

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 148**

51 Int. Cl.:

C07C 67/287 (2006.01)

C07C 69/63 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2012 PCT/EP2012/061265**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2012 WO12175395**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2012 E 12728472 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2723707**

54 Título: **Nuevo cloruro de ácido**

30 Prioridad:

22.06.2011 EP 11171067

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

24.01.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 651 148 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).

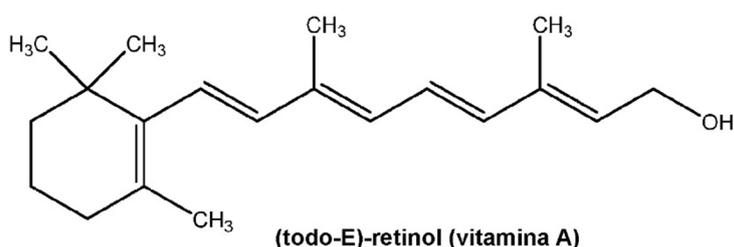
DESCRIPCIÓN

Nuevo cloruro de ácido

La presente invención se refiere a nuevos compuestos orgánicos, a su síntesis, así como a su uso en síntesis orgánica, especialmente en procedimientos para formar compuestos intermedios (bloques de construcción) para la síntesis de vitamina A o β -caroteno u otros carotenoides, por ejemplo, licopeno, cantaxantina, zeaxantina o astaxantina.

Los nuevos compuestos son cloruros de ácido, que pueden aplicarse como bloques de construcción en síntesis orgánica. Cabe mencionar especialmente que los nuevos cloruros de ácido son útiles como materiales de partida para la síntesis de vitamina A o β -caroteno. Los cloruros de ácido se usan para formar compuestos intermedios (bloques de construcción), que se usan para producir vitamina A (y sus derivados) o β -caroteno.

La vitamina A

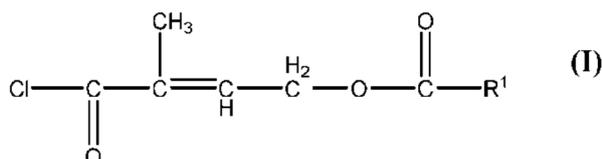


es un ingrediente importante para muchas aplicaciones. La vitamina A interviene en diversas funciones en todo el cuerpo, tales como, por ejemplo, proceso de visión, transcripción genética, función inmunológica, metabolismo óseo, hematopoyesis, salud cutánea y celular y función antioxidante.

Debido a la importancia de la vitamina A (y sus derivados) y la complejidad de la síntesis de la misma, siempre existe la necesidad de procedimientos mejorados de producción. En el documento de patente de EE. UU. 4,064,162, Orosnik describe un procedimiento para preparar un derivado de vitamina A que comprende la reacción de un etinil-beta-ionol protegido y un haluro de alqueno. El objeto de esta invención fue encontrar compuestos nuevos y fáciles de producir que se usaran en una síntesis mejorada de la vitamina A y sus derivados. Se encontró que los nuevos compuestos orgánicos permiten simplificar el procedimiento de producción de la vitamina A y sus derivados.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

25



en donde R^1 significa un resto alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ o un resto alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{18}$.

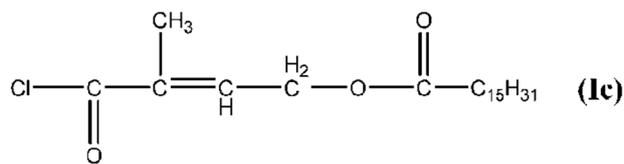
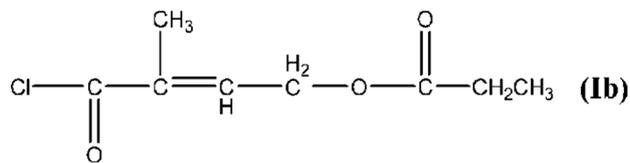
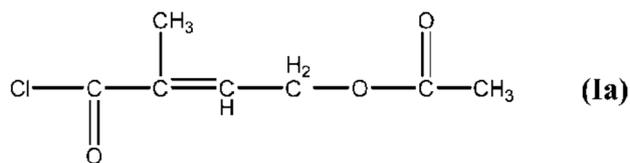
Cuando R^1 es un resto alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$, entonces preferiblemente el resto alquilo es lineal. Los restos alquilo especialmente preferidos son metilo, etilo y pentadecilo.

Cuando R^1 es un resto alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{18}$, hay uno o más dobles enlaces C-C. Preferiblemente, el resto alqueno es no ramificado.

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en la forma Z o E, así como una mezcla de ambas.

