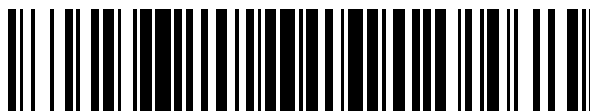


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 151**

51 Int. Cl.:

C07C 29/68 (2006.01)

C07C 67/08 (2006.01)

C07F 9/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2015 PCT/EP2015/065152**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016 WO16001383**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2015 E 15733755 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 3164408**

54 Título: **Nuevo procedimiento de fabricación del (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato**

30 Prioridad:

02.07.2014 FR 1456322

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

07.02.2019

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 y
GUERRET, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

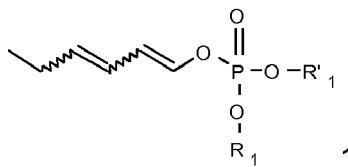
ES 2 699 151 T3

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 procedimiento de fabricación del (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato.

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención del (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato, feromona sexual de la eudemis de la vid, o *Lobesia botrana*, un lepidóptero devastador de la vid. Este procedimiento se caracteriza por la utilización de un nuevo intermediario 1 definido como una mezcla de los isómeros de fórmula general:



10 en la que R1 y R'1, idénticos o diferentes, designan un grupo alquilo o arilo. Estos compuestos son unos alquil-arilo, dialquilo o diario -hexa-1,3-dien-1-ilfosfato.

- 15 Por razones de salud pública y de gestión del potencial agrícola de los suelos, las tecnologías de tratamiento de los cultivos contra los devastadores evolucionan hacia modos de acción más específicos y más respetuosos con el medioambiente. A este respecto, el uso de feromonas sexuales para modificar el comportamiento de los insectos presenta unas ventajas ya que estas feromonas son específicas de cada especie de devastadores y son eficaces, a dosis muy bajas, en diversos tipos de estrategia (captura y confusión sexual, por ejemplo).

20 Sin embargo, un freno para el desarrollo de estas tecnologías reside en el coste de acceso a las moléculas activas. En efecto, estas moléculas tienen frecuentemente numerosos isómeros posibles y las tecnologías de síntesis selectivas son generalmente costosas.

- 25 El componente principal de la feromona sexual de la eudemis de la vid es el (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato. Esta molécula es portadora de 2 dobles enlaces y presenta, por lo tanto, 4 isómeros geométricos posibles recordados en la tabla siguiente:

Tabla 1: isómeros geométricos de 7,9-dodecadienil-1-acetato

	(E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato
	(E,E)-7,9-dodecadienil-1-acetato
	(Z,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato
	(Z,E)-7,9-dodecadienil-1-acetato

Para responder eficazmente al problema económico planteado por la síntesis de esta feromona, conviene tener en cuenta los elementos siguientes:

- 35 - sólo el isómero (E,Z) es activo. Es, por lo tanto, esencial poder prepararlo mayoritariamente. Entre todos estos isómeros, el isómero termo-dinámicamente más estable es el isómero (E,E). Se ha demostrado que cuando el (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato es sometido a una exposición luminosa o a generadores de radicales libres, la molécula se reorganiza en una mezcla de estos isómeros en proporciones 14/70/14/2 que reflejan el equilibrio entre los diferentes isómeros (Ideses *et al.* Journal of Chemical Ecology, Vol. 8, nº 1, 1982, p. 973).

- sin embargo, se debe tener en cuenta que se conoce que los tres isómeros distintos de (E,Z) no impiden el atractivo de la feromona (Ideses *et al.* Journal of Chemical Ecology, Vol. 8, nº 1, 1982, p. 195).
- el isómero (E,E) es el isómero más estable y constituye la impureza inactiva principal de todas las síntesis conocidas.

Se entiende por lo tanto que un procedimiento de síntesis de la feromona que conduce al isómero activo muy puro, pero a costes de producción muy elevados, no responderá a la problemática técnico-económica, ya que un procedimiento que conduce a una proporción más baja del buen isómero, pero con un rendimiento global y un número de etapas de síntesis reducido, podrá tener una mejor eficacia económica y, por lo tanto, permitirá un mejor desarrollo de la tecnología de control de las poblaciones de *Lobesia botrana* en las vides por confusión sexual.

Para determinar la eficacia económica de una síntesis, se necesita por lo tanto no solamente tener en cuenta el rendimiento global de la síntesis que traduce la economía en términos de materia prima, sino también el número de etapas de síntesis que rige el coste de realización de dicha síntesis. Por etapa de síntesis, la solicitante entiende cualquier operación química que lleva al aislamiento de un intermediario. Cuanto menor sea el número de etapas, más económica será la vía de síntesis.

