

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 140**

51 Int. Cl.:

C07C 67/347 (2006.01)
C07C 69/612 (2006.01)
C07C 227/06 (2006.01)
C07C 227/08 (2006.01)
C07C 229/12 (2006.01)
C07D 211/24 (2006.01)
C07D 211/62 (2006.01)
C07D 211/76 (2006.01)
C07D 295/15 (2006.01)
C07D 211/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2011 PCT/EP2011/004400**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2012 WO12055455**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2011 E 11752123 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2632888**

54 Título: **Un método para preparar ésteres alifáticos β -funcionalizados**

30 Prioridad:

28.10.2010 EP 10189314

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

28.12.2017

73 Titular/es:

**COGNIS IP MANAGEMENT GMBH (100.0%)
Henkelstrasse 67
40589 Dusseldorf, DE**

72 Inventor/es:

**GOOSSEN, LUKAS J. ;
OHLMANN, DOMINIK y
DIERKER, MARKUS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 648 140 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 método para preparar ésteres alifáticos β -funcionalizados

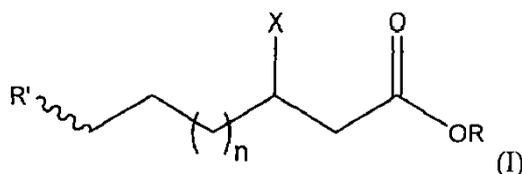
La presente invención se refiere a un método para preparar ésteres de ácido carboxílico β -funcionalizados.

5 La migración controlada y selectiva de dobles enlaces C-C tiene un gran valor sintético porque facilita el acceso in situ a ciertos isómeros para las funcionalizaciones, lo que de otra manera no sería factible. Hace más de 60 años que se ha estudiado el uso de los ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos insaturados, entre ellos los ésteres grasos, como sustratos para dichas reacciones de isomerización. La migración del doble enlace de las olefinas se ha combinado con varias reacciones de funcionalización, como hidroborcación, butenólisis, metátesis, metoxycarbonilación, hidroformilación, hidroaminometilación. Especialmente para los ésteres grasos insaturados de
10 cadena larga provenientes de materias primas renovables, solo se conoce la isomerización de funcionalizaciones en pequeña medida y dichos ejemplos descritos en la bibliografía comparten el hecho de que la reacción de captura sucede en el extremo terminal metilo de la cadena de alquilo, véanse por ejemplo las publicaciones K; Y. Ghebreyessus, R. J. Angelici, Organometallics 2006, 25, 3040-3044.

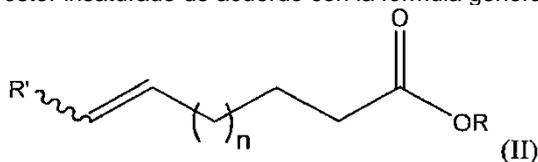
15 Por lo tanto, existe una necesidad constante de desarrollar nuevas reacciones y secuencias de reacción que permitan obtener ésteres alifáticos β -funcionalizados o de mejorar las conocidas. Se prefieren especialmente las secuencias de reacción que permiten obtener el producto en una reacción de una sola etapa en vez de utilizar varias etapas de reacción diferentes y que incrementan los costos. T. Yakata et al., Tetrahedron: Asymmetry 10 (1999), p. 4047, muestra la β -arilación de los ésteres α,β -insaturados con boratos de arilo en la presencia de un catalizador de rodio.

20 Se descubrió que la isomerización/adición conjugada del doble enlace catalizada por rodio proporcionará un nuevo enfoque valioso para preparar ésteres β -funcionalizados.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un método para preparar ésteres de ácidos carboxílicos β -funcionalizados de acuerdo con la fórmula (I)



