



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 281 675**

51 Int. Cl.:  
**C07C 67/32** (2006.01)  
**C07C 69/65** (2006.01)  
**C07B 53/00** (2006.01)  
**C07B 57/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03777366 .0**  
86 Fecha de presentación : **09.12.2003**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1571138**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.09.2005**

54 Título: **Procedimiento para producir un éster (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato y un isómero ópticamente activo de este éster.**

30 Prioridad: **09.12.2002 JP 2002-356651**  
**21.05.2003 JP 2003-143256**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.10.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.10.2007**

73 Titular/es: **ASAHI GLASS COMPANY Ltd.**  
**12-1, Yurakucho 1-chome**  
**Chiyoda-ku, Tokyo 100-8405, JP**

72 Inventor/es: **Mori, Nobuaki;**  
**Matsumura, Yasushi;**  
**Morizawa, Yoshitomi;**  
**Kaminuma, Toshihiko y**  
**Aoki, Yuuichi**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 281 675 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir un éster (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato y un isómero ópticamente activo de este éster.

**Campo industrial**

La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de un (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato útil como intermediario para un producto agroquímico o un medicamento. La presente invención se refiere también a un procedimiento para producir un (S)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato especialmente útil como intermediario para un producto agroquímico o un medicamento.

**Antecedentes de la invención**

Para la síntesis de (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoatos y sus análogos han sido publicados los siguientes procedimientos:

(1) Un procedimiento para producir un 5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato por reacción de isopentanoato de metilo con 1,3-dicloro-1-propeno en presencia de diisopropilamida de litio (LDA) a una temperatura extremadamente baja (-78°C) (Patente estadounidense 4492799).

(2) El procedimiento (1) en que la reacción se lleva a cabo a -15°C utilizando yoduro de sodio (NaI) para una reactividad más alta (Ejemplos en WO 02/08172 y WO01/09079).

(3) Un procedimiento para sintetizar ácido 5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico, que comprende alquilación cuaternaria de isopropilmalonato de dietilo con 1,3-dicloro-1-propeno en etanol como disolvente en la presencia de etóxido de sodio (NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), hidrólisis de las dos uniones éster y monodescarboxilación del ácido dicarboxílico resultante ("Akad. Nauk Armyan, S.S.R. Khim. Nauki" 1960, vol. 13 (4), páginas 259-262 (Rusia)).

(4) Un procedimiento para sintetizar varios derivados de 4-pentenoato, que comprende alquilación cuaternaria de un derivado de malonato de dietilo con un derivado de cloropropeno, en tolueno como disolvente, en presencia de hidruro de sodio (NaH) y desalcoxycarbonilación de una u otra unión éster (Patente estadounidense USP4492799).

Para la síntesis de (S)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoatos ópticamente activos y sus análogos, se han publicado los siguientes procedimientos:

(5) Un procedimiento para producir (S)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato de etilo, que comprende la adición de esterasa de hígado porcino (Roche Diagnostics, Grado Industrial), toda de una vez, al (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato de etilo racémico obtenido por el procedimiento (2) (WO01/09079).

(6) Un procedimiento para producir ácido (S)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico, que comprende la hidrólisis del (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato de etilo racémico obtenido por el procedimiento (2), tratamiento del ácido (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico racémico resultante con cinconidina ópticamente activa para la formación de sal diastereomérica, separación de la sal de (S)-diastereómero por recristalización y tratamiento de la sal (S) diastereomérica con un ácido (Patente internacional 01/09079).

Los informes de los procedimientos (1), (3) y (4), sin embargo, no hablan de la relación E/Z del doble enlace en los 5-cloro-2-isopropil-4-pentenoatos. Además, aunque el procedimiento (2) está dirigido a la obtención de isómeros E de un 5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato con rendimientos de 84% y 76%, la reproducción de experimentos allí descritos por los autores de la presente invención no dió el isómero E con el rendimiento indicado, sino un rendimiento de solo aproximadamente 4,2%. Según esto, ha sido difícil la síntesis selectiva del isómero E de 5-cloro-2-isopropil-4-pentenoatos con altos rendimientos sin isomerización a la forma Z.

