

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 848**

51 Int. Cl.:

C07C 67/343 (2006.01)

C07C 253/30 (2006.01)

C01B 21/092 (2006.01)

C07C 69/63 (2006.01)

C07C 255/21 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2013 PCT/GB2013/051926**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14013261**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2013 E 13740349 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 2874992**

54 Título: **Proceso para reacciones de condensación cruzadas de Claisen promovidas por amida de litio en amoníaco líquido**

30 Prioridad:

18.07.2012 GB 201212777

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

09.02.2021

73 Titular/es:

**BAKHU LIMITED (100.0%)
10 Gainsborough Road
Southport PR8 2EY, GB**

72 Inventor/es:

**LEECE, COLIN y
PROCTOR, LEE DAVID**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 804 848 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para reacciones de condensación cruzadas de Claisen promovidas por amida de litio en amoníaco líquido

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un método para realizar una reacción de condensación cruzada de Claisen mediante el uso de amida de litio en amoníaco líquido. Más específicamente, la presente invención se refiere al uso de amida de litio en amoníaco líquido en una reacción de condensación cruzada de Claisen que implica TBA y HN o ECHB.

Antecedentes

10 Las reacciones de condensación cruzadas de Claisen se conocen comúnmente en la técnica como reacciones que ocurren entre dos ésteres o entre un éster y otro compuesto de carbonilo en presencia de una base fuerte para producir un enolato de al menos un éster, lo que resulta en la producción de un β -cetoéster o una β -dicetona.

Las reacciones de condensación cruzadas de Claisen se pueden usar para producir productos útiles, como BHA o ATS-8 mediante la reacción del acetato de terc-butilo (TBA) con (S)-4-cloro-3-hidroxi-butanoato de etilo (ECHB) o (R) etil-4-ciano-3-hidroxi-butirato (HN).

15 Sin embargo, las reacciones de condensación cruzadas de Claisen pueden dar como resultado un total de cuatro productos de cetoéster diferentes si los dos ésteres utilizados en la reacción son enolizables. Esto reduce la utilidad sintética de la reacción y, en consecuencia, las reacciones de condensación cruzadas de Claisen se reservan clásicamente para reacciones en las que solo uno de los sustratos de éster contiene átomos de hidrógeno enolizables, porque en este caso solo se pueden formar dos de los cuatro productos de cetoéster.

20 Las amidas de litio fuertes, impedidas y no nucleófilas, como la diisopropilamida de litio (LDA) y la hexametildisilazida de litio (LHMDS), se usan generalmente como base para producir el enolato requerido para la reacción de condensación cruzada de Claisen. Estas bases se eligen porque son bases fuertes (pKa 26-36) que rápidamente desprotonan el éster del sustrato (en este caso, TBA) para formar cuantitativamente el enolato de litio. Además, las bases impedidas contienen grupos alquilo o sililalquilo voluminosos, que se consideran importantes para evitar que la base reaccione y produzca subproductos no deseados, como las amidas homologadas.

25 Por ejemplo, el documento EP-A-0643689 divulga el tratamiento de acetato de butilo terciario con una base fuerte, como diisopropilamida de litio, para producir un producto para uso en una reacción de condensación cruzada de Claisen.

30 Además, el documento US 6,340,767 divulga el uso de una base de amida de litio de fórmula (III) en una reacción de condensación cruzada de Claisen, donde los grupos R de fórmula (III) son grupos alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, grupos arilo de 6 a 12 átomos de carbono, grupos aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono y/o grupos sililo.



35 Sin embargo, el uso de estas bases no nucleófilas impedidas tiene varias desventajas. Primero, normalmente se preparan a partir de las aminas correspondientes mediante intercambio de metales. Por ejemplo, la LDA se prepara antes de su uso mediante reacción de diisopropilamina con bases de alquil-litio altamente pirofóricas, como n-butil litio o n-hexil litio. La LHMDS se puede preparar antes de su uso mediante reacción de hexametildisilazano con amida de litio en condiciones de reflujo en disolventes etéreos. El uso de n-butil o n-hexil litio también requiere solventes potencialmente no deseados, como el hexano. Además, el n-butil litio genera butano gaseoso como subproducto, lo que tiene implicancias ambientales.

40 Adicionalmente, cuando la reacción se apaga, por ejemplo, con ácido clorhídrico acuoso, la diisopropilamina se convierte en su sal de hidrócloruro y el hexametildisilazano se hidroliza a Esto hace que la recuperación de bases sea muy difícil y costosa hasta tal punto que en la práctica normal las bases no se recuperan. Ello hace que la recuperación de bases sea muy difícil y costosa, a tal extremo que, normalmente, en la práctica no se recuperan las bases. Esto da como resultado mayores cargas de residuos y costos de procesamiento.

45 El uso de la amida de litio como base fue promovido por primera vez por Charles Hauser en las décadas de 1950 y 1960. En J. Am. Chem Soc. 1953, 75, 1068-1072, Hauser describe el uso de amida de litio en amoníaco líquido para producir enolato de TBA de litio y su uso en la condensación de Aldol con una variedad de sustratos de cetona y aldehído. En J. Org. Chem. 1960, 25, 503-507, Hauser amplía el alcance de su trabajo original para incluir la reacción del enolato de litio del acetato de etilo con una variedad de sustratos de cetona y aldehído.