Estos compuestos más preferidos de fórmula (I) se enumeran a continuación (compuestos de fórmula (Ia), (Ib) y (Ic)):

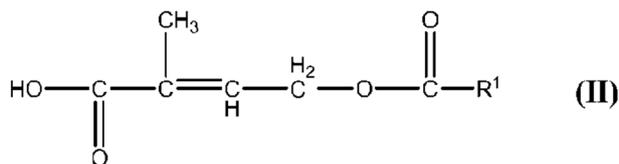
35



5

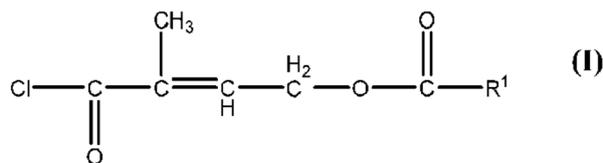
Como se mencionó anteriormente la ventaja de estos compuestos es que se pueden obtener fácilmente y se pueden usar en la síntesis de compuestos intermedios para la síntesis de la vitamina A o β-caroteno, especialmente para la síntesis de la vitamina A (y sus derivados).

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden producirse por cloración de compuestos de fórmula (II)

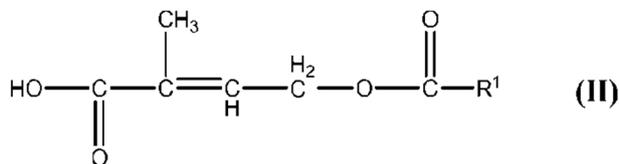


en donde R¹ tiene el mismo significado en cuanto a la fórmula (I).

15 Por lo tanto, una realización más de la presente invención se refiere a un procedimiento de producción de compuestos de fórmula (I):



en donde R¹ significa un resto alquilo C₁-C₁₅ o un resto alqueno C₂-C₁₈, en donde los compuestos de fórmula (II)



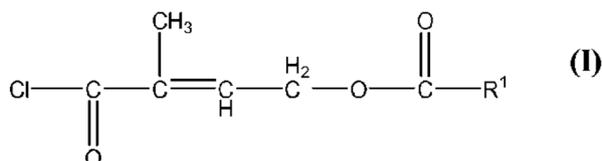
20 en donde R¹ significa un resto alquilo C₁-C₁₅ o un resto alqueno C₂-C₁₈, son clorados usando al menos un agente de cloración.

Todas las preferencias proporcionadas para R¹ anteriormente para los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (II).

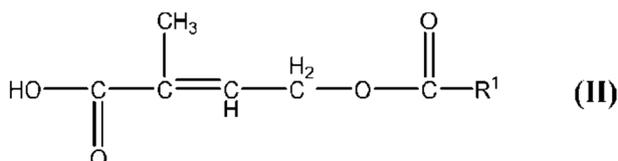
25 Los agentes de cloración son extensamente conocidos y usados. Para el procedimiento según la presente invención puede usarse cualquier agente de cloración (o mezclas del mismo). Ejemplos de agentes de cloración son: cloruro de oxalilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, oxiclururo de fósforo, cloro, ácido clórico, cloruro de antimonio (V), ácido hipocloroso, N-clorosuccinimida, tricloruro de fósforo, cloruro de sulfurilo, tetracloruro de carbono o cloruro cianúrico. Los agentes de cloración preferidos son: cloruro de oxalilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo y oxiclururo de fósforo.

30

Por lo tanto, una realización preferida de la presente invención se refiere a un procedimiento de producción de compuestos de fórmula (I)



5 en donde R¹ significa un resto alquilo C₁-C₁₅ o un resto alquenoilo C₂-C₁₈, en donde los compuestos de fórmula (II)



10 en donde R¹ tiene el mismo significado que en la fórmula (I), son clorados usando al menos un agente de cloración elegido del grupo que consiste en: cloruro de oxalilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo y oxiclорuro de fósforo.

Los agentes de cloración se añaden normalmente en un ligero exceso molar con respecto a la cantidad de compuesto de fórmula (II).

La reacción normalmente se lleva a cabo en disolventes polares o no polares como tolueno, N, N-dimetilformamida (DMF), diclorometano, dicloroetano, 1-metil-2-pirrolidona (NMP), xilenos o éteres.

15 El procedimiento de producción de los compuestos de fórmula (I) según la presente invención normalmente se lleva a cabo a temperatura de desde -20 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C.

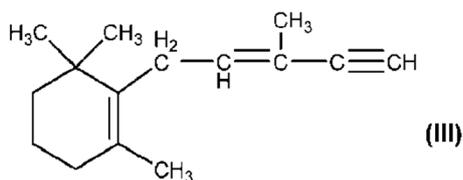
El procedimiento de producción de los compuestos de fórmula (I) según la presente invención presenta un tiempo de reacción que es normalmente entre 1 y 5 horas.

