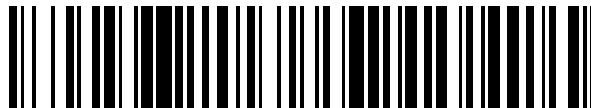


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 343**

51 Int. Cl.:

C07D 317/26 (2006.01)

C07D 493/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.12.2014 PCT/EP2014/079470**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2015 WO15101636**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2014 E 14828171 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2018 EP 3089968**

54 Título: **Procedimiento para la síntesis industrial de la sordidina**

30 Prioridad:

30.12.2013 FR 1363699

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

17.05.2018

73 Titular/es:

**MELCHIOR MATERIAL AND LIFE SCIENCE
FRANCE (100.0%)**

**Allée le Corbusier, Bâtiment Chemstart'up Pôle 2
64170 Lacq, FR**

72 Inventor/es:

**DUFOUR, SAMUEL;
LEJEUNE, VALÉRIE y
SEVESTRE, HUBERT**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones :

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

ES 2 668 343 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la síntesis industrial de la sordidina.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de la sordidina que comprende un procedimiento de preparación de un intermedio de reacción con fines de síntesis industrial de la sordidina, feromona de agregación emitida por el gorgojo negro macho del plátano (*Cosmopolites sordidus*).

10 El gorgojo "*Cosmopolites sordidus*" es el insecto más devastador de las plantaciones de plátanos y se extiende por todo el mundo. La sordidina de síntesis se utiliza en trampas con pozos (asociadas a un insecticida o a un patógeno) colocadas sobre los suelos de las plantaciones de plátanos, con el fin de reducir y controlar las poblaciones de gorgojos. Teniendo en cuenta los volúmenes susceptibles de ser utilizados para tratar las plantaciones de plátanos, es importante poder sintetizar de manera industrial este compuesto de feromonas a partir de materias primas abundantes y/o poco costosas y al menor coste. La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de síntesis industrial de un intermedio clave de la sordidina.

15 La sordidina de fórmula química 2,8-dioxo 1-etil 3,5,7-trimetilbicyclo(3,2,1) octano posee en su estructura química cuatro centros quirales en las posiciones 1, 3, 5 y 7. Debido a su estructura bicíclica (véase el esquema 1), existen cuatro isómeros a, b, c y d que se diferencian por la configuración absoluta de los carbonos en las posiciones 3 y 7, con la configuración de los centros 1 y 5 paralizada.

20 El isómero d (1S, 3R, 5R, 7S) corresponde a la feromona natural de "*Cosmopolites sordidus*", se ha aislado y su estructura se ha caracterizado por primera vez en 1995 (J. Beauhaire, Tetrahedron Letters, 36 (7) 1043-1046, 1995) (véase esquema 1)

25



Esquema 1: fórmula química de los isómeros a, b, c, d de la sordidina

30 La asimetría de las moléculas es importante, tanto desde un punto de vista químico como biológico (K. Mori, Biosci. Biotech. Biochem., 60 (12) 1925-1932, 1996). Por ejemplo, para algunos insectos, un único estereoisómero puede ser bioactivo y los demás pueden inhibir la acción de la feromona. En los olores emitidos por el gorgojo del plátano, se encuentra la sordidina sólo en forma de un único estereoisómero d (1S, 3R, 5R, 7S) (K. Mori, Tetrahedron Lett., 37 3741-3744, 1996), sin embargo los estudios en el terreno han mostrado que la mezcla racémica de los 4 estereoisómeros permanece bioactiva (I. O. Ndiege, Naturwissenschaften, 83 280-282 1996). Por lo tanto, en el caso de la sordidina, los procedimientos de síntesis que conducen a enantiómeros puros (D. J. Wardrop, Tetrahedron Lett., 43 737-739, 2002; D. Enders, Eur. J. Org. Chem, 2677-2683 2005, y J.S. Yadav, Tetrahedron, 64 2063-2070, 2008) no son los más interesantes, ya que su realización es compleja y hacen intervenir catalizadores costosos, para una ganancia aplicativa limitada.

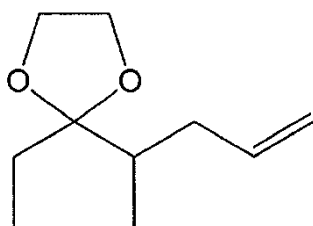
35 Un procedimiento de síntesis racémica se ha descrito por Ducrot (P.H. Ducrot, Synth. Comm., 26 (21) 3923-3928, 1996). Esta síntesis tiene como punto de partida una materia prima poco costosa: la 3-pentanona (anotada 1 en el esquema 2), al contrario de la síntesis propuesta por Jayaraman (S. Jayaraman, J. Chem. Ecol., 23 1145-1161, 1997) que utiliza una materia prima poco accesible industrialmente.