5 El documento US 6,903,225 divulga las dificultades para prevenir la reacción de condensación de Claisen a fin de mejorar el rendimiento del producto más útil de la reacción de condensación cruzada de Claisen. La etapa 1 descrita en el documento US 6,903,225 consiste en hacer reaccionar una estructura que contiene enolato de acetato de terc-butilo con una estructura que contiene ECHB. La amida de litio se divulga entre una lista más larga de bases más impedidas. Sin embargo, se divulgan bases preferidas que tienen la fórmula (X), que es más impedida que la amida de litio y todos los ejemplos usan diisopropilamida de litio.



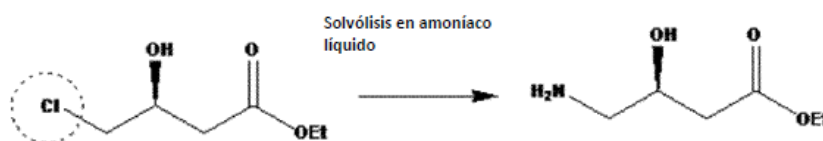
10 El documento WO2011/048425 divulga la amida de litio como base para usar en una reacción de condensación cruzada de Claisen entre una estructura que contiene enolato de acetato de terc-butilo y una estructura que contiene tanto ECHB como HN, como parte de una lista más larga que incluye más bases impedidas. El proceso descrito es un proceso continuo con tiempos de reacción de menos de cinco minutos.

15 Sin embargo, se ha encontrado que la amida de litio sola no funciona bien como base en las reacciones divulgadas en estos documentos de la técnica anterior, posiblemente debido a su baja solubilidad. Esto se demuestra en el ejemplo comparativo A del documento WO2005/080265 (EP1716078), que intenta la reacción de la amida de litio con TBA a -40°C y 20°C en ausencia de amoníaco líquido. En ambos casos, no se observó ninguna reacción. El documento WO2005/080265 (EP1716078) divulga el uso de amida de litio en amoníaco líquido para una reacción de condensación de éster de Claisen.

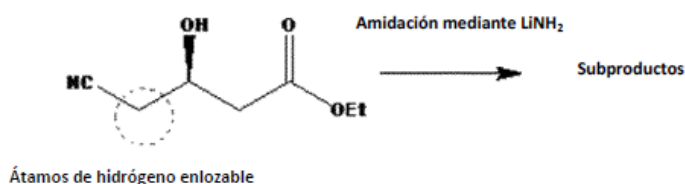
20 Sin embargo, no se pensó que la amida de litio en amoníaco líquido fuera adecuada para su uso en reacciones de condensación cruzadas de Claisen, especialmente aquellas en las que uno o más de los ésteres contienen un grupo hidroxilo. Se pensaba que la amida de litio en amoníaco líquido inicialmente desprotonaba el grupo alcohol para formar un alcóxido de litio. El metal de litio de este alcóxido está idealmente situado para coordinarse con un grupo de éster vecino y esta coordinación mejora la reactividad del éster hacia el desplazamiento nucleofílico.

25 Si se mejora la reactividad del éster hacia el ataque nucleofilo, se esperaría que cualquier otro nucleófilo presente compita con el desplazamiento nucleofílico deseado por el enolato, lo que da como resultado impurezas de amida. Es por esta razón que la mayoría de los procesos de la técnica anterior para la reacción de condensación cruzada de Claisen entre HN o ECHB y TBA utilizan bases no nucleofílicas impedidas, como LHMDs y LDA.

30 También se evitó específicamente el uso de amida de litio en amoníaco líquido como sistema reactivo para llevar a cabo las reacciones de condensación de Claisen con HN o ECHB (como se indicó anteriormente) ya que se pensaba que estos sustratos reaccionaban con el amoníaco líquido o la amida de litio de manera no deseada. Por ejemplo, ECHB es un cloruro de alquilo alifático y se sabe que dichos compuestos experimentan solvólisis con amoníaco líquido de conformidad con una cinética de pseudo primer orden con semividas típicas de 10-12 minutos (véase Penju Ji et al., Liquid Ammonia as Dipolar Aprotic Solvent for Aliphatic Nucleophilic Substitution Reactions, J. Org. Chem. Vol. 76, No. 5, 2011, pp1425-1435), como se muestra a continuación.



40 De manera similar, el sustrato HN contiene un grupo nitrilo que es reactivo y hace que los alfa-hidrógenos vecinos sean ácidos y enolizables, como se muestra a continuación.



Por lo tanto, la presente invención se refiere a un método novedoso para realizar una reacción de condensación cruzada de Claisen, que supera las desventajas de las reacciones de condensación cruzadas de Claisen de la técnica

anterior, mediante el uso de amida de litio en amoníaco líquido.

Compendio de la invención

Como se analizó anteriormente, se sabía previamente que el uso de amida de litio como base en reacciones de condensación cruzadas de Claisen no daba como resultado los productos deseados. Sin embargo, los inventores encontraron sorprendentemente que el uso de amida de litio en amoníaco líquido daba como resultado los productos deseados y también superaba las desventajas de los procesos de la técnica anterior.