El examen de las soluciones propuestas en la técnica anterior conduce a los resultados siguientes:

En el documento US nº 3.954.818, los autores describen una síntesis de más de 9 etapas con un rendimiento no precisado y una pureza de la feromona próxima al 99%. Sin embargo, se debe tener en cuenta que este procedimiento es difícil de prever industrialmente debido a los reactivos utilizados (hilo de litio, butil litio, disiamilborano, etc.). El intermediario clave de esta síntesis es el non-4-en-6-inoato de metilo.

En el documento EP 3 845 108, el procedimiento descrito consiste en 8 etapas de síntesis para un rendimiento global del 30%, a partir de la cuarta etapa y una pureza final del 70% solamente. El procedimiento se caracteriza por un intermediario iminofosfonato y la utilización de reactivos inutilizables industrialmente (óxido de mercurio).

En el documento EP 0 241 335, los autores describen un procedimiento en 5 etapas de síntesis con un rendimiento global del 10% aproximadamente. La pureza de la feromona es por lo menos del 75%. El intermediario clave es un 1-halógeno-(E,Z)-7,9-dodecadieno. Este procedimiento costoso necesita unos equipos de hidrogenación a presión. Utiliza también una reacción de Wittig que genera cantidades importantes de óxido de trifenilfosfina costosas de eliminar.

La patente US nº 4.912.253 describe la síntesis de la feromona de la eudemis de la vid mediante un acoplamiento catalizado con cobre entre un magnesio (derivado del cloropentanol) y el acetato de (E,Z)-2,4-heptadienilo. La preparación del derivado acetato es, no obstante, difícil y esta vía de acceso, aunque convergente, sigue siendo costosa.

En el documento FR 2 609 868, los autores se refieren a dos procedimientos de síntesis de un precursor de un análogo de la feromona (el Z-9-dodecen-9-inol) mediante un procedimiento caracterizado por que el intermediario clave es un alcinol protegido por una función tetrahidropiranilo. Los rendimientos son similares a los del documento EP 0 241 335.

En el documento US nº 7.932.410, se describe un método general para formar unos dienos conjugados de cadena larga grasa, y se caracteriza por la utilización de ésteres voluminosos en la posición alfa de un doble enlace, tales como el isobutirato de 1-penten-3-ilo que está acoplado a un reactivo de Grignard a través de una catálisis a base de complejos de cobre. Este método no es aplicable industrialmente a la síntesis de (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato, ya que el isobutirato de 1,3-hept-dien-3-ilo necesario para esta síntesis es muy difícilmente accesible industrialmente.

Las metodologías clásicas de síntesis conocidas en la bibliografía para la síntesis de la feromona de la eudemis de la vid utilizan, por lo tanto, o bien unos intermediarios de tipo acetilénico (acoplamiento mediante acetiluros), o bien unas reacciones de acoplamiento entre aldehído e iluros de fósforo denominadas reacciones de Wittig.

Se han detallado también otras vías más originales.

En Alexakis *et al.* Tetrahedron, vol. 45, nº 2, p. 389, 1989, los autores describen un procedimiento en 8 etapas que explota la reactividad de las funciones epóxido en presencia de derivados de silicio.

En Loreau *et al.* Chemistry and Physics, 110 (2001) p. 57, se describe una vía de síntesis selectiva en 7 etapas. Presenta un coste elevado debido a los catalizadores de paladio que utiliza.

En Krishnam *et al.*, Journal of Agric. & Food chemistry, vol 50, 22, 2002, p. 6366, los autores desarrollan una

síntesis en 5 etapas, pero que comprende el uso de catalizadores inexplorados industrialmente.

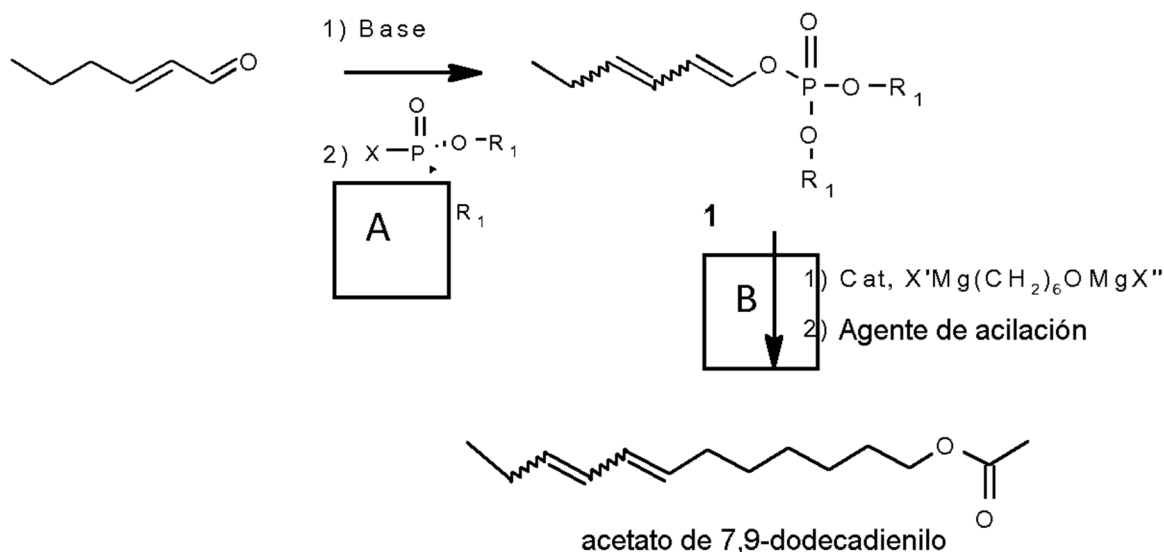
En Franke *et al.* Znaturforsch vol 57 p. 739 (2002), los autores detallan una vía de síntesis, a baja temperatura, que utiliza el bis(trimetilsilil)amido de sodio, que es difícilmente extrapolable.

