

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 366 838**

21 Número de solicitud: 201000440

51 Int. Cl.:

C07C 45/67 (2006.01)

C07C 49/553 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación: **06.04.2010**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **26.10.2011**

Fecha de la concesión: **01.02.2012**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **13.02.2012**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
13.02.2012

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE VIGO
CAMPUS UNIVERSITARIO LAGOAS
MARCOSENDE, S/N
36310 VIGO, PONTEVEDRA, ES**

72 Inventor/es:

**FALL DIOP, YAGAMARE;
GÓMEZ PACIOS, GENEROSA;
TOJO SUÁREZ, EMILIA;
SENE, MASSENE;
FALL, EL HADJI ALIOUNNE;
GAYE, MOHAMED LAMINE y
DIOUF, OUSMANE**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

54 Título: **PROCEDIMIENTO "ONE POT" DE OBTENCION DE LA DIONA DE HAJOS**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a las síntesis one pot, o en un solo paso, de la diona de Gajos utilizando un medio iónico de reacción. Se describe la primera etapa de reacción de Michael utilizando un líquido iónico swguida de una reacción de condensación aldólica catalizada por la L-Prolina. Dicho medio iónico, preferiblemente [Mmin][MeSO₄], actúa como disolvente y como catalizador en combinación con el catalizador. El procedimiento de la invención consigue un rendimiento en la obtención de la diona de Hajos de un 84%.

ES 2 366 838 B2

DESCRIPCIÓN

Procedimiento “one pot” de obtención de la diona de Hajos.

5 **Campo técnico de la invención**

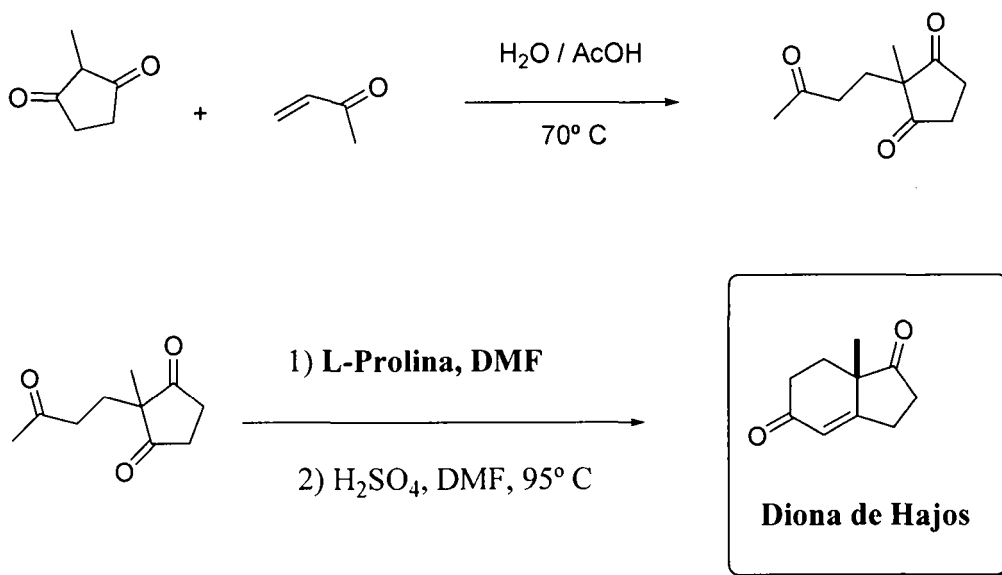
La presente invención se ubica en el sector de la biotecnología, en concreto en el de la síntesis de proteínas y más en concreto en un nuevo procedimiento de síntesis de un precursor, la diona de Hajos, para obtener derivados de la Vitamina D3. El procedimiento de la invención resulta más barato y rápido que el utilizado por la técnica actual.

10 **Antecedentes de la invención**

La diona de Hajos es un compuesto disponible comercialmente ((S)-(+)-2,3,7,7a-Tetrahydro-7a-methyl-1H-indene-1,5(6H)-dione, N° Cas: 17553865, ALDRICH), cuyo proceso de obtención resulta bastante caro. Este compuesto es importante en la técnica porque sirve de sustrato de partida para la preparación de derivados de la vitamina D, así como de otros productos de interés para la industria farmacéutica.

Los procesos utilizados actualmente en la técnica implican dos o tres etapas de obtención (Hajos, Z. G. *et al.* Org. Chem. 1974, 39, p. 1615; Hajos, Z. G. *et al.* Organic Syntheses; Wiley: New York, 1990; Collect. Vol. VII, p. 363).