La amida de litio se clasifica como una base de amida nucleofílica y sin impedimentos. Como tal, es fundamentalmente diferente de las bases preferidas usadas en la técnica anterior. El uso de amida de litio en amoníaco líquido proporciona productos limpios con un rendimiento sorprendentemente alto. No se ha observado evidencia de sustitución competitiva o formación de amida como resultado de reacciones no deseadas con amida de litio.

Esto puede demostrarse al comparar los rendimientos molares resultantes del método de la presente invención con los de la técnica anterior. Por ejemplo, el ejemplo 8 del documento US6340767 divulga un rendimiento más alto del 57%, mientras que el documento WO2011/048425 divulga un rendimiento más alto del 72%. Por el contrario, el rendimiento más alto obtenido con el método de la presente invención fue del 92%. Este rendimiento mejorado sugiere que el proceso de la presente invención aumenta la selectividad de la reacción de condensación cruzada de Claisen deseada sobre las reacciones secundarias no deseadas potencialmente competidoras.

El uso de bases fuertes, impedidas, no nucleofílicas se puede evitar por completo mediante el uso de una amida de litio en amoníaco líquido. Por lo tanto, esto supera las desventajas de usar estas bases, como los problemas de hacerlas a partir de las aminas correspondientes mediante intercambio de metales y la mayor dificultad y costo de la recuperación de bases.

Además, sorprendentemente se ha descubierto que la propia amida de litio es mejor para uso en la reacción de condensación cruzada de Claisen que las bases más convencionales, como LHMDs, ya que se forman menos productos de reacción no deseados.

Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de amida de litio en amoníaco líquido como base para producir un enolato a partir de al menos un material de partida de éster en una reacción de condensación cruzada de Claisen, donde al menos un material de partida de éster es un β -hidroxi éster. El uso es particularmente beneficioso cuando ambos materiales de partida de éster para la reacción de condensación cruzada de Claisen son enolizables. Se cree que el uso de amida de litio en amoníaco líquido ayuda a minimizar el producto de reacción de condensación de Claisen.

Sin desear limitarse a la teoría, se cree que la amida de litio en amoníaco líquido reacciona con el grupo alcohol en el β -hidroxi éster para formar un alcóxido de litio. El metal de litio de este alcóxido coordina el grupo éster vecino y esta coordinación inhibe la enolización. Esto significa que el β -hidroxi éster no forma un enolato y, de este modo, se evitan dos de las cuatro posibles reacciones en una reacción de condensación cruzada de Claisen donde ambos ésteres son enolizables. Por lo tanto, el uso de amida de litio en amoníaco líquido permite que las reacciones de condensación cruzadas de Claisen sean comercialmente viables, ya que no se producirán dos de los productos no deseados.

En una realización de la presente invención, la amida de litio en amoníaco líquido se produce *in situ*. Esto puede hacerse mediante la reacción del litio metálico con amoníaco líquido y un agente de transferencia de electrones. Los agentes de transferencia de electrones son preferiblemente dienos conjugados, como estireno o isopreno. Sin embargo, se puede usar cualquier otro agente de transferencia de electrones adecuado conocido por el entendido en la técnica anterior, como metales de transición o sales estos (por ejemplo, nitrato de cobalto o hierro (III)). La amida de litio producida es escasamente soluble en amoníaco líquido y esta solubilidad es suficiente para facilitar la química deseada. En ausencia de amoníaco líquido, la química no funciona (véase el Ejemplo Comparativo 1).

Durante la reacción, también se usa preferiblemente un codisolvente. El codisolvente es preferiblemente un disolvente etéreo, un disolvente hidrocarbonado o un disolvente etéreo impedido. El codisolvente puede seleccionarse de metil terc-butil éter (TBME), THF o hexano.

Una ventaja adicional de usar amida de litio en amoníaco líquido es que una vez que se completa la reacción de condensación cruzada de Claisen, la mezcla cruda de producto no apagado puede calentarse para eliminar el amoníaco. El gas de amoníaco resultante se puede volver a comprimir y luego reciclar y/o reutilizar en el proceso. El residuo del producto puede apagarse con ácidos minerales acuosos (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico) o ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético) para proporcionar los productos de beta-cetoéster deseados.

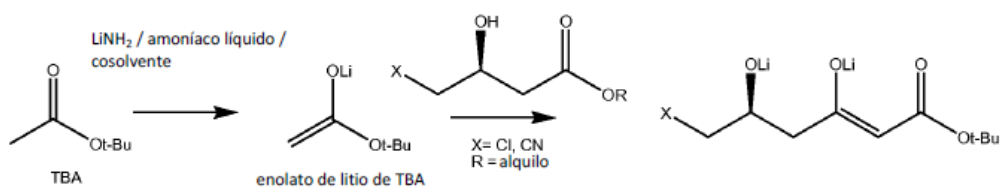
Además, se ha descubierto que en ciertos codisolventes, por ejemplo, TBME, la sal de litio no apagada del producto es insoluble, lo que facilita su aislamiento y purificación por filtración. Una ventaja adicional del proceso actual es que la mezcla cruda de producto no apagado puede enfriarse en condiciones anhidras mediante el uso de sales de amonio ácidas, como cloruro de amonio o nitrato de amonio. Una vez apagada, la mezcla de reacción se puede calentar y el gas de amoníaco resultante se vuelve a comprimir para reutilizarlo, si se desea.