Todas estas síntesis tienen unos rendimientos bajos y presentan un número de etapas demasiado elevado para ser fácilmente industrializables. En general, las problemáticas de selectividad se ajustan por un post-tratamiento del bruto de reacción mediante unas tecnologías conocidas por el experto en la materia para separar los isómeros geométricos. Se pueden citar, a título de ejemplo, la cromatografía sobre columna de sílice impregnada con sal de plata, o también la captura por reacción de Diels Alder con tetracianoetileno de los compuestos E,E o finalmente la complejación preferida en una matriz de urea de los compuestos E,E. Estas etapas suplementarias son necesarias si las selectividades de los métodos de síntesis son malas.

Este estado de la técnica muestra claramente que reducir el número de etapas de síntesis y maximizar al mismo tiempo la selectividad de la síntesis de (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato permitiría, por un lado, unos ahorros de materias primas por medio de un mejor rendimiento y unos ahorros de los costes de producción que reducen el tiempo necesario para la producción.

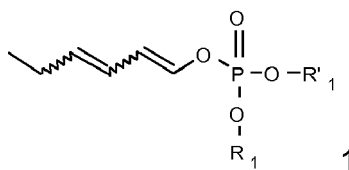
La solicitante ha descubierto, por lo tanto, un nuevo procedimiento en dos etapas de síntesis que permite acceder a (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato con excelentes rendimientos y una selectividad superior al 70%.

Este nuevo procedimiento se caracteriza por que se transforma el 2-hexenal, producto fácilmente accesible, según una primera etapa A, en intermediario 1, nuevo, que es transformado a su vez a continuación en (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato bruto, a través de una segunda etapa B, según el esquema global de síntesis siguiente:



y por que eventualmente, se purifica el (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato mediante unos métodos conocidos por el experto en la materia.

Así, la presente invención tiene como objetivo un compuesto de fórmula general 1

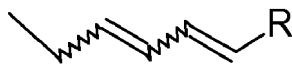


en la que R1 y R'1, idénticos o diferentes, designan un grupo alquilo o arilo.

En un modo de realización particular, la invención tiene como objetivo un compuesto 1 en el que el grupo alquilo se selecciona de entre los alquilos de C1-C6, lineales o ramificados y el grupo arilo se selecciona de entre fenilo,

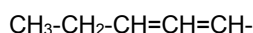
bencilo, mesitilo, o tolilo. El grupo alquilo de C1-C6 lineal o ramificado se puede seleccionar de entre metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo o hexilo.

La invención se refiere también a la utilización de un compuesto 1 según la invención para la síntesis de compuestos que comprenden una unidad diénica conjugada de tipo:



en la que R representa el radical del compuesto sobre el cual se injerta la unidad diénica conjugada. El radical R del compuesto sobre el cual se injerta la unidad diénica conjugada puede ser de naturaleza variada, hidrocarbonada o carbonada por ejemplo, y de manera general cualquier radical o unidad sobre el cual se desea injertar la unidad diénica anterior en cuestión.

De manera preferida, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto 1 según la presente invención para la síntesis de feromonas que comprenden por lo menos un radical conjugado de fórmula:



Según un modo de realización particular, la invención se refiere a la utilización de un compuesto 1 según la invención como intermediario para la síntesis del (E,Z)-7,9-dodecenil acetato.

Así, un objeto de la presente invención, a saber la etapa A considerada anteriormente, se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto 1 que comprende:

- proporcionar el 2-hexenal en un disolvente apropiado S1,
- añadir una base fuerte poco nucleófila a una temperatura T1 comprendida entre -78°C y 25°C con el fin de formar el enolato,
- añadir, a una temperatura T2, idéntica o diferente de T1, comprendida entre -78°C y 25°C, un halogenofosfato de fórmula



en la que X es un halógeno y R1 y R'1 designan unos grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre un alquilo de C1-C6 lineal o ramificado, un arilo tal como fenilo, bencilo, mesitilo o tolilo,

- recuperar el compuesto 1 después del lavado y del secado de la fase orgánica.