Al final de la reacción el disolvente se elimina por destilación (normalmente a presión reducida).

20 Los productos obtenidos (compuestos de fórmula (I)) se purifican usando métodos convencionales. Pero también es posible que el producto obtenido se use en más reacciones sin purificación.

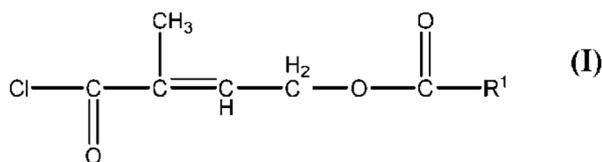
Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en síntesis orgánica. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) como se describió anteriormente se usan para formar compuestos intermedios para la síntesis de vitamina A (y sus derivados) y β-caroteno (preferiblemente vitamina A).

25 En una reacción a continuación un compuesto de fórmula (III):



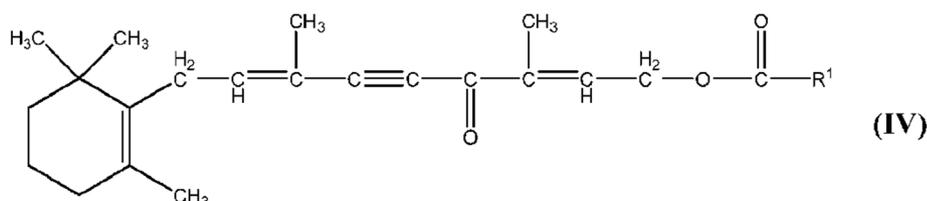
que puede producirse según un método descrito en la patente británica GB 1034189, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (I)

30



como se divulgó y se describió anteriormente.

El producto de reacción de esta reacción es un compuesto de fórmula (IV)



en donde R¹ tiene el mismo significado (y preferencias) que como se definió anteriormente.

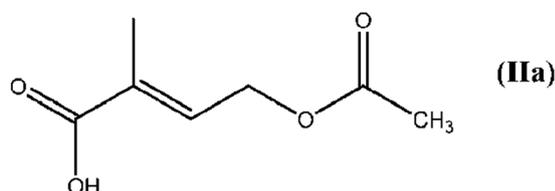
Los compuestos de fórmula (IV) se usan como compuestos intermedios en la síntesis de vitamina A (y sus derivados) y β-caroteno, preferiblemente en la síntesis de vitamina A (y sus derivados).

5 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Acetato de 4-cloro-3-metil-4-oxobut-2-enilo (Compuesto de fórmula (Ia))

Se mezclaron 3,2 g (19,73 mmol) de ácido 2-metil-4-acetiloxi-2-butenoico (compuesto de fórmula (IIa)):



10 con 11,4 ml de tolueno y 300 μl de N, N-dimetilformamida (DMF). Se añadieron 2,78 g (21,70 mmol) de cloruro de oxalilo lentamente a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción con un baño de agua a 20 °C. Después de 2,5 horas de agitación a temperatura ambiente, se retiró el disolvente a 50 °C y 3 kPa (30 mbar). Se obtuvo un aceite rojo parduzco (3,83 g) que se purificó. Se obtuvo un líquido ligeramente amarillo.

15 El rendimiento de acetato de 4-cloro-3-metil-4-oxobut-2-enilo (compuesto de fórmula (Ia)) fue 99 %.

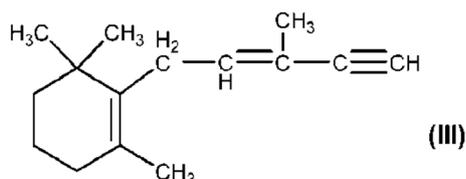
Ejemplo 2: Acetato de 4-cloro-3-metil-4-oxobut-2-enilo (Compuesto de fórmula (Ia))

20 Se mezclaron 0,5 g (2,86 mmol) de ácido 2-metil-4-acetiloxi-2-butenoico (compuesto de fórmula (IIa)) con diclorometano (5,0 ml). Se añadieron lentamente 0,73 g (3,43 mmol) de pentacloruro de fósforo a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción con un baño de agua a 15 °C. Se dejó que se calentara la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1,75 horas. Después se eliminó el disolvente a 50 °C y 3 kPa (30 mbar) y se obtuvo un líquido incoloro. El rendimiento de acetato de 4-cloro-3-metil-4-oxobut-2-enilo (compuesto de fórmula (Ia)) fue 97 %.

