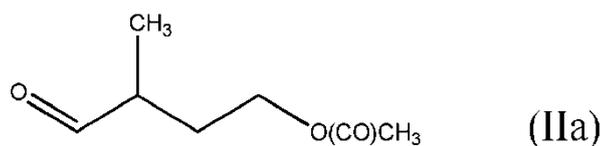
Normalmente, el catalizador de sal de metal de transición (además de una mezcla de tales sales) se usa en una cantidad de 0,0005 - 0,1 equivalentes molares (relacionados con los moles del compuesto de fórmula (II)).

Por tanto, la presente invención se refiere a un proceso preferido de producción de un compuesto de fórmula (Ia)



20

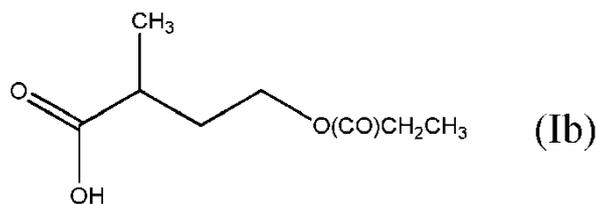
en el que un compuesto de fórmula (IIa)



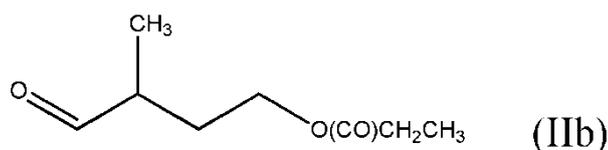
se oxida usando un gas que contiene oxígeno y caracterizado porque

25 se usan 0,0005 - 0,1 equivalentes molares (relacionados con los moles de compuesto de fórmula (IIa)) de al menos una sal de metal de transición seleccionada del grupo que consiste en  $\text{Co}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Cu}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CoSO}_4$ ,  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{CuCl}_2$  y  $\text{FeCl}_3$  como catalizador.

Por tanto, la presente invención también se refiere a un proceso preferido de producción de un compuesto de fórmula (Ib)



en el que un compuesto de fórmula (IIb)



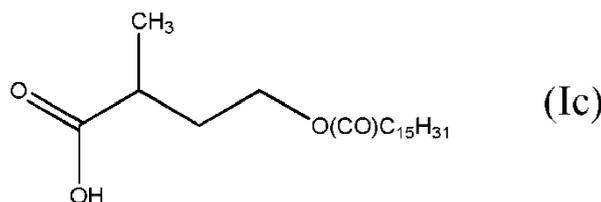
5

se oxida usando un gas que contiene oxígeno y caracterizado porque

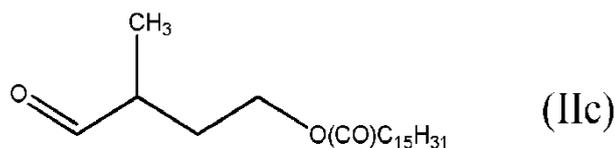
se usan 0,0005 - 0,1 equivalentes molares (relacionados con los moles de compuesto de fórmula (IIb)) de al menos una sal de metal de transición seleccionada del grupo que consiste en  $\text{Co}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Cu}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CoSO}_4$ ,  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{CuCl}_2$  y  $\text{FeCl}_3$  como catalizador.

10

Por tanto, la presente invención también se refiere a un proceso preferido de producción de un compuesto de fórmula (Ic)



en el que un compuesto de fórmula (IIc)



15

se oxida usando un gas que contiene oxígeno y caracterizado porque

se usan 0,0005 - 0,1 equivalentes molares (relacionados con los moles de compuesto de fórmula (IIc)) de al menos una sal de metal de transición seleccionada del grupo que consiste en  $\text{Co}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Cu}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CoSO}_4$ ,  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{CuCl}_2$  y  $\text{FeCl}_3$  como catalizador.

20

El proceso según la presente invención es lleva a cabo normalmente a temperaturas de  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  -  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente  $0\text{ }^\circ\text{C}$  -  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , más preferentemente  $15\text{ }^\circ\text{C}$  -  $70\text{ }^\circ\text{C}$ .

25

El proceso según la presente invención se lleva a cabo normalmente en un disolvente aprótico polar o prótico polar, además de en mezclas de tales disolventes. Disolventes adecuados son ésteres (tales como acetato de etilo), carbonatos (tales como carbonato de etileno), ácidos carboxílicos (tales como ácido acético, ácido fórmico), alcoholes (tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol), DMSO, DMF, acetona, dicloroetano, diclorometano y cloroformo.

También es posible que el proceso se lleve a cabo sin ningún disolvente.

El producto del proceso según la presente invención (compuesto de fórmula (I)) puede usarse en síntesis orgánica.

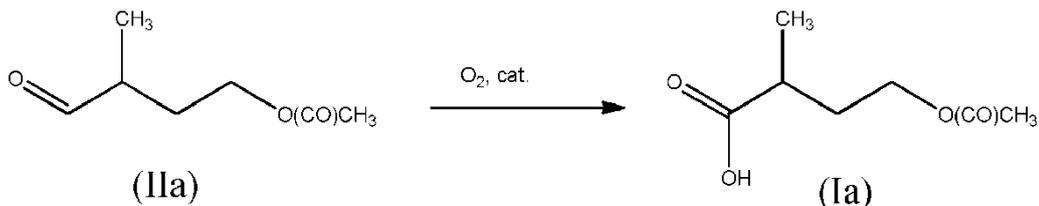
Normalmente, el compuesto de fórmula (I) se usa en la síntesis de un producto intermedio, que entonces se usa para la síntesis de vitamina E, vitamina A o  $\beta$ -caroteno, cantaxantina, zeaxantina o astaxantina. Tales procesos son conocidos del estado de la técnica.