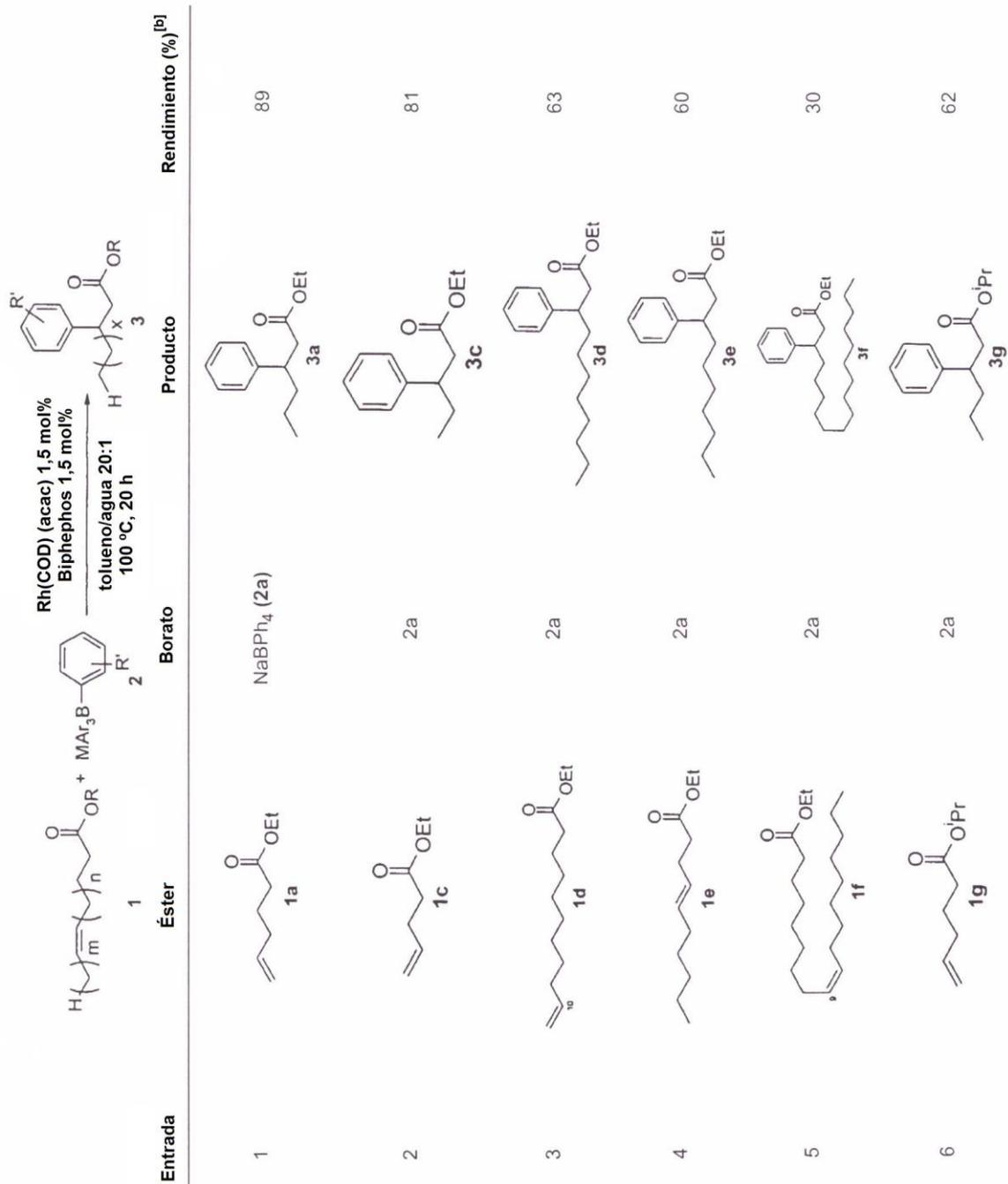
25 donde R representa un grupo alquilo con 1 a 8 átomos de C, R' representa un átomo de hidrógeno, o un resto alquilo con 1 a 8 átomos de C, y n representa cero, o un número de 1 a 20, y X representa un grupo Ph-R'' donde R'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de C, o un grupo R'''-N-R''', donde R''' y R'''' representan independientemente alquilos lineales o ramificados o cíclicos con 1 a 8 átomos de C o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo pirrolilo, pirrolinilo o pirrolidinilo, caracterizado por que
30 reaccionan en una sola etapa un éster insaturado de acuerdo con la fórmula general (II)



35 donde n, R y R' tienen el mismo significado que en la fórmula (I), en presencia de un compuesto de boro seleccionado como se define en la reivindicación 1 o una amina R'''-NH-R'''' (IV), donde R''' y R'''' tienen el mismo significado que antes y un catalizador que contiene rodio seleccionado como se define en la reivindicación 1 en una atmósfera sin oxígeno a temperaturas entre 80 - 120 °C en un disolvente.