40

El procedimiento de síntesis según Ducrot comprende doce etapas. La solicitante entiende por la palabra etapa cualquier reacción química y su tratamiento que conduce al aislamiento de un intermedio.

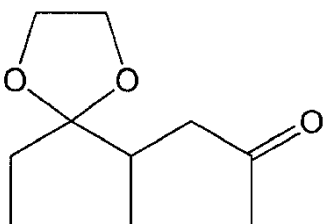
45 Durante el procedimiento de Ducrot, a partir de la 3-pentanona y después de 2 etapas de reacción, se sintetiza el intermedio olefina siguiente: 2-etil-2-(pent-4-en-2-il)-1,3-dioxolano (compuesto 3 siguiente)

50



Compuesto 3

Según el procedimiento descrito por Ducrot, este compuesto 3 se transforma después mediante otras 6 etapas en la cetona correspondiente (compuesto 4 siguiente): 4-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)pentan-2-ona.



Compuesto 4

5

El compuesto 4 se transforma a su vez en sordidina tras 4 etapas de reacción tales como las descritas por Ducrot.

10

Cabe señalar que las seis etapas para transformar el compuesto 3 en 4 provocan no sólo una caída del rendimiento global de la síntesis, sino que utilizan también unos reactivos no recomendados a escala industrial, incluido, en particular, el tetróxido de osmio (OSO₄), que es muy tóxico.

15

Lanners *et al.* (Angewandte Chemie, international édition., vol 46, 2007, páginas 7086-7089, DEVCH VERLAG Weinheim) y Yamada *et al.* (Tetrahedron Letters, vol 31, N°17, 1990, páginas 2047-2410) describen unas reacciones de oxidación de derivados pent-4-eno-2-il-3-dioxolano diferentes para la preparación de derivados (4-dioxolan-2-il)-pentan-2-ona correspondientes en presencia de catalizador que comprende un complejo organometálico de metales de transición, de oxígeno y de agua como disolvente. Sin embargo, ninguno de los dos tiene relación con la preparación de sordidina.

20

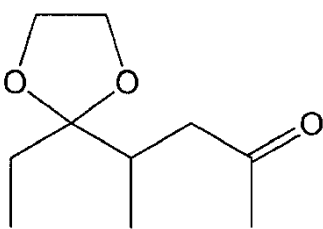
Parece así que existe una necesidad de un procedimiento de síntesis de la sordidina que implica solo un número más reducido posible de etapas de reacción que permite la obtención de sordidina con unos rendimientos industrialmente óptimos evitando al mismo tiempo tanto como sea posible la utilización de reactivos y/o disolventes onerosos, peligrosos o altamente nocivos.

25

La presente invención propone por lo tanto proporcionar un nuevo procedimiento de síntesis de la sordidina que implica un número reducido de etapas de reacción, comprendiendo dicho procedimiento una nueva vía de síntesis de un intermedio.

30

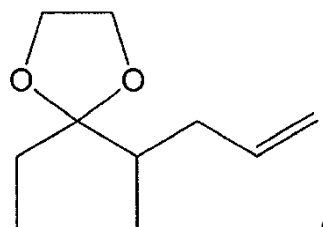
A este efecto, la presente invención se refiere así a un procedimiento de preparación de la sordidina que comprende una etapa de preparación de la 4-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)pentan-2-ona (compuesto 4)



Compuesto 4

35

por reacción de oxidación de la 2-etil-2-(pent-4-en-2-il)-1,3-dioxolano (compuesto 3)



Compuesto 3

40

en presencia de un catalizador seleccionado de entre el grupo que comprende los complejos organometálicos de metales de transición.

En un modo particular de realización, el procedimiento según la presente invención comprende la transformación del compuesto 4 en compuesto 5 por acoplamiento de magnesio con haluro de alil magnesio, después de la transformación del compuesto 5 en compuesto 6 por oxidación, por ejemplo con un perácido, tal como el ácido

peracético, el ácido perpropiónico o el ácido metacloroperbenzoico, y después transformación del compuesto 6 en compuesto 7 por apertura de epóxido, por ejemplo con un hidruro metálico, y conversión del compuesto 7 en sordidina por ciclación, por ejemplo en medio ácido.

5 La presente invención permite así obtener la sordidina a través de un procedimiento en el que el compuesto 4 se obtiene en una sola etapa a partir del compuesto 3.