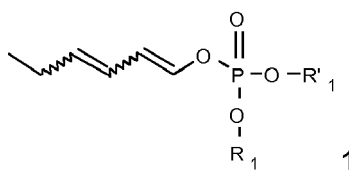
El procedimiento de preparación del compuesto 1 según la invención se describe más precisamente mediante el protocolo siguiente:

- a) se prepara, en un reactor bajo agitación, un equivalente de 2-hexenal diluido en de 2 a 60 volúmenes de disolvente o de una mezcla de disolventes S1. La temperatura del medio de reacción se lleva a una temperatura T1 comprendida entre -78°C y 25°C, se añade después de 1 a 2 equivalentes de una base fuerte poco nucleófila como un alcoholato voluminoso, un amiduro voluminoso, una amidina.
- b) se añade después al medio de reacción, a una temperatura T2 comprendida entre -78°C y 25°C, eventualmente idéntica a T1, el halogenofosfato de alquilo o de arilo de fórmula general:



en la que R1, R'1, idénticos o diferentes, son unos grupos alquilo de C1-C6 lineales o ramificados o arilos, y X un átomo de halógeno, preferentemente el cloro. El halogenofosfato se añade a razón de 1 a 2 equivalentes con respecto al 2-hexenal. El grupo alquilo de C1-C6, lineal o ramificado, se puede seleccionar de entre metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo. El grupo arilo se selecciona de entre fenilo, bencilo, mesitilo, o tolilo

Se mantiene bajo agitación a la temperatura T2, el tiempo en el que se forme el compuesto 1.



Este producto es en realidad una mezcla de los isómeros geométricos (E,E), (E,Z), (Z,E) y (Z,Z), cuya relación de los isómeros determina la del conjunto del procedimiento.

En un modo de realización preferido, el procedimiento de síntesis del compuesto 1 según la invención se caracteriza por que el disolvente S1 se selecciona de entre el grupo constituido por el tetrahidrofurano (THF), el tetrahidrofurano de metilo (MeTHF), la tetrametiletilendiamina (TMEDA), el tetrahidropirano, el dimetoxietano (DME), el dietiléter, el metil-terciobutiléter (MTBE), unos disolventes nitrogenados muy polares como la dimetilformamida (DMF), la N-metilpirrolidinona (NMP), la N,N'-Dimetilpropileno urea (DMPU), el metilciclohexano (MeCy), los alcanos de menos de 8 átomos de carbono, los disolventes aromáticos tales como el tolueno así como sus mezclas. Las mezclas que convienen son THF/NMP, THF/DMF, THF/DMPU, THF/TMEDA, MTBE/NMP, MeCy/NMP, por ejemplo.

Según una variante particular de la invención, el procedimiento de síntesis del compuesto 1 descrito en la presente memoria se caracteriza por que las temperaturas T1 y T2, idénticas o diferentes, están comprendidas entre -40°C y 15°C.

De manera más particular aún, el procedimiento de síntesis del compuesto 1 según la invención se caracteriza por que las temperaturas T1 y T2, idénticas o diferentes, están comprendidas entre -20°C y 0°C.

El procedimiento de síntesis del compuesto 1 según la presente invención se caracteriza por que la base fuerte poco nucleófila se selecciona de entre el grupo constituido por el terbutanolato de potasio o de sodio, el diisopropilamiduro de sodio o de potasio, el hexametilidisilazano de sodio o de potasio, el 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), o el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

El tratamiento acuoso de la solución orgánica sirve para eliminar algunos disolventes contenidos en S1 antes del acoplamiento metálico realizado a continuación, así como las sales formadas por esta etapa y el exceso de reactivos.

La solución obtenida es, por lo tanto, una solución del compuesto 1 en un disolvente o una mezcla de disolventes S2. La fase orgánica se seca para ser utilizada directamente después según la etapa B mencionada anteriormente o evaporada bajo presión reducida para aislar el intermediario 1.

Asimismo, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato que representa la etapa B indicada anteriormente, que comprende las etapas siguientes:

- proporcionar un producto 1 en un disolvente S2,
- añadir un sistema catalítico que contiene por lo menos un átomo de hierro con grado de oxidación III,
- añadir, a una temperatura T3, comprendida entre -20° y 60°C, el compuesto de fórmula general X'Mg-(CH₂)₆-OMgX" en la que X' y X", idénticos o diferentes, designan un átomo de halógeno,
- añadir un agente de acetilación,
- recuperar el (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato después del lavado y de la evaporación de los disolventes orgánicos.

En un modo de realización particular, el procedimiento de preparación del (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato se caracteriza por que el disolvente S2 se selecciona de entre el grupo constituido por THF, MeTHF, MeCy, dietiléter, metil-terciobutiléter (MTBE), 1,2-dimetoxietano y sus mezclas.

Preferentemente, S2 es una mezcla de éteres o de alcanos y de manera aún más preferida, S2 se selecciona de entre el grupo constituido por THF, MeCy, MTBE y MeTHF.