Basado en el principio del equilibrio termodinámico de los isómeros, el método de acuerdo con la presente solicitud es un método catalítico de una sola etapa que permite el acceso de dobles enlaces remotos en ésteres olefínicos para que reaccionen con nucleófilos, para dar compuestos β -funcionalizados. A partir de un conjunto de isómeros posicionales del doble enlace que se interconvierten rápidamente, solo se reducen las especies α,β -insaturadas por la reacción de adición conjugada, y son restituidas por los otros isómeros con los que se encuentran en un equilibrio reversible. Un ejemplo similar podría ser el caso intramolecular de la lactonización catalítica de ácidos grasos insaturados que fue desarrollada anteriormente por el grupo de los inventores. El desarrollo de esta nueva reacción en tándem se realizó mediante un examen por separado de los dos sub-etapas, ya que hay isomerización y adición conjugada.

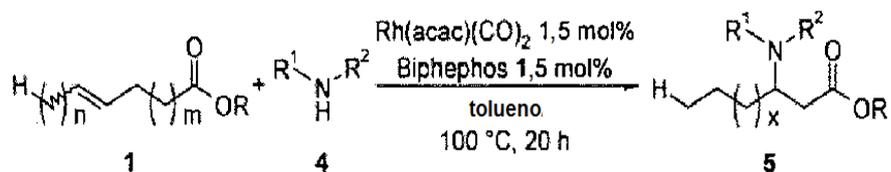
- 5 El sustrato es un éster de ácido carboxílico (II) con un doble enlace C-C en la parte alquílica del ácido. Se prefieren los ésteres de ácidos olefínicos (II) con al menos 5 átomos de C en la parte del ácido, hasta 22 átomos de C. Dichos compuestos se pueden preparar por métodos conocidos y se pueden obtener comercialmente. Se prefieren especialmente los ácidos insaturados, que se obtienen a partir de fuentes naturales, como aceites y grasas - en este respecto, el ácido oleico o el ácido elaídico son ejemplos de dichos ácidos insaturados.
- 10 La reacción de acuerdo con la presente invención sucede en un disolvente, que se selecciona preferiblemente entre benceno, tolueno, clorobenceno, difenil éter o mezclas de agua y los anteriores disolventes. También es posible llevar a cabo la reacción en condiciones libres de agua. Los disolventes preferidos son los aromáticos, y en particular el tolueno. También se prefiere el uso de un disolvente orgánico mezclado con agua, donde son ventajosas las mezclas que comprenden entre 60 y 90 % de tolueno y entre 40 y 10 % de agua. En una forma de realización preferida, el disolvente se selecciona entre tolueno, o una mezcla de agua y tolueno en una proporción en peso de entre 1:25 y 1:10, y preferiblemente de 1:20.
- 15 Una condición adicional para llevar a cabo el método es la ausencia de oxígeno (O₂) durante la reacción. Por lo tanto, es preferible llevar a cabo la reacción bajo una atmósfera de nitrógeno (N₂) o argón (Ar), pero a presión normal.
- Para poder llevarla a cabo, la reacción necesita una temperatura elevada dentro del intervalo de 80 a 120 °C, y más preferido de 100 a 110 °C. El tiempo de reacción depende de las cantidades que se utilicen, pero generalmente son necesarias entre 15 y 25 h para completar la reacción.
- 20 Los catalizadores que se utilizan se seleccionan entre catalizadores que contienen Rh, preferiblemente los que comprenden un átomo de Rh con número de oxidación +1. Se prefieren especialmente los complejos de Rh con diversos ligandos orgánicos. De acuerdo con la invención, se usan catalizadores que se seleccionan de (i) Rh(acac)(COD), [Rh(OH)(COD)]₂ o [Rh(Cl)(COD)]₂ junto con (ii) un ligando Biphephos o P(Oalilo)₃ en proporciones molares de (i):(ii) de 2:1 a 1:2, y preferiblemente de 1:1.
- 25 El segundo compuesto que se utiliza en la reacción es un nucleófilo, que se selecciona de un compuesto de boro como se define en la reivindicación 1 o una diamina (IV). Los compuestos de boro preferidos se seleccionan del grupo que comprende PhB(OH)₂, PhB(pin), éster PhBMIDA, PhBF₃K, KB(4-ClC₆H₄)₄, NaB(2-naftil)₄, NaB(4-tolil)₄ y KB(2-tienil)₄. Dichos complejos con Rh se conocen bien y se pueden obtener comercialmente, véase la publicación de A. Behr, D. Obst, A. Westfechtel, Eur. J. Lipid Sci. Technol. 2005, 107, 213-219.
- Como aminas se seleccionan en particular diaminas cíclicas, tales como pirroles, pirrolinas y pirrolidinas.
- 30 La propia reacción se puede llevar a cabo simplemente mezclando entre sí los compuestos necesarios y subsiguientemente calentando la mezcla a la temperatura de reacción. Una vez terminada la reacción, y enfriada la mezcla, el producto se puede aislar por medios de separación conocidos, donde se prefieren los métodos cromatográficos.
- 35 En la siguiente tabla I se presenta un resumen de los β-ésteres, que se han preparado de acuerdo con la presente enseñanza y de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