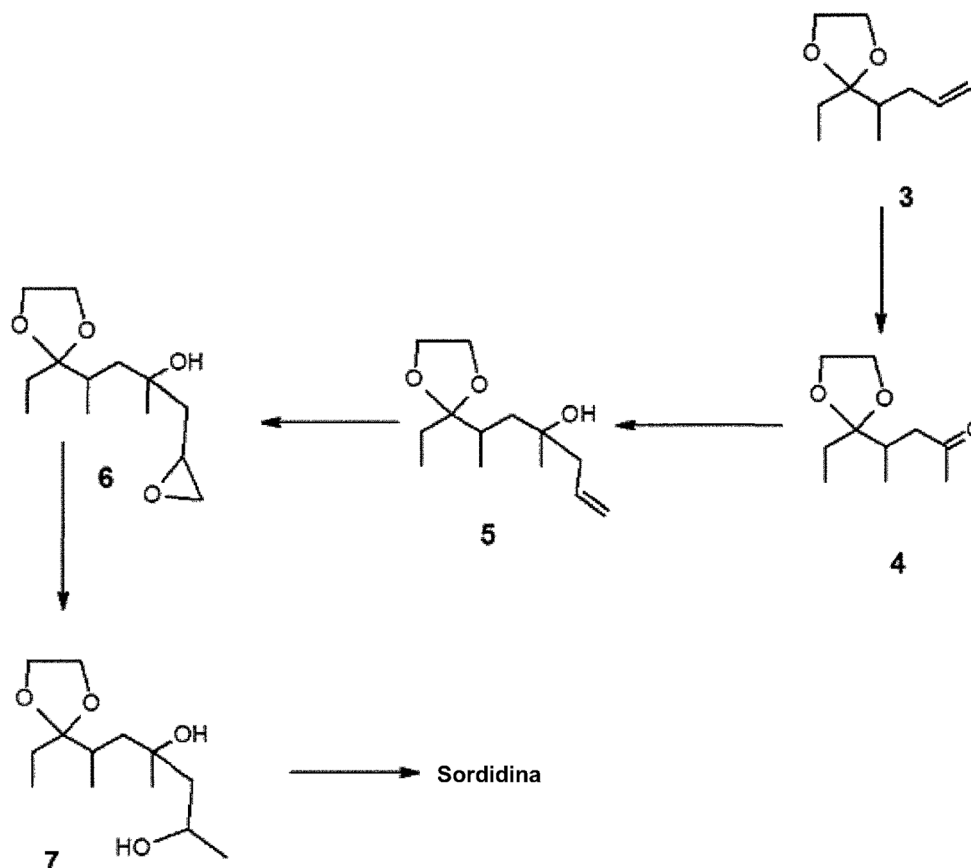
El presente procedimiento permite así reducir considerablemente el número de etapas durante la síntesis de la sordidina con respecto a un procedimiento tal como el descrito por Ducrot.

10 En efecto, en el procedimiento divulgado por Ducrot, la conversión del compuesto 3 en compuesto 4 implica no menos de seis etapas, mientras que el procedimiento según la presente invención permite el paso del compuesto 3 al compuesto 4 en una sola etapa. Así, el rendimiento global de síntesis de la sordidina según la invención, que comprende el procedimiento de obtención del compuesto 4 por reacción de oxidación del compuesto 3 en presencia de un catalizador seleccionado de entre el grupo que comprende los complejos organometálicos de metales de transición, aumenta considerablemente.

20 Además, los disolventes utilizados, solos o en mezcla, en la etapa de conversión del compuesto 3 en 4, tales como agua, acetona o DMF por ejemplo, son considerablemente menos peligrosos y están mejor adaptados a desarrollos industriales que los disolventes descritos por Ducrot (THF y CH₂Cl₂).

25 El procedimiento según la presente invención presenta por lo tanto la preciada ventaja de mejorar el rendimiento de la reacción global de síntesis de la sordidina a partir del compuesto 3, utilizando al mismo tiempo unos disolventes poco o nada nocivos, tanto frente a operarios como frente al medio ambiente. Finalmente, un procedimiento de este tipo según la invención es fácilmente industrializable.

El esquema 2 siguiente resume el procedimiento de obtención de la sordidina que comprende el procedimiento de obtención del compuesto 4 a partir del compuesto 3, según la presente invención.



30 Esquema 2: síntesis de la sordidina en 5 etapas según la invención a partir del compuesto 3.

35 El objeto de la invención es por lo tanto un procedimiento de síntesis de la sordidina que comprende una etapa que permite obtener el compuesto 4 a partir del compuesto 3 por medio de una reacción de oxidación en

presencia de un catalizador seleccionado de entre los complejos organometálicos de metales de transición.

5 En un modo de realización de la invención, la reacción de oxidación del compuesto 3 en compuesto 4 se lleva a cabo en presencia de un agente oxidante seleccionado de entre el aire, el aire enriquecido en oxígeno, el oxígeno O_2 y los hidroxiperóxidos de fórmula general R-OOH en la que R puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 lineal o ramificado, particularmente un grupo tercbutilo o un grupo aromático cumilo.