En un modo preferido de realización, el procedimiento de preparación del 7,9-dodecadienil-1-acetato según la presente invención se caracteriza por que la temperatura T3 está comprendida entre 0°C y 60°C, particularmente entre 0°C y 30°C.

El procedimiento de preparación del (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato según la presente invención se caracteriza

por que el sistema catalítico Cat se selecciona de entre el grupo constituido por los trihalogenuros de hierro, el triacetato de hierro, el triacetilacetato de hierro, el nitrato de hierro (III), el fosfato de hierro (III) eventualmente en presencia de aglutinantes seleccionados de entre los aglutinantes fosforados o nitrogenados.

- 5 En un modo de realización particular del procedimiento según la presente invención, el agente de acetilación se selecciona de entre el grupo constituido por los halogenuros de acetoilo, el anhídrido acético y el acetato de alquilo.

10 El procedimiento de preparación del (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato según la presente invención, a saber la etapa B tal como se ha indicado anteriormente, se detalla después más precisamente.

- 15 a) la solución del compuesto 1 en S2 se pone en presencia de 0,5% mol a 2% mol de un sistema catalítico Cat que contiene un átomo de hierro con grado de oxidación III. La mezcla se mantiene bajo agitación, a una temperatura T3 comprendida entre -20°C y 60°C, particularmente entre -5°C y 25°C. Se añade después una solución de disolvente S3 que contiene el compuesto de fórmula general $X'Mg-(CH_2)_6-OMgX''$ en la que X' y X'', idénticos o diferentes, designan un átomo de halógeno, particularmente un átomo de cloro Cl o de bromo Br, a razón de 0,95 a 1,5 equivalente con respecto al hexenal. La reacción conduce a una solución de (E,Z)-7,9-dodecadienolato.

- 20 b) se añade después un reactivo de acetilación, tal como los halogenuros de acetoilo, el anhídrido acético o un acetato de alquilo a razón de 1,5 a 5 equivalentes.

- 25 c) el medio de reacción se lava después con una solución acuosa ácida a un pH comprendido entre 2 y 6 y después con una solución a pH comprendido entre 7 y 9. La fase orgánica se recupera y después se concentra al vacío para recuperar el (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato bruto.

En función de la pureza requerida, se puede purificar el (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato. La purificación del producto se realiza por una destilación al vacío.

- 30 En un modo de realización particular, el disolvente S3 del compuesto de fórmula general $X'Mg-(CH_2)_6-OMgX''$ se puede seleccionar de entre el grupo constituido por THF, MeTHF y sus mezclas.

- 35 Es posible promover más la purificación utilizando un método de la técnica para reducir la importancia del isómero (E,E). Por ejemplo, utilizando la complejación preferencial de este isómero en una matriz de urea (véase Leadbetter *et al.* Journal of Chemical Ecology, Vol. 5, nº 1, 1979 p. 101) o por reacción preferencial con el etileno de tetraciano.

- 40 En una variante del procedimiento, es posible proceder al encadenamiento de la etapa A y de la etapa B sin aislar el intermediario 1, lo cual reduce aún más los costes de realización del procedimiento.

- La presente invención se refiere así a un procedimiento de preparación del 7,9-dodecadienil-1-acetato, en particular el (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato, a partir de 2-hexenal por la sucesión de las etapas A y B.

- 45 Con este procedimiento, la solicitante obtiene unos rendimientos y unos tiempos de ciclos de producción mucho mejores que todo lo conocido por el experto en la materia.

- 50 Las transferencias de magnesio catalizadas por unos metales sobre enoles fosfato utilizadas en la etapa B del procedimiento se describen en la bibliografía (véase Cahiez *et al.* dans J. Org. Chem. 2008, 73, 6871 y Org. Lett., Vol. 10, nº 12, 2008, 2389).

- Por otro lado, parece que el compuesto 1 es un compuesto químico nuevo fácilmente accesible a partir del 2-hexenal que permite acceder al componente principal de la feromona de la eudemis de la vid en una sola etapa.

- 55 La lectura de los trabajos de Cahiez muestra además que estas reacciones son muy selectivas cuando el aldehído inicial es el 2-butenal o el 2-pentenal, pero que esta selectividad se pierde para un número de átomos de carbono más elevado que 5. Por lo tanto, no era evidente que un aldehído con 6 átomos de carbono condujera a un intermediario de tipo 1 con buenas selectividades (>80%).

- 60 Al igual que el nuevo compuesto 1 permite acceder al (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato, también permite acceder a derivados diénicos de fórmula general:



- 65 en la que R representa el radical del compuesto sobre el cual se injerta la unidad diénica conjugada, por ejemplo un radical hidrocarbonado, carbonado o cualquier otro radical o unidad sobre el cual se podrá desear el injerto de

dicha unidad diénica conjugada.