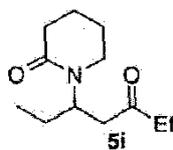
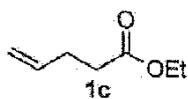
Entrada	Éster	Borato	Producto	Rendimiento (%) ^[b]
7		2a		45
8		KB(4-ClC ₆ H ₄) ₄ (2b)		56 ^[d]
9		NaB(2-naftil) ₄ (2c)		44
10		NaB(4-tollil) ₄ (2d)		92

Las condiciones de reacción fueron: enoato 1 0,5 mmol, tetraarilborato 2 2,0 mmol, Rh(acac)(COD) 0,015 mmol, BIPHEPHOS 0,015 mmol, tolueno/agua 3,0/0,15 ml, 100 °C, 20 h, atmósfera de argón, [b] rendimientos de los aislados, [d] se añadieron 2,0 equiv. de 18-corona-6.

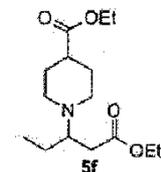
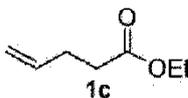
5 La siguiente tabla II muestra los productos de la reacción de aminas y ésteres olefinicos de acuerdo con el siguiente esquema de reacción.



Entrada	Éster	Producto	Rendimiento (%) ^[b]
1			44
2			62
3			89
4			74
5			71
6			47
7			25
8			17
9			35



6



47

Condiciones de reacción: enoato 1 0,5-1,0 mmol, amina 4 5,0-10,0 mmol, Rh(acac)(CO)₂ 0,015 equiv., BIPHEPHOS 0,015 equiv., tolueno 2,0 ml/mmol, 100 °C, 20 h, atmósfera de argón.

La extensión de esta nueva vía de reacción para obtener ésteres grasos o triglicéridos puede ser una herramienta útil para la exploración de los aceites vegetales como materia prima renovable.

- 5 Los productos que se obtienen por el método de acuerdo con la invención se pueden utilizar para preparar composiciones cosméticas. En particular, se prefiere el uso como fase aceitosa o emoliente. Además, los compuestos son apropiados para disolver diversas clases de filtros UV

Ejemplos

Ejemplos de preparación – Métodos generales

- 10 Las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno en material de vidrio secado en horno que contenía una barra agitadora recubierta de Teflón y un septum seco. Para excluir al oxígeno atmosférico de los medios de reacción, los disolventes se desgasificaron burbujeando argón durante 45 min antes de mezclar los reactivos. Los disolventes se purificaron por procedimientos estándar antes de usarlos. Todas las reacciones se controlaron por cromatografía en fase gaseosa usando *n*-dodecano como patrón interno. Los factores de respuesta de los productos con respecto al *n*-dodecano se obtuvieron experimentalmente analizando cantidades conocidas de las sustancias. Los análisis de GC se llevaron a cabo usando una columna capilar HP-5 (Fenil Metil Siloxano 30 m x 320 x 0,25, 100/2,3-30-300/3) y un programa de tiempos que se iniciaba con 2 min a 60 °C, seguido de una rampa de 30 °C/min a 300 °C, después 3 min a dicha temperatura. La cromatografía en columna se llevó a cabo usando un Sistema Combi Flash Companion-Chromatography (Isco-Systems) y columnas rellenas RediSep (12 g). Los análisis de TLC se llevaron a cabo en placas de gel de sílice comerciales 60 F₂₅₄. Los espectros de RMN se obtuvieron en sistemas Bruker AMX 200, AMX 400 o Bruker Avance 600 usando CDCl₃ como disolvente, con resonancias de protón y carbono a 200, 400 o 600 MHz y 51, 101 o 151 MHz, respectivamente. Los datos espectrales de masas se adquirieron en un aparato de GC-MS Saturn 2100 T (Varian). Los sustratos comerciales se utilizaron tal como se recibieron, a no ser que se especifique otra cosa. Los ésteres olefínicos 1 no comerciales se sintetizaron a partir de los correspondientes ácidos usando métodos estándar de esterificación.
- 25