Por lo tanto, el método de la presente invención proporciona una utilización eficiente de productos químicos. Al

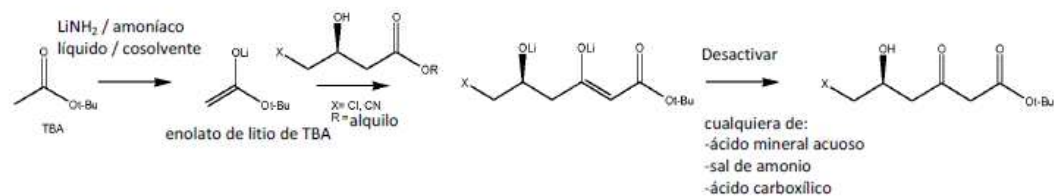
implementar la invención, como se muestra en los siguientes ejemplos, se usan un total de ocho productos químicos, tres de los cuales (amoníaco, TBME y hexano) fácilmente recuperables. En contraste, los documentos de la técnica anterior revelan sistemas mucho menos eficientes. Por ejemplo, el Ejemplo 3 del documento US6903225 usa once productos químicos, ninguno de los cuales es fácilmente recuperable, ya que la diisopropilamina se convierte en su sal de hidrocloreuro y el destilado recuperado es una mezcla de THF, hexano, tolueno y acetato de etilo que sería difícil de separar. El documento WO2011/048425 divulga un método que, cuando se recurre a métodos para producir hexametildisilazano de litio como se describe en la técnica anterior, requiere ocho productos químicos, dos de los cuales (THF y diclorometano) potencialmente separables después de la destilación fraccionada. Por lo tanto, la presente invención limita los residuos producidos por el proceso y optimiza las condiciones del proceso.

5 En una realización adicional de la presente invención, uno de los materiales de partida de éster es acetato de terc-butilo. En esta realización, la amida de litio en amoníaco líquido se usa para producir el enolato de acetato de terc-butilo.

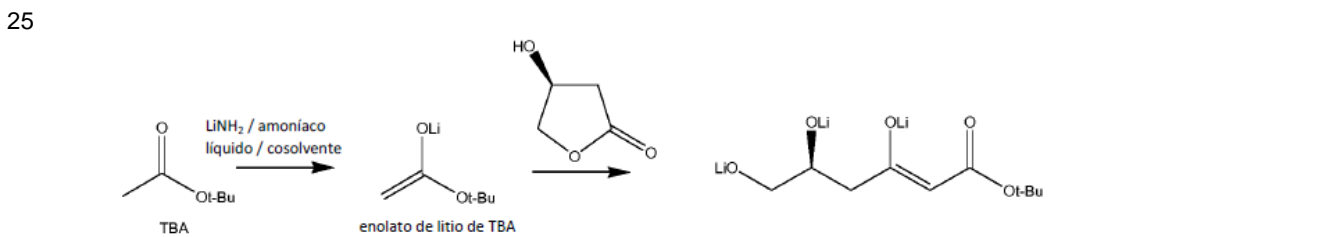
10 Este enolato puede usarse luego en una reacción de condensación cruzada de Claisen con un β-hidroxi éster. Preferiblemente, este β-hidroxi éster se selecciona de HN o ECHB, como se muestra a continuación. Cuando X es Cl, el compuesto es ECHB y cuando X es CN, el compuesto es HN.



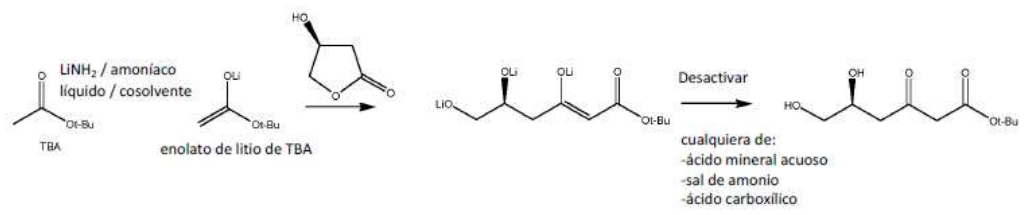
20 A continuación, se muestra la reacción global de esta realización después de apagado con un ácido mineral acuoso, un ácido carboxílico o una sal de amonio para formar ATS-8 o BHA para HN y ECHB respectivamente.



Alternativamente, el enolato de acetato de terc-butilo puede usarse luego en una reacción de condensación cruzada de Claisen con β-hidroxi éster (S)-3-hidroxi-butirolactona, como se muestra a continuación.



A continuación, se muestra la reacción global de esta realización después de apagado con un ácido mineral acuoso, un ácido carboxílico o una sal de amonio para formar (S)-terc-butil 5,6 dihidroxi-3-oxohexanoato.



En la presente también se describe un método para producir amida de litio *in situ* para su uso en una reacción de condensación cruzada de Claisen en virtud del cual se agrega litio al amoníaco líquido, seguido de un agente de transferencia de electrones. Preferiblemente, la temperatura de reacción a presión ambiente se mantiene entre -33 y -40°C, entre -40 y -50°C, entre -50 y -60°C o entre -60 y -70°C. Preferiblemente, la temperatura a presión ambiente se mantiene entre -40 y -50°C. Se ha encontrado que reducir la temperatura mejora la selectividad, pero reduce la velocidad de reacción.