Ejemplos

5 Las materias primas y disolventes son las materias primas encontradas comercialmente en Sigma Aldrich.

El método analítico consiste en un análisis por cromatografía en fase gaseosa (GC) sobre un aparato HP 5890 Series II equipado con un detector FID. La columna cromatográfica es una columna Innnowax 30 m, 0,25 mm, 0,25 µm, siendo el gas vector el helio.

10 El horno sigue el perfil de temperatura siguiente: T0=150°C, tiempo inicial 10 min. gradiente 20°/min; temperatura final: 200°C. Duración 7 minutos.

El inyector está a 250°C, el detector a 300°C.

15 El volumen inyectado es de 1 µl. La concentración de la muestra es de 4 g/l en el acetato de etilo (AcOEt).

Las reacciones se realizan en un reactor de 2l de vaso de doble envoltura provisto de un sistema de enfriamiento a baja temperatura y las destilaciones se efectúan mediante una columna de vidrio de 10 platos teóricos.

20 Ejemplo 1: Preparación del intermediario clave 1 con R1 y R'1=etilo

Se preparan en el reactor provisto de una agitación, 50 g (0,51 moles) de 2-hexenal diluido en 10 volúmenes de una mezcla 3-2 de THF y de NMP (S1), la temperatura del medio de reacción desciende hasta una temperatura T1 de -15°C, se añaden después 69 g (0,61 moles) de ter-butanolato de potasio. Al cabo de una hora, se añaden al medio de reacción, a la temperatura T2, siempre de -15°C, 97 g (0,56 moles) de clorofosfato de dietilo. La reacción se agita durante 1 hora y después el producto formado es aislado por lavado con una solución de sosa que permite obtener 500 g de una solución de enolfosfato en THF. La solución se seca sobre MgSO4 hasta un contenido en agua residual inferior al 0,1%, el contenido de enolfosfato se evalúa por cromatografía gaseosa.

30 Esta solución se podrá utilizar tal cual en los ejemplos siguientes.

El aislamiento del compuesto 1 se realiza por evaporación al vacío parcial de los disolventes. Se recuperan 105 g de dietil-hexa-1,3-dien-1-il fosfato en forma de una mezcla de 2 isómeros en la relación siguiente:

35 Z,Z-dietil-hexa-1,3-dien-1-il fosfato: <1%
Z,E-dietil-hexa-1,3-dien-1-il fosfato: <1%
E,Z-dietil-hexa-1,3-dien-1-il fosfato: 72%
E,E-dietil-hexa-1,3-dien-1-il fosfato: 27%

40 Caracterización:

Tiempo de retención por cromatografía en fase gaseosa: Z,Z-dietil-hexa-1,3-dien-1-il fosfato: 13,96 mn; Z,E-dietil-hexa-1,3-dien-1-il fosfato: 14,27 mn; E,Z-dietil-hexa-1,3-dien-1-il fosfato: 14,43 mn; E,E-dietil-hexa-1,3-dien-1-il fosfato: 15,27 mn.

45 RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃): 6,65 (1H, doblete de doblete, CH); 6,26 (1H, triplete, CH); 5,79 (1H, triplete, CH); 5,4 (1H, doblete de tripletes), 4,15 (4H, triplete, OCH₂), 2,11 (2H, sólido, CH₃CH₂), 1,33 (6H, triplete, CH₃CH₂O), 0,97 (3H, triplete, CH₃CH₂CH).

50 Ejemplo 2: síntesis del (E,Z) 7,9-dodecadienil-1-acetato

Se añade a la solución intermedia del ejemplo 1, 1,8 g (5,1 mmoles) de tri(acetilacetato) de hierro, después se vierten lentamente en el reactor 0,61 moles de BrMg-(CH₂)₆-OMgBr en solución a 1,6 mol/l en el MeTHF. Durante esta adición, se mantiene el medio de reacción a la temperatura T3 de 25°C. Después de dos horas, se añaden 260 g de anhídrido acético en el medio de reacción, que se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente, hasta la conversión total del alcoholato formado durante el acoplamiento con hierro.

El medio de reacción se lava después con una solución de ácido clorhídrico 0,01 molar, después con una solución de carbonato de sodio a un pH de 8. La fase orgánica se recupera y después se concentra al vacío para recuperar el 7,9-dodecadienil-1-acetato bruto (88 g evaluado al 90% de pureza química y en una relación de los isómeros E,Z,Z del 76%). Es decir un rendimiento bruto del 69% con respecto al hexenal.

60 El producto bruto se destila al vacío forzado para conducir a 75 g de 7,9-dodecadienil-1-acetato con un 98% de pureza química y un contenido de isómero E,Z del 76%. Es decir un rendimiento del 66% con respecto al hexenal.