10 En este modo de realización particular de la invención, el agente oxidante de la reacción de oxidación del compuesto 3 en compuesto 4 se podrá seleccionar de entre el aire, el oxígeno, el tBuOOH o el H_2O_2 .

15 En un modo de realización de la invención, el catalizador de la reacción de oxidación del compuesto 3 en compuesto 4 se selecciona de entre los complejos organometálicos de metales de transición. En este modo de realización particular de la invención, el catalizador de la reacción de oxidación del compuesto 3 en compuesto 4 podrá complejarse con un ligando seleccionado de entre aminas, fosfinas y ftalocianinas.

En un modo particular de realización de la invención, el catalizador de la reacción de oxidación del compuesto 3 en compuesto 4 se selecciona de entre los complejos organometálicos de metales de transición a base de Ni, Rh, Ir, Pd, Co o Pt.

20 En un modo particular de realización, el catalizador de la reacción de oxidación del compuesto 3 en compuesto 4 se podrá seleccionar de entre los compuestos de paladio (II) tales como $PdCl_2$, $Pd(\text{acetato})_2$, $Pd(\text{acetato})(\text{triflato})$, $Pd(OH)_2$ o $PdBr_2$. En un modo aún más preferido, el catalizador de la reacción de oxidación del compuesto 3 en compuesto 4 es el $Pd(\text{acetato})_2$.

25 En otro modo particular de realización de la invención, el catalizador de la reacción de oxidación del compuesto 3 en compuesto 4 se podrá seleccionar de entre los compuestos de níquel (II) tales como $Ni(\text{acetato})_2$, $NiCl_2$ o $NiBr_2$.

30 En un modo de realización de la invención, el catalizador de la reacción de oxidación del compuesto 3 en compuesto 4 se podrá seleccionar de entre los compuestos de cobalto $Co(NO_3)_2$, $CoCl_2$, $CoBr_2$ o $Co(\text{Acetato})_2$.

35 Finalmente, en otro modo de realización de la invención, el catalizador de la reacción de oxidación del compuesto 3 en compuesto 4 se podrá seleccionar de entre los compuestos de rodio (III) tales como $Rh(Cl)$ o $Rh(ClO_4)_3$.

40 En un modo de realización de la invención, el procedimiento según la invención comprende la adición de un regenerador del catalizador de la reacción de oxidación del compuesto 3 en compuesto 4, que se puede seleccionar de entre los regeneradores a base de cobre o de hierro tales como $CuCl$, $CuCl_2$, $CuBr$, $CuBr_2$, $Cu\text{Acetato}$, $FeCl_2$, $FeCl_3$.

En este modo de realización de la invención, el regenerador del catalizador se podrá asociar a uno o varios ligandos seleccionados de entre las ftalocianinas.

45 En un modo de realización particular de la invención, la reacción de oxidación del compuesto 3 en 4 se realiza en presencia de un disolvente o de una mezcla de disolventes seleccionados de entre el agua, disolventes alcohólicos, disolventes ácidos, disolventes de tipo cetonas, disolventes eterados, disolventes nitrogenados, así como disolventes de tipo polímero líquido o sus mezclas.

50 En un modo particular de realización de la invención, el disolvente alcohólico se podrá seleccionar de entre el metanol ($MeOH$) o el alcohol tercbutílico (terc-BuOH).

En un modo de realización más particular, el disolvente ácido se podrá seleccionar de entre las soluciones de ácido clorhídrico (HCl) o de ácido perclórico ($HClO_4$).

55 En otro modo de realización, el disolvente de tipo cetona se podrá seleccionar de entre la acetona o la metiletilcetona.

60 En otro modo de realización, el disolvente de tipo nitrogenado se podrá seleccionar de entre la DMA (dimetilacetamida), la dimetilformamida (DMF) o la NMP (N-metil-2-pirrolidona).

En otro modo de realización, el disolvente de tipo eterado se podrá seleccionar de entre el DME (dimetoxietano), el diglimo, o el MTBE (metilterciobutiléter).

65 En otro modo de realización, el disolvente de tipo polímero líquido se podrá seleccionar de entre los polietilenglicoles de masa molecular media en número inferior a 1000 o sus mezclas.

En un modo de realización particular de la invención, la reacción de oxidación del compuesto 3 en compuesto 4 se realiza en presencia de por lo menos un disolvente seleccionado de entre el agua, el DMF, el DMA, la acetona, el heptano, el terc-BuOH o sus mezclas.

- 5 El procedimiento según la presente invención comienza con la obtención del compuesto 3 según el método descrito por Ducrot a partir de reactivos químicos fácilmente disponibles en el comercio.