Procedimiento general para la reacción de isomerización-adición conjugada de borato de arilo.

- Un vial de 20 ml secado en horno y con tapa plegable se cargó con acetilacetato(1,5-ciclooctadieno)rodio(II) (1,5 % mol Biphephos (1,5 % mol), sal arilborato (2,0 equiv.) y una barra agitadora, se selló con un septum de Teflón y se evacuó y purgó con argón tres veces. Posteriormente, se añadieron tolueno (éster 3 ml/mmol), éster olefínico **1** (0,5-1,0 mmol) y agua (éster 150 µl/mmol) mediante una jeringa hipodérmica y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a 100 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente (=21 °C), el disolvente se eliminó al vacío y se obtuvo el éster **3** después de una cromatografía ultrarrápida en columna (SiO₂, acetato de etilo - hexano o dietil éter - hexano).
- 30

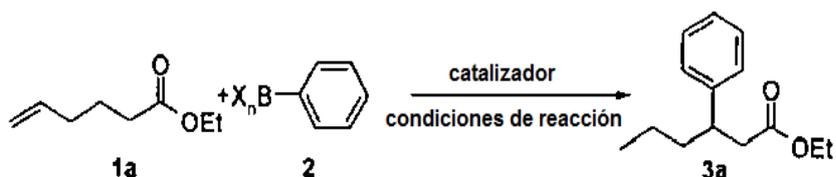
- 3-Fenilhexanoato de etilo (**3a**). El compuesto **3a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general a partir de 5-hexenoato de etilo (**1a**) (75,0 mg, 0,5 mmol) y tetrafenilborato de sodio (**2a**) (343 mg, 1,0 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (SiO₂, acetato de etilo - hexano 1:8) dio **3a** como un líquido incoloro (98 mg, 89%).
- 35

- N.º CAS 99903-38-5 RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) ppm 7,23 - 7,29 (m, 2 H) 7,14 - 7,18 (m, 3 H) 4,00 (c, J = 7,1 Hz, 2 H) 3,06 - 3,11 (m, 1 H) 2,51 - 2,62 (m, 2 H) 1,54 - 1,64 (m, 2 H) 1,09 - 1,20 (m, 5 H) 0,80 - 0,88 (m, 3 H) ppm, RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) 172,3, 144,1, 128,3, 127,4, 126,3, 60,1, 41,9, 41,8, 38,4, 20,4, 14,0, 13,9 ppm, MS (trampa de iones, EI): m/z (%) = 221 [M⁺] (86), 174 (55), 135 (68), 132 (92), 118 (37), 105 (27), 91 (100).
- 40

Síntesis a escala preparativa del 3-fenilhexanoato de etilo (**3a**). Se cargó un vial de 50 ml secado en horno con la tapa plegable con acetilacetato(1,5-ciclooctadieno)rodio(II) (46,5 mg, 0,15 mmol), BIPHEPHOS (124 mg, 0,15 mmol), tetrafenilborato de sodio (**2a**) (6,86 g, 19,9 mmol) y una barra agitadora, se selló con un septum de Teflón y

- 5 se evacuó y purgó con argón tres veces. Posteriormente se añadieron mediante una jeringa hipodérmica tolueno (30 ml), 5-hexenoato de etilo (**1a**) (1,48 g, 10,0 mmol) y agua (1,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a 100 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío y se obtuvo **3a** tras una cromatografía ultrarrápida en columna (40 g de SiO₂, dietil éter-hexano 1:9) como un líquido incoloro (1,75 g, 80 %). Los resultados mostraron que solo el uso de los catalizadores de rodio seleccionados dará los productos β-funcionalizados que se desean.