Los presentes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención.

- 5 Todas las partes dadas en los ejemplos están relacionadas con el peso y las temperaturas se dan en °C, si no se establece de otro modo.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1



- 10 Se disolvieron 500 mg (3,34 mmoles) del compuesto de fórmula (IIa) en 10 ml de acetato de etilo (de Fluka).

Se añadieron 8,0 mg (0,03 mmoles = 0,01 eq molares) del catalizador  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times 4 \text{H}_2\text{O}$  (de Fluka). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se burbujeó aire a través de la disolución durante 20 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 15 ml) y las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío (45 °C, 200 a 20 mbar). Se obtuvo un líquido que comprendía el compuesto de fórmula (Ia) con un rendimiento del 87,3 %.

- 15

#### Ejemplo 2

Se disolvieron 500 mg (3,34 mmoles) del compuesto de fórmula (IIa) en 10 ml de acetato de etilo (de Fluka).

Se añadieron 9,0 mg (0,03 mmoles = 0,01 eq molares) del catalizador  $\text{Co}(\text{SO}_4)_2 \times 5 \text{H}_2\text{O}$  (de Sigma). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se burbujeó aire a través de la disolución durante 20 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (1 x 20 ml, 1 x 10 ml) y disolución saturada de NaCl (10 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío (45 °C, 300 a 10 mbar). El producto se obtuvo como un líquido con un rendimiento del 59 %.

- 20

#### Ejemplo 3

Se disolvieron 500 mg (3,34 mmoles) del compuesto de fórmula (IIa) en 10 ml de acetato de etilo (de Fluka).

- 25 Se añadieron 0,6 mg (0,003 mmoles) del catalizador  $\text{CuCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$  (de Acros). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se burbujeó aire a través de la disolución durante 3 h. Todos los volátiles se eliminaron a vacío (45 °C, 180 a 20 mbar). El producto se obtuvo como un líquido con un rendimiento del 83 %.

#### Ejemplo 4 (Ejemplo comparativo)

Se disolvieron 500 mg (3,34 mmoles) del compuesto de fórmula (IIa) en 10 ml de acetato de etilo (de Fluka).

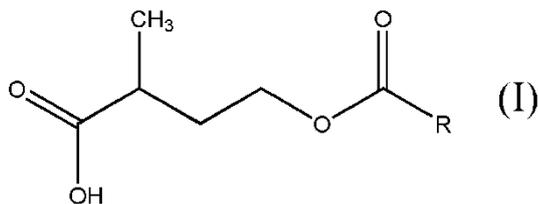
- 30 Se añadieron 36 mg (0,03 mmoles = 0,01 eq molares) del catalizador Pd/C (10 %). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se burbujeó aire a través de la disolución durante 17 h. Todos los volátiles se eliminaron a vacío (45 °C, 180 a 20 mbar). El producto se obtuvo como un líquido con un rendimiento del 45 %.

Del Ejemplo 4 puede observarse que otro catalizador (comúnmente usado) no conduce a los rendimientos que fueron logrados con el proceso como se describe y reivindica por la presente solicitud de patente.

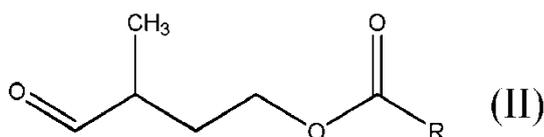
- 35

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso de producción de un compuesto de fórmula (I)



en la que R significa un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> o un resto alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, en el que un compuesto de fórmula (II)



5

con R como se define como para el compuesto de fórmula (I)

se oxida usando un gas que contiene oxígeno y

caracterizado porque

se usa al menos una sal de metal de transición como catalizador.

10 2. Proceso según la reivindicación 1, en el que el metal de transición de la sal de metal de transición se elige del grupo que consiste en Cu, Co, Fe y Cr.

3. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el anión de la sal de metal de transición se elige del grupo que consiste en haluros tales como Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> o I<sup>-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> o <sup>-</sup>O(CO)CH<sub>3</sub>.

15 4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el metal de transición se elige del grupo que consiste en Co(O(CO)CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cu(O(CO)CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CoSO<sub>4</sub>, CuSO<sub>4</sub>, Fe<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>, CoCl<sub>2</sub>, CuCl<sub>2</sub> y FeCl<sub>3</sub>.

5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R en la fórmula (I) y en la fórmula (II) es un resto alquilo que es lineal, preferentemente metilo, etilo y pentadecilo.

6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el gas que contiene oxígeno es gas O<sub>2</sub> o aire.

20 7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el proceso se lleva a cabo bajo presión hasta 20 bar o a presión ambiente.

8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el catalizador de sal de metal de transición, además de una mezcla de tales sales, se usa en una cantidad de 0,0005 - 0,1 equivalentes molares en relación con un mol de compuesto de fórmula (II).

25 9. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el proceso se lleva a cabo a temperaturas de -10 °C - 150 °C, preferentemente 0 °C - 80 °C, más preferentemente 15 °C - 70 °C.

30 10. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el proceso se lleva a cabo en un disolvente aprótico polar o prótico polar, preferentemente en ésteres tales como acetato de etilo, carbonatos tales como carbonato de etileno, ácidos carboxílicos tales como ácido acético o ácido fórmico, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol o isopropanol, DMSO, DMF, acetona, dicloroetano, diclorometano y/o cloroformo.

11. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en el que el proceso se lleva a cabo sin ningún disolvente.