10 Se introduce así el compuesto 3, preferentemente bajo agitación, en un reactor adecuado y se añaden el disolvente o la mezcla de disolvente, el catalizador y el eventual regenerador del catalizador, el agente oxidante así como eventualmente el ligando del catalizador o del regenerador.

El medio de reacción se lleva después a una temperatura que puede estar comprendida entre la temperatura ambiente y una temperatura de aproximadamente 100°C, según la naturaleza del disolvente utilizado.

- 15 En un modo de realización de la invención, la oxidación del compuesto 3 en 4 se podrá realizar a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 100°C, particularmente entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 80°C, más particularmente entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 80°C, más particularmente aún entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 60°C.

20 El medio de reacción se puede mezclar y agitar, y la presión en el interior del reactor se puede aumentar con el fin de llevar la reacción a una presión comprendida entre la presión atmosférica y una presión de aproximadamente 30 bar. En un modo de realización de la invención, la oxidación del compuesto 3 en 4 se podrá realizar a una presión comprendida entre la presión atmosférica y aproximadamente 30 bar, más particularmente entre aproximadamente 1 bar y aproximadamente 20 bar, más particularmente aún entre aproximadamente 1 bar y aproximadamente 10 bar, más particularmente aún alrededor de 5 bar.

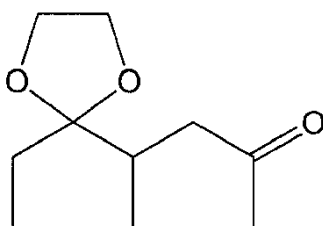
Después de un cierto tiempo de reacción que podrá estar comprendido entre 1 y 20 horas, la reacción se detiene por disminución de la temperatura y/o de la presión dentro del recinto de reacción.

- 30 Típicamente, la formación del compuesto 4 se sigue por cromatografía en fase gaseosa con el fin de evaluar el avance de la reacción. El compuesto 4 se puede recuperar por extracción líquido-líquido y/o decantación seguida por una evaporación y por una eventual destilación con el fin de obtener el compuesto 4 con un grado de pureza adecuado para proseguir la síntesis y la obtención de la sordidina.

- 35 Las relaciones molares de catalizador con respecto al compuesto 3 podrán estar comprendidas entre el 0,1% y el 10%, preferentemente entre el 0,1% y el 5% y más preferentemente aún entre el 0,1% y el 1%. La cantidad de regenerador estará comprendida entre 1 y 10 veces la del catalizador y la de un eventual ligando será de 1 equivalente molar con respecto al catalizador.

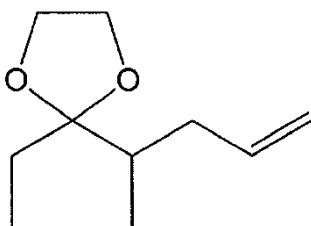
40 Así, la presente invención tiene como objetivo un procedimiento de preparación de la sordidina que comprende una etapa de preparación del compuesto 4 por reacción de oxidación del compuesto 3 tal como se ha descrito anteriormente seguido por la transformación del compuesto 4 en compuesto 5 por acoplamiento de magnesio con el haluro de alil magnesio, después por la transformación del compuesto 5 en compuesto 6 por oxidación, por ejemplo con un perácido tal como el ácido peracético, el ácido perpropiónico o el ácido metacloroperbenzoico, y después por transformación del compuesto 6 en compuesto 7 por apertura de epóxido, por ejemplo con un hidruro metálico, y conversión del compuesto 7 en sordidina por ciclación, particularmente por ciclación en medio ácido. Las diferentes etapas que permiten obtener la sordidina a partir del compuesto 4 se describen en detalle por Ducrot en la publicación siguiente: P.H. Ducrot, Synth. Comm., 26 (21) 3923-3928, 1996.

- 50 La presente invención se refiere también a un procedimiento de preparación de la 4-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)pentan-2-ona (compuesto 4)



Compuesto 4

- 55 por reacción de oxidación de la 2-etil-2-(pent-4-en-2-il)-1,3-dioxolano (compuesto 3)



Compuesto 3

en presencia de un catalizador seleccionado de entre el grupo que comprende los complejos organometálicos de metales de transición.

5

Así, a partir de la 3-pentanona, siguiendo el procedimiento según la presente invención, la sordidina se puede obtener en 7 etapas en lugar de las 12 etapas enseñadas por Ducrot. La reducción del número de etapas y de intermedios de reacción según el presente procedimiento impacta positivamente el rendimiento global de la reacción de síntesis de la sordidina y permite además librarse de la utilización de reactivos peligrosos, onerosos y/o tóxicos tal como el tetróxido de osmio.

10

Finalmente, otro objeto de la invención consiste en una composición de sordidina que presenta una distribución particular de los isómeros de la sordidina gracias al procedimiento de preparación según la invención.