Así, una primera etapa es una adición de Michael, y la segunda es una anelación de Robinson seguida de una deshidratación facilitada por el medio ácido, según el esquema siguiente:



Este último paso de la anelación de Robinson está descrito por Rajagopal *et al.* (Tetrahedron Letters, 2001, Vol. 42, p. 4887-4890). En ese trabajo se utiliza un disolvente orgánico, dimetilsulfóxido (DMSO), relativamente tóxico. Una de las ventajas fundamentales de la presente invención es precisamente que evita el uso de disolventes orgánicos mediante el uso de líquidos iónicos, que resultan más respetuosos con el medio ambiente.

Los líquidos iónicos están constituidos por sales que contienen al menos un componente orgánico (Welton T. *Chem. Rev.* 1999, 99, 2071-2083) y presentan un punto de fusión menor de 100°C . Las sales más comunes son las que poseen un catión 1,3-dialquilimidazolio, aunque también abundan los cationes alquilamonio, alquilfosfonio, N-alquilpiridinio o N,N-dialquilpirrolidinio entre otros.

El conocimiento de líquidos iónicos se remonta al año 1914 en el que se preparó el nitrato de etilamonio, $[\text{EtNH}_3][\text{NO}_3]$, una sal que presenta un punto de fusión de 12°C . Posteriormente en el año 1948, empezaron a utilizarse los primeros líquidos iónicos formados por iones cloroaluminato, como disolventes en técnicas electroquímicas. Sin embargo, estos sistemas no se siguieron estudiando hasta que, al final de los años 70 los grupos de Osteryoung y Wilkes los redescubrieron y los prepararon con buenos rendimientos. Los primeros líquidos iónicos constituidos por sales de amonio, fueron descritos en 1967, año en el que Swain y col. describieron el uso del benzoato de tetrahexilamonio, como el disolvente más adecuado para investigaciones cinéticas y electroquímicas.

Desde entonces y considerando el amplio rango de posibles combinaciones catión/anión que pueden formar líquidos iónicos, el interés por esta clase de compuestos ha ido aumentando de forma exponencial debido fundamentalmente a sus peculiares características, entre las que destacan las siguientes:

- Gran estabilidad térmica, permaneciendo en estado líquido en un amplio rango de temperaturas.
- Son muy poco volátiles, con una presión de vapor prácticamente despreciable a temperatura ambiente.
- Disuelven gran variedad de compuestos orgánicos, inorgánicos y organometálicos.
- Capacidad calorífica alta.
- Gran variedad de combinaciones posibles de anión y catión con diferentes grupos alquilo, lo que permite casi el diseño de la sustancia adecuada para cada aplicación.
- Disuelven con facilidad gases como el CO_2 , O_2 y H_2 .

Como consecuencia, ofrecen numerosas aplicaciones en diferentes áreas. En Química Orgánica los líquidos iónicos tienden a sustituir paulatinamente a los disolventes orgánicos tradicionales, mucho más tóxicos.

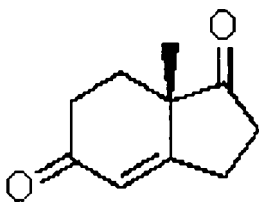
A este respecto, Gruttadaria *et al.* describen el uso de líquidos iónicos para llevar a cabo reacciones aldólicas asimétricas catalizadas por la L-prolina ("Supported ionic liquid asymmetric catalysis", Tetrahedron Letters, 2004, Vol. 45, p. 6113-6116). Los líquidos iónicos utilizados en este trabajo son derivados de sales de imidazolio unidos a silicagel y los aniones que utiliza son BF_4^- , PF_6^- y Cl^- . La naturaleza del anión es importante porque puede inducir modificaciones significativas en las propiedades de un líquido iónico. Así, el comportamiento de estos disolventes difiere de los de anión R-sulfato $^-$ utilizados en la presente invención. Los disolventes iónicos descritos por Gruttadaria no resultan adecuados en la reacción de la invención.

En la bibliografía hay publicados varios artículos de revisión sobre la utilización de líquidos iónicos para llevar a cabo distintos tipos de reacciones orgánicas: aldólicas, adición de Michael,... (Sang-gi Lee Chem. Commun, 2006, 1049-1063; Miao, W.; Chan, T. H. Acc. Chem. Res. 2006, 39, 897-908; Miao, W.; Chan, T. H. Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 1711-1718). Sin embargo ninguna de estas aplicaciones describe la obtención de la diona de Hajos, tal como describe la presente invención.

En la bibliografía no se conoce ninguna síntesis "one pot" de esta molécula, y tampoco está documentada su síntesis en medio líquido iónico.