El método también puede aplicarse a una presión aumentada. La presión y la temperatura deben equilibrarse de manera que el amoníaco exista en su estado líquido. La siguiente tabla ilustra las posibles temperaturas de reacción a presiones aumentadas. Se puede seleccionar cualquiera de las combinaciones de temperatura/presión.

Presión (bar)	Temperatura (°C)
1,196	-30
1,902	-20
2,908	-10
4,295	0
6,149	10
8,570	20
11,67	30
15,54	40
20,33	50

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para realizar una reacción de condensación cruzada de Claisen mediante un material de partida de éster y un β -hidroxi éster, que comprende la etapa de producir amida de litio *in situ*, como se describió anteriormente, donde se agrega litio al líquido amoníaco, seguido de un agente de transferencia de electrones, donde: i) se agrega litio en una relación estequiométrica con respecto al β -hidroxi éster de 3.0 a 5.0; y/o ii) se agrega amoníaco en una relación estequiométrica con respecto al β -hidroxi éster de 5 a 30.

El método puede requerir el agregado de litio en una relación estequiométrica con respecto al β -hidroxi éster de 3,0 a 5,0 o cualquier intervalo que tenga 0,5 entre ellos. Preferiblemente, la relación está entre 3,5 y 4,0, más preferiblemente 3,75.

El método puede requerir el agregado de amoníaco en una relación estequiométrica con respecto al β -hidroxi éster de 5 a 30 o cualquier intervalo que tenga 5 entre ellos. Preferiblemente, la relación está entre 20 y 25, más preferiblemente 21.

El método puede requerir el agregado de un material de partida de éster en una relación estequiométrica con respecto al β -hidroxi éster de 3,0 a 5,0 o cualquier intervalo que tenga 0,5 entre ellos. Preferiblemente, la relación está entre 3,5 y 4,0, más preferiblemente 3,7.

La relación estequiométrica del material de partida del éster con respecto al β -hidroxi éster es preferiblemente mayor o igual que la del litio con respecto al β -hidroxi éster.

El método puede requerir el agregado de un dieno conjugado como agente de transferencia de electrones en una relación estequiométrica con respecto al β -hidroxi éster de 1,0 a 2,5 o cualquier intervalo de 0,5 entre ellos. Preferiblemente, la relación está entre 1,5 y 2,0, más preferiblemente 1,8.

La relación estequiométrica del dieno conjugado con respecto al β -hidroxi éster es preferiblemente al menos la mitad que la del litio con respecto al β -hidroxi éster.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente como un procesamiento por lotes. También se pueden usar recipientes o reactores de tanque agitado. Opcionalmente, al menos un paso puede llevarse a cabo de manera continua.

35 **Ejemplos**

Ejemplo 1

Se realizó una reacción de condensación cruzada de Claisen de conformidad con la presente invención entre acetato de terc-butilo y HN, para producir ATS-8, como se describe a continuación.

Se cargó metal de litio (3,52 g, varillas de ~ 5 mm x 15 mm) a un recipiente con argón inerte. Se añadió metil terc-butil éter (TBME, 63 g; 85 ml) y la mezcla se agitó y se enfrió a -75°C.

Se cargó amoníaco líquido (70 ml) en un cilindro de medición inerte con nitrógeno enfriado a -75°C . El amoníaco líquido se añadió en una porción a la suspensión de TBME/litio. La mezcla de reacción se volvió azul oscuro después de 2-3 minutos y luego se volvió bronce/marrón. Se observó una exotermia a -50°C .

5 La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se cargó estireno (25,44 g; 28 ml) a través de una bomba de jeringa durante 30 minutos. Durante la adición, la temperatura se mantuvo entre -58 y -50°C .

Después de agitar durante 10 minutos, se añadió acetato de terc-butilo (TBA, 58,9 g; 68 ml) durante 10 minutos y se mantuvo la temperatura de -62 a -52°C . Cuando se terminó de añadir, la mezcla se agitó durante 15 minutos y se mantuvo la temperatura de -50 a -46°C . Al final de la agitación, se formó una solución pálida y ligeramente turbia.

10 Luego se cargó (R) -etil-4-ciano-3-hidroxitirato (HN, 21,3 g; 19 ml) a través de una bomba de jeringa y se mantuvo la temperatura de -43 a -46°C para obtener una solución amarilla transparente. Después de agitar durante 2,5 horas a -40 a -45°C , la solución se calentó a 20°C para obtener una solución viscosa de color marrón oscuro. Se observó espuma al evaporarse el amoníaco.

La mezcla de reacción se inactivó en HCl preenfriado (1°C) al 14% durante 20 minutos y se mantuvo la temperatura por debajo de 15°C . El pH final fue de 0,1. La mezcla de reacción se dejó sedimentar durante la noche.

15 La fase acuosa amarilla pálida inferior se separó y la capa orgánica se cargó en un matraz RFE. La capa orgánica se concentró al vacío y se mantuvo la temperatura de 40 a 45°C para obtener un aceite naranja/marrón (47,9 g). Luego se añadió heptano (43,4 g; 63 ml) y la mezcla se agitó durante 43 minutos. La capa de heptano posteriormente se separó. La capa de producto restante se lavó con más heptano (43,4 g; 63 ml) y se separó.