15

Así, la presente invención tiene por objeto una composición de sordidina caracterizada por que comprende los 4 diaestereoisómeros a, b, c y d (tales como se indican en el esquema 1) cuyas proporciones respectivas medidas por cromatografía en fase gaseosa están comprendidas en los intervalos: 31-36%; 16-20%; 16-20%; 28-32%.

20

En particular, una composición según la invención es una composición de sordidina, caracterizada por que las proporciones respectivas de los cuatro diaestereoisómeros a, b, c y d, medidas por cromatografía en fase gaseosa, son de aproximadamente 34%; 19%; 16,9% y 30,1%.

25

Una composición de este tipo se puede obtener mediante un procedimiento según la presente invención, tal como se describe en la presente descripción y que permite obtener, en cantidad mayoritaria, los isómeros a y c.

25

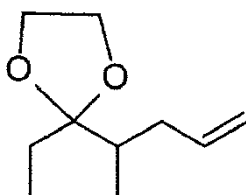
La medición de las proporciones de los 4 diaestereoisómeros a, b, c y d se realiza mediante la medición de la cantidad de estos isómeros por medio de la medición del aire bajo la curva tras una medición por cromatografía en fase gaseosa en condiciones tales como se describen en la sección Ejemplos, a continuación. Los porcentajes respectivos de los 4 diaestereoisómeros se expresan con respecto a la cantidad total de sordidina, todos los isómeros combinados.

30

Ejemplos

35

El producto inicial, el compuesto 3: 2-etil-2-(pent-4-en-2-yl)-1,3-dioxolano se puede obtener según el procedimiento de Ducrot, a partir de la 3-pentanona después de dos primeras etapas descritas en: P.H. Ducrot, Synth. Comm., 26 (21) 3923-3928, 1996.



Compuesto 3

40

Los otros reactivos se compran de proveedores clásicos de la química.

Análisis en cromatografía en fase gaseosa

45

El seguimiento de reacción de las diferentes etapas de síntesis de la sordidina se efectúa por cromatografía en fase gaseosa (CPG). Los resultados se expresan en porcentaje relativo. Las cantidades relativas de compuestos se evalúan por medio de la medición del área debajo de la curva. Los análisis se efectuaron en las condiciones siguientes: aparato de CPG de marca Hewlett Packard (5890 serie II), equipado con un detector FID (Flame Ionisation Detector) y con una columna HP5 (Agilent J&W) 30 m x 0,52 mm Film 0,88 µm, con una presión de helio de 3 a 10 psi, una temperatura de inyector de 250°C, una temperatura de detector de 280°C. Se han utilizado también: una temperatura de horno inicial de 50°C, un tiempo inicial de 3 min, una rampa 1 de 10°C/min, una temperatura final 1 de 260°C y un tiempo de permanencia de 1 de 5 min.

50

Las muestras a analizar se prepararon diluyendo 100 mg de intermedio de síntesis o de producto a analizar en el acetonitrilo (QSP 20 ml). El volumen de muestra inyectado en la CPG es de 1 µl.

5 **Ejemplo 1**

Reacción de oxidación bajo presión de aire en las condiciones: presión de aire (6 bar), catalizador PdCl₂ más CuCl en una mezcla agua-DMF

10 En un matraz de tres bocas de 250 ml equipado con un rodamiento de agitación y con un agitador de dos palas se introducen sucesivamente 93,5 ml de DMF, 19,5 ml de agua, 43 mg de cloruro de paladio, 295 mg de cloruro cuproso y finalmente 8,5 g de compuesto 3.

15 El medio de reacción se calienta a 80°C y se inyecta aire comprimido, lo que conlleva un aumento de presión del reactor a 5 bar con una ligera renovación del aire. Después de 8h30 de agitación, se observa un 13% de conversión por CPG y la pureza relativa del compuesto 4 formado es del 11%. El porcentaje de conversión obtenido ha llevado a los inventores a optimizar las condiciones de reacciones que se detallan en los ejemplos siguientes.

20 **Ejemplo 2**

Reacción de oxidación bajo presión de aire en las condiciones: presión de aire (6 bar), catalizador PdCl₂ más CuCl en una mezcla-DMA.