Descripción de la invención

La presente invención es un procedimiento "one pot" de obtención de la diona de Hajos, representada por la fórmula



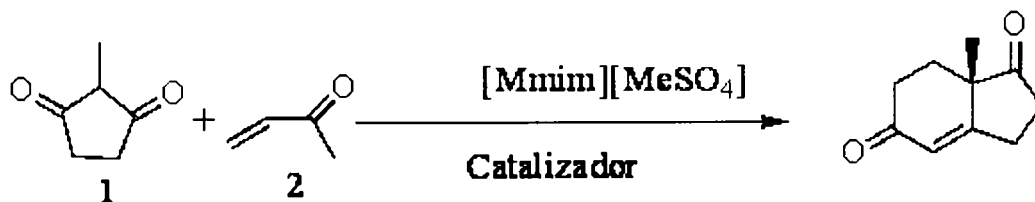
en el que dicha reacción "one pot" comprende un disolvente iónico de fórmula $[\text{R}_1\text{mim}][\text{R}_2\text{SO}_4]$, donde " R_1 " y " R_2 " son grupos alquilo independientes entre ellos. El radical "mim" corresponde a metilimidazoilo. En una realización preferible de la invención, dicho disolvente iónico es el metil sulfato 1,3-dimetilimidazoilo ($[\text{Mmim}][\text{MeSO}_4]$), y en una realización aún más preferible el procedimiento comprende la presencia de L-Prolina como catalizador.

En la presente solicitud se entiende por procedimiento "one pot" aquel procedimiento o reacción en el que los reactivos están sujetos a reacciones químicas sucesivas en el mismo recipiente de reacción.

Una realización del procedimiento de la invención comprende metilcyclopentadiona y metilvinilcetona como reactivos de partida. Una realización más preferible comprende hacer reaccionar metilcyclopentadiona y metilvinilcetona en presencia de $[\text{R}_1\text{mim}][\text{R}_2\text{SO}_4]$ y L-Prolina en medio ácido, donde " R_1 " y " R_2 " son grupos alquilo independientes entre ellos. La realización más preferible comprende hacer reaccionar metilcyclopentadiona 1 y metilvinilcetona 2 en

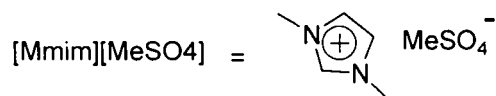
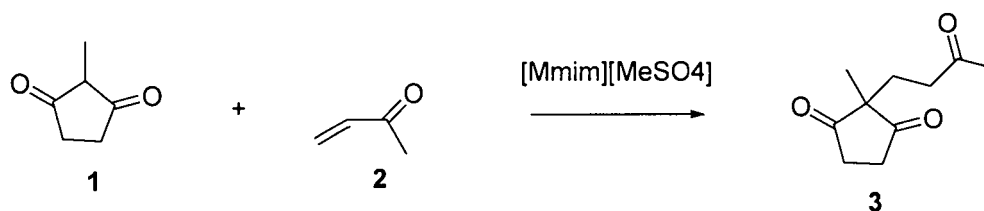
presencia de [Mmim][MeSO₄] y L-Prolina en medio ácido. Este medio ácido comprende preferiblemente ácido acético o ácido perclórico. La reacción sigue el esquema siguiente:

One pot



En detalle, el procedimiento más preferible de la invención comprende la obtención de la tricetona 3 utilizando [Mmim][MeSO₄] como disolvente y catalizador de la reacción, y la obtención posterior de la diona a partir de la tricetona 3 sirviendo la L-Prolina como catalizador que posteriormente se recupera. Todos los reactivos se incorporan a la reacción al comienzo de la misma, no necesitando el procedimiento ningún aporte suplementario hasta la obtención del producto final.

La obtención de la tricetona 3 responde al esquema siguiente:



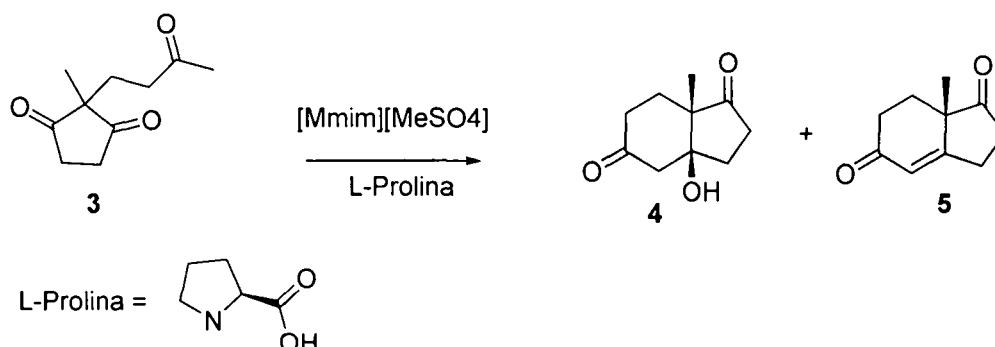
Los resultados de esta reacción dependiendo del tiempo de reacción y la temperatura se desglosan en la siguiente tabla.