Además, debido al empleo de diisopropilamida de litio (LDA), se requiere que la temperatura de reacción se mantenga termostáticamente a un valor tan extremadamente bajo como -78°C, y debido a que el LDA se prepara a partir de n.butilitio (n-BuLi) que es caro, el procedimiento (1) es inadecuado para producción industrial en masa por razones económicas y en vista de las dificultades operativas y de un rendimiento tan bajo como 46%. El procedimiento (2) tiene el problema de que el producto se obtiene con un bajo rendimiento de que el producto se obtiene con bajo rendimiento y de que es difícil de purificar porque el isopentanoato de metilo como material de partida sufre reacciones secundarias tales como auto-condensación. El procedimiento (3) tiene el problema de que la esterificación de ácido 5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico, que se puede obtener con un rendimiento del 23%, da un 5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato en aún menor rendimiento. El procedimiento (4) es económica y operativamente inadecuado para la producción industrial en masa por el empleo de NaH.

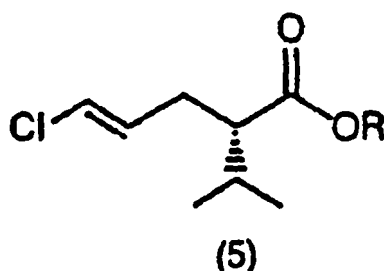
El informe sobre el procedimiento (5) no describe suficientemente las condiciones de reacción para producción de un isómero ópticamente activo y mantiene completamente confusa la forma de obtención del deseado compuesto. Los procedimientos (5) y (6) son inadecuados para producción industrial en masa, porque la utilización del procedimiento (2) para producción del racemato que necesita resolución rebaja considerablemente el rendimiento total.



9. El procedimiento según cualquiera de los apartados 5 a 8, donde el disolvente aprótico (I) consiste en al menos un disolvente seleccionado del grupo formado por tolueno, xileno, benceno, heptano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetil sulfóxido, éter dimetílico de dietilen glicol, tetrahidrofurano, éter t-butil metílico y sulfolano.

10. El procedimiento según cualquiera de los apartados 1 a 9, donde la desalcoxycarbonilación se lleva a cabo en un disolvente polar en la presencia de agua y una sal inorgánica 11. El procedimiento según los apartados 5 a 10, donde después de obtener el compuesto representado por la fórmula (2), se lleva a cabo la reacción que da el compuesto representado por la fórmula (3) en el mismo recipiente.

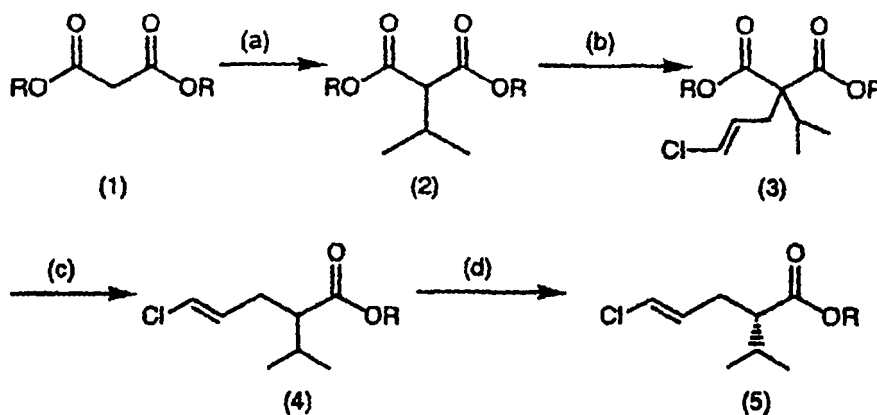
12. Un procedimiento para producir un (S)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato representado por la siguiente fórmula (5) (donde R es tal como se ha definido antes), que comprende resolución óptica de un (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato representado por la fórmula (4) obtenido por el procedimiento definido en cualquiera de los apartados 1 a 11.



#### El mejor modo de llevar a cabo la invención

De aquí en adelante, el compuesto representado por la fórmula (1) se cita también como compuesto (1). Los otros compuestos se citan de forma similar.

El procedimiento de la presente invención queda representado por el siguiente esquema, sin que quede limitado a él:



Esto es, se somete el compuesto (1) a una etapa (que de aquí en adelante se designará como etapa (a)) de reacción del compuesto (1) con una base (I) en un disolvente aprótico (I) y después con un haluro de isopropilo para dar el compuesto (2). El compuesto (2) se somete a una etapa de reacción (que en adelante se citará como etapa (b)) del compuesto (2) con una base (II) en la presencia de un disolvente aprótico (II) y luego con (1E)-1,3-dicloro-1-propeno para dar el compuesto (3). El compuesto (3) se somete a una etapa (de aquí en adelante etapa (c)) de desalcoxycarbonilación de uno u otro grupo éster para dar el compuesto (4). El compuesto (4) se somete a una etapa (que adelante se citará como etapa (d)) de resolución óptica del compuesto (4) para dar el compuesto (5) en la forma (S).