65

Enriquecimiento en isómero E,Z:

Los 75 g obtenidos se mezclan con 130 g de urea en 800 ml de metanol. La mezcla se deja en reposo durante 3 horas. La suspensión se filtra y el residuo se lava, dos veces, con 100 ml de dietiléter. Las fracciones de lavados se unen con el filtrado y después se evaporan bajo presión reducida hasta la evaporación completa de los disolventes. Se obtienen 61 g de 7,9-dodecadienil-1-acetato de una pureza química del 98% y con un contenido del 90% de isómero E,Z.

Ejemplos 3 a 20:

En todos los ejemplos siguientes, se utiliza el protocolo experimental de los ejemplos 1 y 2 haciendo variar los parámetros siguientes:

- S1: disolvente de dilución del hexenal.
- S2: disolvente de dilución dietil-hexa-1,3-dien-1-il-fosfato.
- S3: disolvente de dilución del compuesto de magnesio
- X': halogenuro del compuesto $X'Mg-(CH_2)_6-OMgX'$
- T1: temperatura de desprotonación del hexenal
- T2: temperatura de síntesis del dietil-hexa-1,3-dien-1-il-fosfato
- T3: temperatura del acoplamiento organomagnésico
- N1 = número de moles de terbutanolato de potasio/número de moles de hexenal
- N2 = número de moles de clorofosfato de dietil/número de moles de hexenal
- N3 = número de moles de magnesio/número de moles de hexenal

Los parámetros que varían en los ejemplos se resumen en la tabla 1

Ejemplo	S1*	S2	S3	X'	T1	T2	T3	N2 (mol)	N4 (mol)	N4 (mol)
3	THF/NMP (17/12)	THF	THF	Br	-78	-78	0	1,2	1,1	1,2
4	THF/NMP (36/12)	THF	MeTHF	Br	-70	-78	0	1,2	1,2	1,2
5	THF/NMP (36/17)	THF	MeTHF	Br	-55	-78	0	1,1	1,1	1,2
6	THF/DMPU (36/17)	THF	MeTHF	Br	-35	-78	0	1,2	1,1	1,2
7	THF/NMP (36/17)	THF	MeTHF	Br	-25	0	25	1,2	1,1	1,2
8	THF/NMP (36/17)	THF	MeTHF	Br	-15	0	0	1,2	1,1	1,2
9	THF/NMP (36/17)	THF	MeTHF	Br	-15	-15	0	1,2	1,1	1,2
10	THF/DMPU (36/17)	THF	MeTHF	Br	-15	-15	0	1,2	1,1	1,2
11	THF/TMEDA (36/17)	THF	MeTHF	Br	-15	-15	0	1,2	1,1	1,2
12	THF/NMP (36/17)	THF	MeTHF	Br	-15	-10	0	1,2	1,1	1,2
13	THF/NMP (36/17)	THF	MeTHF	Br	-15	0	0	1,2	1,1	1,2
14	MTBE/NMP (36/17)	MTBE	MeTHF	Br	-15	-15	25	1,2	1,1	1,2
15	MeCy/NMP (36/17)	MeCy	MeTHF	Br	-15	-15	0	1,2	1,1	1,2
16	MeCy/NMP (10/2)	MeCy	MeTHF	Br	-15	-15	25	1,2	1,1	1,2
17	THF/DMF (36/12)	THF	MeTHF	Br	-15	-15	25	1,2	1,1	1,2
18	DMF/NMP (14/2)	THF	MeTHF	Br	-15	-15	30	1,2	1,1	1,2
19	DMF/NMP (14/2)	THF	THF	Br	-15	-15	25	1,2	1,1	1,2
20	DMPU/NMP (14/2)	THF	THF	Br	-10	-10	20	1,2	1,1	1,2
21	DMPU/NMP (2/2)	THF	THF	Br	-10	-10	25	1,2	1,1	1,2
22	NMP 5V	THF	THF		-5	-5	25	1,2	1,1	1,2
23	NMP 5V	THF	THF		-5	0	25	1,2	1,1	1,2

* se indica la mezcla de disolvente: las cifras entre paréntesis designan los volúmenes respectivos de los componentes del disolvente con respecto al hexenal.

El rendimiento bruto (Rb) de cada ejemplo traduce el rendimiento molar bruto antes de la destilación.

La relación $Rb_{(E,Z)}$ designa la proporción del isómero E,Z con respecto al isómero E,E.

Los datos Rd y $Rd_{(E,Z)}$ designan respectivamente el rendimiento molar, la proporción del isómero E,Z con respecto al isómero E,E después de la etapa de purificación.