20 La capa de producto se concentró al vacío a una temperatura de 40 a 45°C para producir 27,1 g de un aceite naranja. La capa de producto por HPLC fue la siguiente: producto = 96,41%; acetoacetato de terc-butilo (TBAA, producto de autocondensación) = 2,95%; (R) -etil-4-ciano-3-hidroxitirato = 0,39%; total de otras impurezas = 0,25%. El rendimiento molar basado en el ensayo de HPLC fue por lo tanto del 92%.

La Figura 1 muestra los resultados de varias repeticiones realizadas con el procedimiento anterior, pero en condiciones de reacción variables.

25 Ejemplo 2

También se realizaron experimentos de calorimetría, donde se usó TBME como disolvente y estireno como agente de transferencia de electrones. El procedimiento experimental se describe a continuación.

30 Se equipó un reactor de calorímetro de compensación de potencia de 500 ml con agitador, calentador de calibración, termocupla, embudo de adición con camisa (equipado con la sonda de temperatura de dosis) y medidor de gas húmedo. Se cargó TBME (153 g) bajo nitrógeno, se enfrió a -49°C (diferencial de 10°C entre la camisa y la temperatura del contenido) y se agitó hasta que se alcanzó el estado estacionario. Se cargó amoníaco líquido (85,7 g) en el embudo de adición. La purga de nitrógeno se aisló y el amoníaco líquido se añadió en pequeñas porciones al TBME. Al final de la adición, la mezcla de reacción se agitó nuevamente hasta que se alcanzaron las condiciones de estado estacionario.

35 Se añadió una pieza de metal de litio (6,35g, varillas de ~ 5 mm x 15 mm) por vez. Una vez que la exotermia menguó, se agregó la siguiente pieza. Después de haber agregado aproximadamente la mitad del litio, el índice de adición se incrementó a dos piezas de litio por adición. Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó para alcanzar condiciones de estado estacionario a -49°C . La adición se llevó a cabo durante aproximadamente 2,5 horas.

40 Luego se añadió estireno (45,74 g), inicialmente el objetivo era a 0,4 g/min, y luego se desaceleró a 0,3 g/min, con un tiempo de adición total de 2 horas. Al final de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 hora antes de comenzar la adición de TBA.

45 Posteriormente se añadió TBA (106,3 g) (a -49°C) a 3,5 g/min. Al comienzo de esta adición, la producción de energía era demasiado grande y la potencia de entrada de la bobina cayó a 0W. La velocidad de adición se redujo luego lentamente y finalmente se redujo a 2 g/min. El tiempo total de adición fue de 45 minutos. Después de agitar durante aproximadamente 50 minutos, el reactor se calentó a -43°C y se dejó equilibrar.

Luego se añadió HN (38,35 g) a través de una bomba de jeringa durante 35 minutos y se mantuvo la temperatura a -43°C . La mezcla de reacción se agitó entonces durante 3,5 horas antes del calentamiento para evaporar el amoníaco.

50 La evaporación se llevó a cabo mediante la aplicación de un diferencial de temperatura de 5°C entre la temperatura de entrada de aceite y la temperatura del contenido del reactor. Llevó aproximadamente 4 horas elevar la temperatura del reactor a 20°C . El volumen total de gas registrado durante toda la ejecución fue de 80,6 L. De esta cantidad, se desarrollaron 77 L durante el calentamiento final a temperatura ambiente. En esta escala de reacción, suponiendo una temperatura de gas de 0°C en el medidor de gas (y comportamiento ideal), se esperaría un total de 113 L, es decir, se ha contabilizado el 72% del gas de escape teórico. El flujo de gas típico inicial fue de 500 ml/min, que cayó a 300 ml/min por encima de una temperatura del reactor de -22°C . Esto equivale a 13 y 8 L/min respectivamente de flujo de gas para una reacción HN a escala de 1 kg. El amoníaco gaseoso evaporado del sistema puede comprimirse nuevamente en estado líquido y reutilizarse en el proceso si se desea.

Los resultados se muestran en la Figura 2.

Ejemplo 3

El proceso de la presente invención se amplió mediante el uso de TBME como disolvente e isopreno como agente de transferencia de electrones. La ampliación se realizó como se describe a continuación.

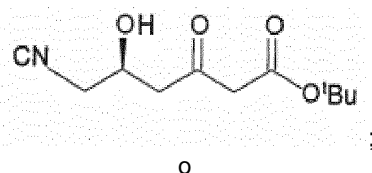
- 5 Un reactor de 1000L se cargó con TBME (200L). Se añadieron gránulos de metal de litio (11,1 kg) y la mezcla se enfrió a -60°C durante 45 minutos. Se añadió amoníaco líquido (132 kg) a una velocidad suficiente para mantener la temperatura entre -40 y -60°C. La adición tomó 6 horas. Se añadió una solución de isopreno (52 kg) en TBME (25 l) durante 7,17 horas a -48 a -56°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió TBA (172 kg) durante 1,5 horas a -45 a -58°C y la mezcla se agitó durante 1 hora.
- 10 Se añadió HN (50kg) durante 1,5 horas a -43 a -46°C y la mezcla se agitó durante 1 hora.
- Se añadió metanol (50 l, añadido para destruir cualquier exceso de litio) durante 45 minutos a -35 a -45°C.
- Se preparó una solución de ácido sulfúrico al 20% a partir de ácido sulfúrico concentrado (300 kg) y agua (1200 l) en un reactor de 5000 l y se enfrió a 7°C. Se retiraron 9 litros de esta solución para un ajuste posterior del pH.
- 15 La masa de reacción se transfirió a la solución de ácido sulfúrico a una temperatura de 5 a 16°C durante 3 horas. El pH se ajustó a entre 6,0 y 6,5 mediante la incorporación de parte de la solución de ácido sulfúrico retenida. La mezcla se agitó durante 2 horas y luego se sedimentó durante 30 minutos.
- La capa acuosa se extrajo con 2 x 100 l de TBA y las capas orgánicas se combinaron.
- Las capas orgánicas se evaporaron al vacío a una temperatura máxima de 45°C. El residuo se lavó con hexano (2 x 150 l) y luego se evaporó al vacío a 45°C durante 4 horas para proporcionar 61,0 kg de producto de aceite marrón. La capa de producto por HPLC fue la siguiente: producto = 89,2%; acetoacetato de terc-butilo (TBAA, producto de autocondensación) = 6,73%; (R) -etil-4-ciano-3-hidroxitirato = 0,88%; total de otras impurezas = 3,2%. El rendimiento molar basado en el ensayo de HPLC fue por lo tanto del 75%.
- 20