25 En un reactor de 70 l, se cargan bajo agitación, sucesivamente 44 kg de dimetilacetamida (DMA), 2,6 kg del compuesto 3, 6,6 kg de agua, 13,8 g de cloruro de paladio, y 93 g de cloruro cuproso. El medio de reacción se calienta a 80°C y se inyecta aire comprimido provocando un aumento de presión del reactor a 6 bar con una ligera renovación del aire. La formación del compuesto 4 se continúa en cromatografía en fase gaseosa en las condiciones descritas anteriormente. Después de 12h de agitación, se constata que todo el producto inicial ha desaparecido. El medio de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y después se añade agua (26 kg). Se observa una exotermia. El compuesto 4 se recupera después por decantación seguida por cuatro extracciones con metil-terc-butiléter MTBE (5V) y se termina con dos lavados con agua de las fases orgánicas (1V). Después de la evaporación, las fracciones se reúnen y se destilan hasta 72°C a 4 mbar. Se efectúa una nueva destilación de las fracciones, hasta la obtención de un líquido de color amarillo pálido (2,2 kg de compuesto 4, rendimiento del 80%, pureza CPG=94%).

Ejemplo 3

40 Reacción de oxidación bajo presión atmosférica de aire, en las condiciones: 60°C, catalizador acetato de paladio en acetona, oxidante t-butilhidroperóxido.

Se introduce en un matraz de tres bocas de 250 ml equipado con un rodamiento de agitación y con un agitador de dos palas 100 ml de acetona, 65,6 ml de t-butilhidroperóxido (tBuOOH) después, bajo agitación 1,76 g de catalizador: el acetato de paladio y finalmente 27,93 g de compuesto 3.

45 El medio de reacción se calienta a 60°C bajo presión atmosférica. La formación del compuesto 4 se sigue por cromatografía gaseosa.

50 Después de 14h de agitación (el porcentaje de conversión es del 97,9%), el medio de reacción se enfría hasta temperatura ambiente.

Se añaden después 100 ml de una solución que contiene 50 g de tiosulfato de sodio y 100 ml de MTBE. El medio de reacción se filtra y después de la decantación, se recupera la fase orgánica superior. Después de la evaporación de los disolventes a 60°C, seguida por una destilación al vacío a una presión de 2 mbar, el compuesto 4, se obtienen 11,1 g (un 36,3% de rendimiento) en forma de un líquido límpido amarillo pálido con una pureza relativa del 90,7% por CPG.

Ejemplos 4 a 8

60 Los ejemplos 4 a 8 permiten ilustrar las diferentes condiciones de realización consideradas en cuanto a la etapa de transformación del compuesto 3 en compuesto 4 en el marco de la presente invención.

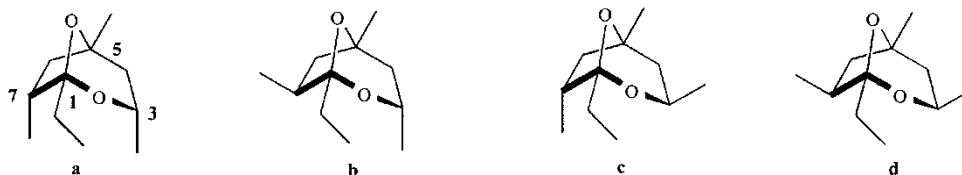
65 Los diferentes procedimientos ensayados se reparten en dos grandes tipos, los ensayos bajo presión que siguen el protocolo experimental descrito en el ejemplo 2, los ensayos a presión atmosférica que siguen el protocolo descrito en el ejemplo 3.

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8
Condiciones típicas	Ej. 2	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 3	Ej. 3	Ej. 3
Oxidante	aire	aire	tBuOOH	Aire enriquecido	tBuOOH	H ₂ O ₂	tBuOOH	tBuOOH
Catalizador (y eventualmente regenerador)	PdCl ₂ + Cucl	PdCl ₂ + Cucl	PdO (Acetato) ₂	PdCl ₂ + Cucl	Pd (Acetato) (Triflato)	PdOAC ₂	PdOAC ₂	Pd(OAc) ₂ + ligando NaOAC
Disolvente	DMF + agua	DMA + agua	Acetona	Acetona	Acetona	Terc-BuOH	Acetona	Heptano
Temperatura (°C)	80	80	60	80	50	50	60	98
Presión (atm)	5	6	1	5	1	1	1	1
Porcentaje de conversión del compuesto 3 en 4	13%	91%	97%	91%	67%	80%	98%	>95%

Ejemplo 9

5 A partir del compuesto 4, se obtiene el compuesto 5 por reacción con el cloruro de alil magnesio, después el compuesto 6 por oxidación controlada, y este último compuesto se obtiene después por hidrólisis ácida. La sordidina obtenida se caracteriza por cromatografía en fase gaseosa. Se mide la distribución de los 4 diaestereoisómeros a, b, c y d de la sordidina tales como se indican en el esquema 1. Los tiempos de elución corresponden a los cuatro diaestereoisómeros tal como se ha demostrado por Beauhaire (Tetrahedron Letters, 36 (7) 1043-1046, 1995).