Tabla 1

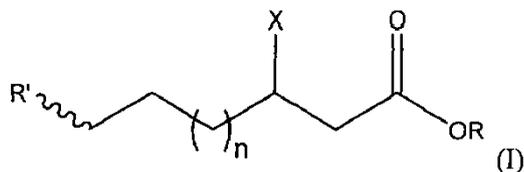


Entrada	Catalizador (% mol)	Ligando (% mol)	XnB-Ph 2 (equiv.)	Rendimiento (%) ^[b]
1	[Rh(COD)Cl] ₂ (0,5)	Biphephos (1,0)	NaBPh ₄ (1,5)	40
2	[Rh(COD)Cl] ₂ (0,5)	Biphephos (1,0)	NaBPh ₄ (2,0)	47
3	-	Biphephos (1,0)	NaBPh ₄ (1,5)	0
4	[Rh(COD)Cl] ₂ (0,5)	-	NaBPh ₄ (1,5)	0
5	[Rh(OH)Cl] ₂ (0,5)	Biphephos (1,0)	NaBPh ₄ (1,5)	38
6	Rh(COD)(acac) (1,0)	Biphephos (1,0)	NaBPh ₄ (1,5)	57
7	Rh(COD)(acac) (1,5)	Biphephos (1,5)	NaBPh ₄ (1,5)	65
8	Rh(COD)(acac) (1,5)	Biphephos (1,5)	NaBPh ₄ (2,0)	91

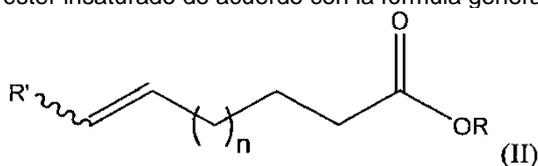
pin = Pinacol; MIDA = Boronato del ácido *N*-metiliminodiacético

REIVINDICACIONES

1. Método para preparar ésteres de ácidos carboxílicos β -funcionalizados de acuerdo con la fórmula (I)



5 donde R representa un grupo alquilo con 1 a 8 átomos de C, R' representa un átomo de hidrógeno, o un resto alquilo con 1 a 8 átomos de C, y n representa cero, o un número de 1 a 20, y X representa un grupo Ph-R'' donde R'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de C, o un grupo R'''-N-R''', donde R''' y R'''' representan independientemente alquilos lineales o ramificados o cíclicos con 1 a 8 átomos de C o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo pirrolilo, pirrolinilo o pirrolidinilo, caracterizado por que reaccionan en una sola etapa un éster insaturado de acuerdo con la fórmula general (II)



10 donde n, R y R' tienen el mismo significado que en la fórmula (I), en presencia de un segundo compuesto seleccionado de un compuesto de boro seleccionado del grupo que comprende PhB(OH)₂, PhB(pin), éster PhBMIDA, PhBF₃K, KB(4-CIC₆H₄)₄, NaB(2-naftil)₄, NaB(4-tolil)₄ y KB(2-tienil)₄ y tetrafenilborato de sodio o una amina R'''-NH-R'''' (IV), donde R''' y R'''' tienen el mismo significado que antes en presencia de un catalizador que contiene rodio seleccionado de (i) Rh(acac)(COD), [Rh(OH)(COD)]₂ y [Rh(Cl)(COD)]₂ junto con (ii) un ligando Biphephos o P(Oallil)₃ en cantidades molares de (i) : (ii) o 2:1 a 1:2 y preferiblemente de 1:1, en una atmósfera sin oxígeno a temperaturas entre 80 y 120 °C en un disolvente.

2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que se selecciona un sustrato de acuerdo con la fórmula (II), donde R' representa un átomo de hidrógeno y R es un grupo etilo.

20 3. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el disolvente se selecciona entre benceno, tolueno, clorobenceno, éter difenílico o mezclas de agua y los anteriores.

4. Método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por que el disolvente se selecciona de tolueno, o una mezcla de agua y tolueno en una relación en peso de 1:25 a 1:10 y preferiblemente de 1:20.