Ejemplo 3: Acetato de 3,7-dimetil-4-oxo-9-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)nona-2,7-dien-5-inilo (compuesto de fórmula (IVa))

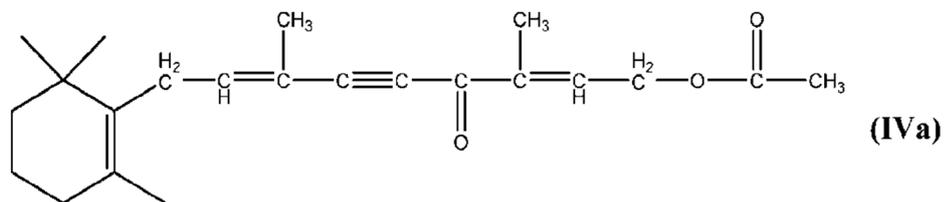
25 En atmósfera de nitrógeno se añadieron 59,9 mg (0,308 mmol) de yoduro de cobre (I) y 110,3 mg (0,154 mmol) de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) [(PPh₃)₂PdCl₂] a un matraz de cuatro bocas de 100 ml. A 23 °C, se añadieron 42,0 ml de THF anhidro y se agitó la suspensión amarilla durante 5 min. Cuando se introdujeron gota a gota 2,15 ml (15,4 mmol) de trietilamina mediante jeringa se obtuvo una disolución naranja. En 1 minuto, se añadieron 3,10 g (15,4 mmol) de acetato de 4-cloro-3-metil-4-oxobut-2-enilo (compuesto de fórmula (Ia)) y la disolución se volvió de color naranja oscuro. En la adición gota a gota de 2,92 g (14,0 mmol) de 1,3,3-trimetil-2-(3-

30 metilpent-2-en-4-inil)ciclohex-1-eno (compuesto de fórmula (III))



35 durante 5 minutos se obtuvo una suspensión amarilla. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se controló por GC y TLC. Después de 2 horas y 20 min a 23 °C, se consumió todo el material de partida. Se transfirió la mezcla de reacción a un embudo de decantación, se diluyó con 80 ml de dietil éter y se lavó con disolución semiconcentrada de bicarbonato de sodio (80 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con dietil éter

(2 x 75 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con 80 ml de disolución semisat., de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad. El producto bruto (compuesto de fórmula (IVa))

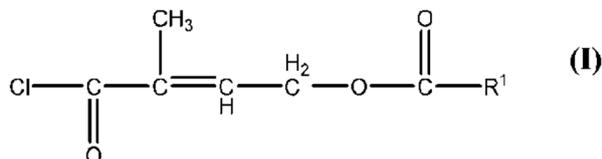


5

se obtuvo como aceite pardo (5,44 g, 82 % pureza, 93 % rendimiento) y se purificó por cromatografía de columna y tratamiento con carbón.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 en donde R¹ significa un resto alquilo C₁-C₁₅ o un resto alquenoilo C₂-C₁₈.

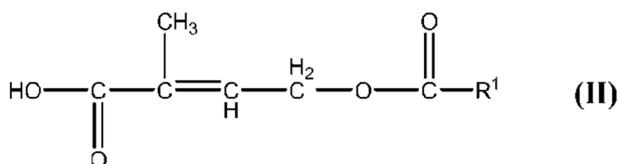
2. Compuesto según la reivindicación 1, en donde R¹ es un resto alquilo C₁-C₁₅ lineal.

3. Compuesto según la reivindicación 1 y 2, en donde R¹ es metilo, etilo y pentadecilo.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto está en la forma Z o en la forma E.

10 5. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto es una mezcla de la forma Z y E.

6. Procedimiento de producción de compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que un compuesto de fórmula (II)



15 en donde R¹ presenta los significados como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, es clorado usando al menos un agente de cloración.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en donde el agente de cloración se elige del grupo que consiste en: cloruro de oxalilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, oxicluro de fósforo, cloro, ácido clórico, cloruro de antimonio (V), ácido hipocloroso, N-clorosuccinimida, tricloruro de fósforo, cloruro de sulfurilo, tetracloruro de carbono y cloruro cianúrico.

20

8. Procedimiento según la reivindicación 6, en donde el agente reaccionante de cloración se elige del grupo que consiste en: cloruro de oxalilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo y oxicluro de fósforo.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde el procedimiento se lleva a cabo en tolueno, N, N-dimetilformamida (DMF), diclorometano, dicloroetano, 1-metil-2-pirrolidona (NMP), xilenos o éteres.

25 10. Uso de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en síntesis orgánica.

11. Uso según la reivindicación 10, en donde la síntesis orgánica es la formación de compuestos intermedios para la síntesis de vitamina A (y sus derivados).