10



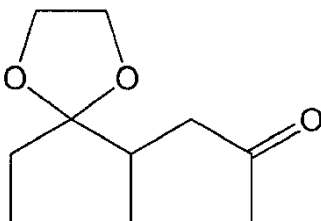
Esquema 1: fórmula química de los isómeros a, b, c, d de la sordidina

15 El análisis de la cantidad, por cálculo del área debajo de la curva, de los 4 diaestereoisómeros de sordidina contenidos en la mezcla de sordidina obtenida da la distribución siguiente: a: 34%; b: 19%; c: 16,9%; d: 30,1%.

REIVINDICACIONES

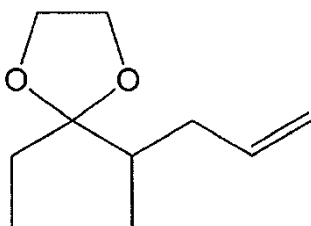
1. Procedimiento de preparación de la sordidina que comprende una etapa de preparación de la 4-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)pentan-2-ona (compuesto 4)

5



Compuesto 4

por reacción de oxidación de la 2-etil-2-(pent-4-en-2-il)-1,3-dioxolano (compuesto 3)



10

Compuesto 3

en presencia de un catalizador seleccionado de entre el grupo que comprende los complejos organometálicos de metales de transición.

15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la reacción de oxidación se lleva a cabo en presencia de un agente oxidante seleccionado de entre el aire, el aire enriquecido con oxígeno, el oxígeno O₂ y los hidroperóxidos de fórmula general R-OOH, en la que R puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado.

20 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que el catalizador se selecciona de entre los complejos organometálicos de metales de transición a base de Ni, Rh, Ir, Pd, Co o Pt.

25 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el catalizador se selecciona de entre los compuestos del paladio (II), de entre los compuestos del níquel (II), de entre los compuestos del cobalto o también de entre los compuestos del rodio (III).

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el catalizador se compleja por un ligando seleccionado de entre las aminas, las fosfinas y las ftalocianinas.

30 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se añade un regenerador del catalizador.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por que el regenerador de catalizador se selecciona de entre los regeneradores a base de cobre o de hierro.

35

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el catalizador es Pd(Acetato)₂.

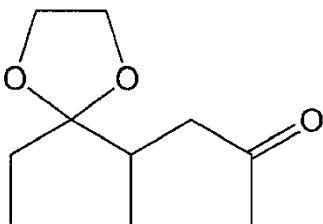
40 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la reacción de oxidación del compuesto 3 en compuesto 4 se realiza en presencia de por lo menos un disolvente seleccionado de entre el agua, los disolventes alcohólicos, los disolventes ácidos, los disolventes de tipo cetonas, los disolventes eterados, los disolventes nitrogenados, así como los disolventes de tipo polímeros líquidos.

45 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la reacción de oxidación del compuesto 3 en compuesto 4 se realiza en presencia de por lo menos un disolvente seleccionado de entre el agua, el DMF, el DMA, la acetona, el heptano, el tercBuOH o sus mezclas.

11. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la reacción de oxidación se realiza bajo una presión comprendida entre la presión atmosférica y 30 bar.

50 12. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la reacción de oxidación se realiza a una temperatura comprendida entre 25°C y 100°C.

13. Procedimiento de síntesis de la sordidina, caracterizado por que comprende un procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, seguido por la transformación de la 4-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)pentan-2-ona (compuesto 4)



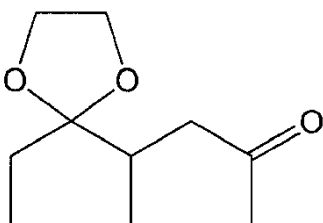
5

Compuesto 4

en compuesto 5 por acoplamiento de magnesio con el haluro de alilo magnesio, después por la transformación del compuesto 5 en compuesto 6 por oxidación, y después por la transformación del compuesto 6 en compuesto 7 por apertura de epóxido, y conversión del compuesto 7 en sordidina por ciclación.

10

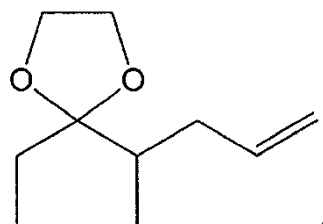
14. Procedimiento de preparación de la 4-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)pentan-2-ona (compuesto 4)



Compuesto 4

15

por reacción de oxidación de la 2-etil-2-(pent-4-en-2-il)-1,3-dioxolano (compuesto 3)



Compuesto 3

20

en presencia de un catalizador seleccionado de entre el grupo que comprende los complejos organometálicos de metales de transición.

15. Composición de sordidina, caracterizada por que comprende los 4 diaestereoisómeros a, b, c y d cuyas proporciones respectivas medidas por cromatografía en fase gaseosa están comprendidas en los intervalos: 31-36%; 16-20%; 16-20%; 28-32%

25