TABLA I

Ensayo	ILs	Tiempo de reacción (h)	T (°C)	Rendimiento (%)
1	[Mmim][MeSO ₄]	21	t.a.*	81
2	[Mmim][MeSO ₄]	8	50	86
3	[Mmim][MeSO ₄]	20	t.a.	96
4	[Mmim][MeSO ₄]	18	50	99

*t.a. = temperatura ambiente.

La segunda etapa comprende la obtención de la diona a partir de la tricetona 3, con L-Prolina como catalizador, según el esquema siguiente:



El medio ácido presente en la reacción favorece la deshidratación del compuesto 4 hacia la formación del correspondiente doble enlace en el compuesto 5.

Los resultados de esta segunda etapa dependiendo del tiempo de reacción y la temperatura se desglosan en presencia y ausencia de medio ácido, en la siguiente tabla.

TABLA II

Ensayo	Catalizador	Tiempo de reacción (h)	T (°C)	Rendimiento (%)	
				Comp 4	Comp 5
1	L-Prolina	24	t.a.	5,5	30
2	L-Prolina	48	t.a.	26	12
3	L-Prolina	3	50	1,5	61
4	-	72	t.a.	0	0
5	L-Prolina / AcOH	18	t.a.	31	21
6	L-Prolina / AcOH	7	50	0	87
7	L-Prolina / AcOH	14	50	0	77
8	L-Prolina / HClO ₄	48	t.a.	-	26
9	L-Prolina / HClO ₄	22	50	0	87

La ventaja del procedimiento de la invención one pot de obtención de la diona de Hajos es que evita el proceso de separación y purificación de los productos intermedios, lo cual permite aumentar el rendimiento hasta un 84%. El resultado es que el tiempo de síntesis del producto final se acorta respecto a los procedimientos de la técnica, lo cual supone también un gran ahorro de coste. Además la reacción se lleva a cabo en medio iónico evitando así disolventes tóxicos. Estas características suponen una ventaja tecnológica definitiva sobre la técnica y confiere a la invención de altura inventiva.

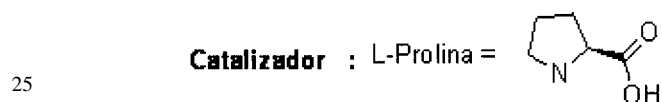
Con la intención de mostrar la presente invención de un modo ilustrativo aunque en ningún modo limitante, se aportan los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Síntesis “one pot” de la diona de Hajos

10 Sobre una disolución de metilciclopentadiona 1 (0,5 g, 4,5 mmol) en [MMIM] MeSO₄ y de H₂O (1,5 g) se añadieron metilvinilcetona 2 (0,5 g, 4,5 mmol), L-Prolina (0,5 g, 4,5 mmol) y ácido perclórico HClO₄ (2,25 ml, 2,25 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 48 h, se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO₃. Después de extraer tres veces con diclorometano (10 x 20 ml), las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en el rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía de columna (AcOEt/Hexano). El rendimiento de la reacción en el compuesto 5 fue del 84%.



Ejemplo 2

30 Resultado de la síntesis “one pot” de la diona de Hajos en distintas condiciones de reacción

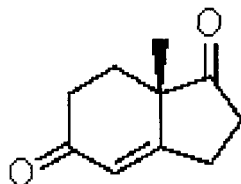
Se repitió el procedimiento de reacción utilizado en el ejemplo 1 variando tiempo y temperatura de reacción, y catalizador. El medio ácido se consiguió manteniendo la misma concentración molar de reactivo en cada experimento. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