Aquí, R es un grupo alquilo inferior o un grupo aralquilo. El grupo alquilo inferior significa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo sec-butilo, grupo isobutilo o grupo terc-butilo.

El grupo aralquilo significa un grupo alquilo inferior sustituido con arilo, preferiblemente un grupo alquilo inferior sustituido con uno o dos grupos arilo. El grupo arilo es un grupo fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo que puede tener uno o más

## ES 2 281 675 T3

sustituyentes en el anillo. Los sustituyentes son, preferiblemente, grupos alquilo inferior. El grupo aralquilo puede ser, por ejemplo, un grupo bencilo o un grupo difenilmetilo. R es preferiblemente un grupo alquilo inferior, en particular y preferiblemente grupo metilo.

5 Como la base (I) y la base (II), se pueden utilizar hidruros metálicos, alcóxidos metálicos, diisopropilamida de litio (LDA), hexametildisilazida de litio, piridina, trietilamina, bases inorgánicas y similares. Se prefiere en particular utilizar un alcóxido metálico representado por la fórmula  $M^1OR^1$  como la base (I) y un alcóxido metálico representado por la fórmula  $M^2OR^2$  como la base (II) (donde  $M^1$  y  $M^2$  son Na o K, y  $R^1$  y  $R^2$  son grupo alquilo inferior) porque son muy reactivos y manejables, además de económicamente ventajosos.

10 Como alcóxidos metálicos representados por las fórmulas  $M^1OR^1$  y  $M^2OR^2$  se pueden mencionar metóxido de sodio ( $NaOCH_3$ ), etóxido de sodio ( $NaOC_2H_5$ ), terc-butóxido de sodio (T-BuONa) y terc-butóxido de potasio (t-BuOK), respectivamente. Se prefieren, por su bajo coste,  $NaOCH_3$  y  $NaOC_2H_5$ , especialmente en la forma de polvo o solución. Cuando estos alcóxidos metálicos están en la forma de soluciones, se prefiere que el alcóxido metálico representado por la fórmula  $M^1OR^1$  esté en la forma de una solución en un alcohol representado por la fórmula  $R^1OH$ , y el alcóxido metálico representado por la fórmula  $M^2OR^2$  esté en la forma de una solución en un alcohol representado por la fórmula  $R^2OR$  (donde  $M^1$ ,  $M^2$ ,  $R^1$  y  $R^2$  son tales como se ha definido antes). Las concentraciones de las soluciones son preferiblemente de 15 a 35% en peso, particularmente preferiblemente de 15 a 35% en peso. Estos alcóxidos metálicos se preparan a partir de un metal alcalino y un alcohol inferior antes de su uso. Estos alcóxidos metálicos se emplean ventajosamente porque son más manejables y baratos que las bases utilizadas convencionalmente tales como LDA y NaH.

15 El disolvente aprótico (I) y el disolvente aprótico (II) son, preferiblemente disolventes hidrocarburo aromático tales como tolueno, xileno y benceno; disolventes hidrocarburo alifático tales como hexano y heptano; disolventes amida tales como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA) y N-metilpirrolidinona (NMP); disolventes sulfóxido tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO); disolventes sulfona tales como sulfolano; o disolventes éter tales como éter dimetílico de dietilenglicol (DME), diglimes, tetrahidrofurano (THF) y éter t-butil metílico (TBME). Estos disolventes se pueden utilizar solos o en forma de mezcla de dos o más disolventes. En la presente invención, el disolvente aprótico (I) y el disolvente aprótico (II) son, preferiblemente, una mezcla de disolventes de tolueno con un disolvente amida o sulfolano con el fin de evitar la formación de impurezas, la manejabilidad y la recuperación y nuevo uso del disolvente. El disolvente (amida o sulfolano) y el tolueno se mezclan preferiblemente en una relación de disolvente (amida o sulfolano)/tolueno (relación en volumen) de 1/2 a 1/50, en particular de 1/3 a 1/10.

20 A continuación se describirán las etapas (a) a (d) de manera secuencial. En la etapa (a), se utiliza como compuesto (1), malonato de dimetilo, malonato de dietilo, malonato de diisopropilo o similar, preferiblemente malonato de dimetilo. Como haluro de isopropilo se utiliza bromuro de isopropilo, cloruro de isopropilo, yoduro de isopropilo o similares. Los diésteres malónicos, haluros de isopropilo y (1E)-1,3-dicloro-1-propeno son compuestos conocidos disponibles industrialmente a precios bajos. Normalmente, se prefiere conseguir estos compuestos como productos comerciales. Estos productos comerciales se pueden utilizar normalmente sin purificación, aunque se pueden purificar si es necesario.