Estos resultados para cada ejemplo se resumen en la tabla 2:

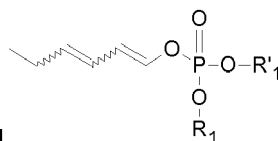
ES 2 699 151 T3

Ejemplo	Rb (%)	Rb _(E,Z) (%)	Rd (%)	Rd _(E,Z) (%)
3	63	80	61	85
4	62	80	60	85
5	59	79	50	86
6	61	74	51	86
7	59	77	51	82
8	61	74	52	81
9	59	74	49	81
10	49	57	**	**
11	42	66	**	**
12	59	74	24	91
13	44	63	**	**
14	51	74	**	**
15	62	74	49	81
16	44	65	**	**
17	65	74	52	80
18	14	72	**	**
19	14	72	**	**
20	38	66	**	**
21	38	66	**	**
22	25	57	**	**
23	25	57	**	**

** los experimentos no se purificaron

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general 1



en la que R1 y R'1, idénticos o diferentes, designan un grupo alquilo o arilo.

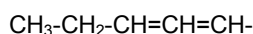
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el grupo alquilo se selecciona de entre los alquilos de C1-C6, lineales o ramificados, el grupo arilo se selecciona de entre fenilo, bencilo, mesitilo, o toliolo.

3. Utilización de un compuesto 1 según una de las reivindicaciones 1 a 2, para la síntesis de compuesto diénico de fórmula general:



en la que R representa el radical del compuesto sobre el cual está injertada la unidad diénica conjugada.

4. Utilización de un compuesto 1 según una de las reivindicaciones 1 a 2, para la síntesis de feromonas que comprende por lo menos un radical conjugado de fórmula:



5. Utilización de un compuesto 1 según una de las reivindicaciones 1 a 2, como intermediario para la síntesis de (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato.

6. Procedimiento de preparación de un compuesto 1 que comprende las etapas siguientes:

- proporcionar el 2-hexenal en un disolvente apropiado S1,
- añadir una base fuerte poco nucleófila a una temperatura T1 comprendida entre -78°C y 25°C con el fin de formar el enolato,
- añadir, a una temperatura T2, idéntica o diferente de T1, comprendida entre -78°C y 25°C un halogenofosfato de fórmula:



en la que X es un halógeno y R1 y R'1 designan unos grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre un alquilo de C1-C6 lineal o ramificado, un arilo tal como fenilo, bencilo, mesitilo o toliolo,

- recuperar el compuesto 1 después del lavado y del secado de la fase orgánica.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por que el disolvente S1 se selecciona de entre el grupo constituido por el tetrahidrofurano (THF), el tetrahidrofurano de metilo (MeTHF), la tetrametiletilendiamina (TMEDA) el tetrahidropirano, el dimetoxietano (DME), el dietiléter, el metil-terciobutiléter, unos disolventes nitrogenados muy polares como la dimetilformamida (DMF), la N-metilpirrolidinona (NMP), la N,N'-Dimetil propilen urea (DMPU), el metilciclohexano (MeCy), los alcanos de menos de 8 átomos de carbono, los disolventes aromáticos tales como el tolueno, así como sus mezclas.

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 6 o 7, caracterizado por que las temperaturas T1 y T2, idénticas o diferentes, están comprendidas entre -40°C y 15°C.

9. Procedimiento según las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado por que las temperaturas T1 y T2, idénticas o diferentes, están comprendidas entre -20°C y 0°C.

10. Procedimiento según las reivindicaciones 6 a 9, caracterizado por que la base fuerte poco nucleófila se selecciona de entre el grupo constituido por el terbutanolato de sodio o de potasio, el diisopropilamido de sodio o de potasio, el hexametildisilazano de sodio o de potasio, el 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), o el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

11. Procedimiento de preparación del (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato, que comprende las etapas siguientes:

- proporcionar un producto 1 en un disolvente S2,
- añadir un sistema catalítico que contiene por lo menos un átomo de hierro con grado de oxidación III,
- añadir, a una temperatura T3 comprendida entre -20° y 60°C, el compuesto de fórmula general $X'Mg-(CH_2)_6-OMgX''$ en la que X' y X'', idénticos o diferentes, designan un halógeno,
- añadir un agente de acetilación,
- recuperar el (E,Z)-7,9-dodecadienil-1-acetato después del lavado y de la evaporación de los disolventes orgánicos.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado por que el disolvente S2 se selecciona de entre el grupo constituido por el THF, el MeTHF, el metilciclohexano (MeCy), el dietiléter, el metil terbutiléter, el 1,2-dimetoxietano y sus mezclas.

13. Procedimiento según las reivindicaciones 11 y 12 caracterizado por que la temperatura T3 está comprendida entre 0°C y 60°C.

14. Procedimiento según las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado por que el sistema catalítico Cat se selecciona de entre el grupo constituido por los trihalogenuros de hierro, el triacetato de hierro, el triacetilacetato de hierro, el nitrato de hierro (III), el fosfato de hierro (III), eventualmente en presencia de aglutinante seleccionado de entre los aglutinantes fosforados o nitrogenados.

15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado por que X' y X'', idénticos o diferentes, designan un halógeno seleccionado de entre el cloro o el bromo, y el agente de acetilación se selecciona de entre los halogenuros de acetoilo, el anhídrido acético y el acetato de alquilo.