Ejemplo comparativo 1

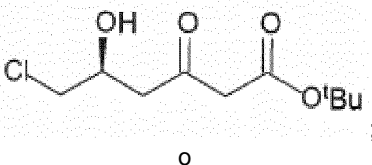
- 25 Los inventores llevaron a cabo la siguiente reacción para demostrar que el uso de amida de litio en ausencia de amoníaco líquido no produce los productos de reacción de condensación Claisen deseados.
- Un recipiente de 250 ml con 3 cuellos estaba equipado con un agitador, baño de enfriamiento y termómetro. El recipiente se inertizó mediante nitrógeno y amida de litio (7,13 g, 0,31 moles, comprado a Chemetall). Se añadió metil terc-butil éter (TBME, 50ml) y la suspensión blanca se enfrió a -50°C.
- 30 Luego, en una parte se añadió acetato de terc-butilo (TBA, 36,07 g, 0,31 moles). La mezcla se agitó a -45°C durante 1 hora, después de lo cual no hubo cambios en la apariencia ni evidencia de formación de enolato (Nota: el enolato de litio de TBA es completamente soluble en TBME, por lo que, si la reacción avanzara, todos los sólidos se disolverían).
- La mezcla se calentó a 20°C y se agitó a esta temperatura durante 17,5 horas. Posteriormente, no hubo cambios en la apariencia de la mezcla que permaneció como una suspensión blanca. El muestreo no reveló evidencia de autocondensación, lo que indica que el enolato de TBA no se había formado.
- 35 Se puede concluir de este experimento que, en ausencia de amoníaco líquido, la amida de litio no es lo suficientemente soluble como para permitir que ocurra la reacción deseada.

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de amida de litio en amoníaco líquido como base para producir un enolato a partir de al menos un material de partida de éster en una reacción de condensación cruzada de Claisen, donde al menos un material de partida de éster es un β -hidroxi éster.
- 10 2. El uso de conformidad con la Reivindicación 1, donde:
i) se usan dos materiales de partida de éster en la reacción de condensación de Claisen cruzada, los cuales son enolizables; y/o
ii) un material de partida de éster es enolizable y el otro es un β -hidroxi éster, que también puede ser enolizable.
- 15 3. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde:
i) la amida de litio se produce *in situ*; preferiblemente donde
ii) la amida de litio se produce a partir de litio metálico, amoníaco líquido y un agente de transferencia de electrones, opcionalmente seleccionado de estireno o isopreno.
- 20 4. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde se usa un codisolvente, donde opcionalmente:
el codisolvente es un disolvente etéreo, un disolvente hidrocarbonado o un disolvente etéreo impedido, donde el codisolvente se selecciona de metil terc-butil éter, THF o hexano.
- 25 5. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde:
el amoníaco puede ser expulsado del producto al calentarlo y, luego, opcionalmente, se puede volver a comprimir y reciclar.
- 30 6. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la sal de litio se enfría con uno más de un ácido mineral acuoso, un ácido carboxílico o una sal de amonio ácido; donde preferiblemente:
i) el ácido mineral acuoso se selecciona de ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; o
ii) el ácido carboxílico es ácido acético; o
iii) la sal de amonio ácida se selecciona de cloruro de amonio y nitrato de amonio.
- 35 7. El uso de conformidad con cualquier reivindicación precedente, donde el material de partida de éster enolizable es acetato de terc-butilo, opcionalmente donde:
i) el β -hidroxi éster es HN, preferiblemente el producto de reacción es



- ii) el β -hidroxi éster es ECHB, preferiblemente el producto de reacción es



- 40 iii) el β -hidroxi éster es (S) -3-hidroxi-butirolactona, preferiblemente el producto de reacción es (S) -terc-butilo 5,6-dihidroxi-3-oxohexanoato.
- 45 8. Un método para realizar una reacción de condensación cruzada de Claisen mediante un material de partida de éster y un β -hidroxi éster, que comprende la etapa de producir amida de litio *in situ*, donde se agrega litio al líquido amoníaco, seguido de un agente de transferencia de electrones, donde: i) se agrega litio en una relación estequiométrica con respecto al β -hidroxi éster de 3.0 a 5.0; y/o ii) se agrega amoníaco en una relación estequiométrica con respecto al β -hidroxi éster de 5 a 30.
- 50 9. El método de conformidad con la reivindicación 8, donde la temperatura de reacción a presión ambiente para la producción de la amida de litio *in situ* se mantiene entre -33 y -40°C, entre -40 y -50°C, entre -50 y -60°C o entre -60 y -70°C.
- 55 10. El método de conformidad con la reivindicación 8, donde:

- i) la producción de la amida de litio *in situ* se lleva a cabo bajo presión aumentada; preferiblemente donde
- ii) la presión y la temperatura para la producción de la amida de litio *in situ* se equilibran de manera que el amoníaco exista en su estado líquido.