35 TABLA 3

Ensayo	Catalizador	Tiempo de reacción (h)	T(°C)	Rendimiento % Comp 4 Comp 5	
1	L-Prolina	86	t.a.	84	9
2	L-Prolina	36	t.a.	63	26
3	L-Prolina	8	50	-	6
4	L-Prolina / HClO ₄ /H ₂ O	22	50	0	63
5	L-Prolina / HClO ₄	96	t.a.	0	30
6	L-Prolina / HClO ₄	22	50	0	82
7	L-Prolina / HClO ₄ /H ₂ O	22	50	0	62
8	L-Prolina / HClO ₄ / H ₂ O	48	50	0	84
9	L-Prolina / AcOH	18	50	0	65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento “one pot” de obtención de la diona de Hajos, representada por la fórmula



en el que dicha reacción “one pot” comprende un disolvente iónico de fórmula $[R_1mim][R_2SO_4]$, donde “ R_1 ” y “ R_2 ” son grupos alquilo independientes entre ellos.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente iónico es $[Mmim][MeSO_4]$.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende la presencia de L-Prolina como catalizador.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende metilvinilcetona y metilciclopentadiona como reactivos de partida.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende hacer reaccionar metilvinilcetona y metilciclopentadiona en presencia de $[Mmim][MeSO_4]$ y L-Prolina en medio ácido.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que dicho medio ácido comprende ácido acético o ácido perclórico.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201000440

②② Fecha de presentación de la solicitud: 06.04.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C45/67** (01.01.2006)
C07C49/553 (01.01.2006)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	MICHELANGELO G et al. "Supported ionic liquid asymmetric catalysis. A new method for chiral catalyst recycling. The case of proline-catalysed aldol reaction". Tetrahedron Letters 2004. Volumen 45, páginas 6113-6166. Todo el documento.	1-6
A	D. RAJAGOPAL et al. "Asymmetric one-pot Robinson annulations". Tetrahedron letters 2001. Volumen 42, páginas 4887-4890. Todo el documento.	1-6
A	SANG-GI LEE. "Functionalized imidazolium salts for task-specific ionic liquids and their applications". Chemcommun 2006, pub. 20.02.2006, páginas 1049-1063. Todo el documento.	1-6

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 22.02.2011	Examinador C. Espejo Rodriguez	Página 1/4
--	-----------------------------------	---------------

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, XPESP.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.02.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-6	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-6	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	MICHELANGELO G et al. "Supported ionic liquid asymmetric catalysis. A new method for chiral catalysts recycling. The case of proline-catalysed aldol reaction". Tetrahedron Letters 2004. Volumen 45. Páginas 6113-6166. Todo el documento.	2004
D02	D. RAJAGOPAL et al. "Asymmetric one-pot Robinson annulations". Tetrahedron letters 2001. Volumen 42, páginas 4887-4890. Todo el documento.	2001
D03	SANG-GI LEE. "Functionalized imidazolium salts for task-specific ionic liquids and their applications". Chemcommun 2006, pub. 20/02/2006, páginas 1049-1063. Todo el documento.	20.02.2006

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es un procedimiento "one pot" (donde los reactivos están sujetos a reacciones químicas sucesivas en el mismo recipiente de reacción), para la obtención de la diona de Hajos. Este procedimiento se lleva a cabo a partir de un disolvente iónico de tipo Metilsulfoxi-1.3, dimetilimidazolio [Mmim] [MeSO₄] en presencia de L-prolina como catalizador en medio ácido.

Novedad (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes):

El documento D01 divulga un procedimiento de una reacción aldólica entre la acetona y el benzaldehído a partir de L-prolina en combinación con varios tipos de disolventes iónicos divulgando como la combinación más próxima a la reivindicada en las reivindicaciones 1 a 6, el catalizador 1-butil-3-metil-imidazolhexafluorofosfato con prolina: [bmim][PF₆]/prolina (ver tabla 1, página 6114).

El documento D02 divulga un procedimiento "one-pot" para reacciones de anelación de Robinson (condensación aldólica intramolecular) del mismo tipo al reivindicado en la solicitud, a partir de R ó S-prolina, pero con disolventes orgánicos de tipo DMSO.

El documento D03 divulga el uso de sales de imidazolio del tipo L-Prolina/ [bmim] [PF₆] para reacciones directas de condensación aldólica (ver página 1054). Tampoco en este caso se divulga el anión R-sulfato (metil-sulfoxi) como posible opción para formar parte del disolvente iónico.

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1 a 6 es nuevo con respecto a lo divulgado en los documentos D01, D02 y D03.

Actividad Inventiva (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes):

La diferencia entre los documentos D01, D02 y D03 con las reivindicaciones 1 a 6, es que si bien se divulgan procedimientos one-pot con L-prolina y diferentes combinaciones de disolventes iónicos, no se ha encontrado en el estado de la técnica divulgación ni sugerencia alguna que pudiera conducir al experto en la materia hacia el objeto de las reivindicaciones del catalizador reivindicado en las reivindicaciones de la solicitud, por tanto se considera que las reivindicaciones 1 a 6 reúnen los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.

Entendiendo por tanto, que los documentos D01, D02 y D03 únicamente forman parte del estado de la técnica.