- 5 **11.** El método de conformidad con la reivindicación 8, donde un dieno conjugado es el agente de transferencia de electrones y se agrega en una relación estequiométrica con respecto al β -hidroxi éster de 1,0 a 2,5.
- 10 **12.** El método de conformidad con la reivindicación 11, donde la relación estequiométrica del dieno conjugado con respecto al β -hidroxi éster es al menos la mitad que la del litio con respecto al β -hidroxi éster.
- 15 **13.** El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, donde:
se agrega un material de partida de éster en una relación estequiométrica con respecto al β -hidroxi éster de 3,0 a 5,0; y/o
la relación estequiométrica del material de partida del éster con respecto al β -hidroxi éster es mayor o igual que la del litio con respecto al β -hidroxi éster.

Figura 1

Ejecución	Condiciones de reacción											HPLC				
	Cargas					Solvente (85mL)	Equivalentes				Rendimiento		AT506	TBAA	HN	Total otros
	Peso (g)		Volumen (ml)				a HN				Peso (g)	Rendimien to molar				
HN	Litio	NH3	TBA	Estireno	Li	NH3	TBA	Estireno	(g)							
1	21.3	3.5	70	68	28	TBME	3.7	20.7	3.7	1.8	27.10	92%	96.41%	2.95%	0.39%	0.25%
2	22.9	3.6	71	69	33	TBME	3.5	19.5	3.5	2.0	26.93	81%	86.04%	3.97%	8.13%	1.86%
3	23.2	3.6	71	69	28	TBME	3.5	19.2	3.5	1.7	30	77%	86.38%	3.38%	7.67%	2.58%
4	25.1	3.8	74	97	30	TBME	3.4	18.6	4.5	1.6	30.30	58%	69.40%	8.41%	20.43%	1.76%
5	23.3	3.6	73	69	28	TBME	3.5	19.7	3.5	1.6	29.40	64%	73.48%	7.80%	17.07%	1.65%
6	25.8	3.8	74	73	30	TBME	3.3	18.1	3.3	1.6	30.70	51%	61.71%	9.84%	25.42%	3.03%
7	22.8	3.4	67	66	27	TBME	3.4	18.5	3.4	1.6	29.50	81%	90.90%	2.75%	5.19%	1.16%
8	22.7	3.4	80	66	27	TBME	3.4	22.2	3.4	1.6	28.80	72%	82.58%	5.51%	10.34%	1.57%
9	22.6	3.5	69	81	28	TBME	3.5	19.3	4.2	1.7	29.70	79%	87.01%	4.40%	6.06%	2.53%
10	24.0	3.7	73	72	29	TBME	3.5	19.2	3.5	1.7	30.80	81%	91.26%	3.28%	4.05%	1.41%
11	19.2	3.4	68	66	27	TBME	4.0	22.2	4.0	1.9	27.20	85%	86.96%	8.81%	0.88%	3.35%
12	21.3	3.5	69	68	28	TBME	3.7	20.4	3.7	1.8	27.80	80%	88.49%	5.51%	2.36%	3.64%
13	21.2	3.5	69	67	27	TBME	3.8	20.8	3.8	1.8	26.40	81%	92.56%	2.82%	1.65%	2.97%
14	21.6	3.6	78	69	28	TBME	3.8	22.7	3.7	1.8	25.70	77%	93.65%	3.63%	1.75%	0.97%
15	21.7	3.6	71	69	28	TBME	3.7	20.6	3.7	1.8	26.30	80%	94.96%	3.12%	0.74%	1.18%
16	21.7	3.6	71	70	29	TBME	3.8	20.6	3.8	1.8	27.80	84%	94.62%	3.30%	0.44%	1.64%
17	20.8	3.5	68	67	27	THF	3.8	20.6	3.8	1.8	27.80	87%	94.19%	3.50%	1.81%	0.50%

Adición	Adición de reactivo DH		Energía por la adición de 1kg de material en un tiempo determinado			ΔT ad
	DH kJ/mol	DH kJ/kg	Energía pico / peso	Energía media / peso	Tiempo de adición	
Amoníaco	ver nota al pie					
Litio	-103.5	-14907	220000	110000	1 carga **	157°C
Estireno	-551.4	-5294	1233	743	2 horas	438°C
TBA	-105.9	-912	552	339	45 minutos	110°C
HN	-257.7	-2659	1340	913	35 minutos	66°C

* Ligeramente endotérmico con el amoníaco a una temperatura media de -43°C

* por ejemplo, 1kg de Li agregado en una sola porción

Figura 2