25 La etapa (a) supone la alquilación terciaria que da el compuesto (2) por reacción del compuesto (1) en un disolvente aprótico (I) con una base (I) y después con haluro de isopropilo.

30 En la etapa (a), la cantidad de haluro de isopropilo es, preferiblemente de al menos 1,0 equivalente molar, basado en el compuesto (1) por motivo de la conversión durante la reacción, más preferiblemente de 1,0 a 50,0 equivalentes molares, particularmente preferiblemente de 1,0 a 3,0 equivalentes molares por razones de manejabilidad, rendimiento en volumen y costes. El haluro de isopropilo es, preferiblemente, bromuro de isopropilo por la reactividad y el precio.

35 La cantidad de la base (I) es, preferiblemente 0,9 a 5 equivalentes molares, en particular de 1,0 a 3,0 equivalentes molares, basados en el compuesto (1). La cantidad del disolvente aprótico (I) es, preferiblemente de 0,5 a 20 ml por 1 g del compuesto (1).

40 En la etapa (a), se puede añadir un yoduro metálico tal como yoduro de sodio (NaI) y yoduro de potasio (KI) o un bromuro metálico tal como bromuro de sodio (NaBr) y bromuro de potasio (KBr) para aumentar más la reactividad. Si se añade, la cantidad de este yoduro o bromuro metálico es preferiblemente de 1% en moles a 100% en moles, en particular de 1% en moles a 10% en moles, basado en el haluro de isopropilo.

45 En la etapa (a), la temperatura de reacción es, preferiblemente, de +30 a +180°C, en particular de +70°C a +140°C y el tiempo de reacción es, preferiblemente de 1 hora a 30 horas. La presión de reacción es preferiblemente la presión atmosférica o por encima de ella, en particular la presión atmosférica.

50 En la etapa (a), la reacción se lleva a cabo preferiblemente por un método (a-1) en que el compuesto (1), la base (I) y el haluro de isopropilo se añaden en este orden, o por un método (a-2) en que la base (I), el compuesto (1) y el haluro de isopropilo se añaden en este orden.

55 En la etapa (a), como la base (I), se utiliza preferiblemente una base representada por la fórmula mencionada antes  $M^1OR^1$  ( $M^1$  y  $R^1$  son tales como se han definido antes). Cuando se emplea una base representada por la fórmula

## ES 2 281 675 T3

$M^1OR^1$ , se prefiere también la reacción del compuesto (1) con la base en la presencia del disolvente aprótico (I), primero, y después con el haluro de isopropilo de acuerdo con el método (a-1) ó (a-2). La reacción con una base representada por la fórmula  $M^1OR^1$  produce un alcohol representado por la fórmula  $R^1OH$  como sub-producto. Por ejemplo, cuando la base es  $NaOCH_3$ , se produce metanol como subproducto, y cuando la base es  $NaOC_2H_5$ , se produce etanol como subproducto. El alcohol producido como subproducto se separa preferiblemente del sistema de reacción antes de la reacción con el haluro de isopropilo. El alcohol se separa preferiblemente por evaporación, normalmente por calentamiento antes de la adición del haluro de isopropilo. Se prefiere separar un disolvente prótico tal como el alcohol producido como subproducto por razones de conversión y tiempo de reacción, aunque no detiene el progreso de la reacción incluso si permanece en el sistema de reacción.

En la etapa (a), se prefiere utilizar el haluro de isopropilo en una cantidad de al menos 1 equivalente molar basado en el compuesto (1), y separar el haluro de isopropilo remanente del sistema de reacción después de la reacción. Si el haluro de isopropilo permanece en gran cantidad, el haluro de isopropilo sufre reacción secundaria tal como alquilación cuaternaria del compuesto (2) o una reacción con una base representada por la fórmula  $M^2OR^2$  (donde  $M^2$  y  $R^2$  son tales como se han definido previamente) tal como  $NaOCH_3$  en la subsiguiente etapa (b) para disminuir desfavorablemente el rendimiento del compuesto (3) como el producto deseado. Se prefiere separar el haluro de isopropilo hasta que la cantidad de haluro de isopropilo alcanza el 5% en moles o por debajo, en particular 1% en moles o por debajo, basado en el compuesto (2). El haluro de isopropilo separado se puede volver a utilizar para la reacción en la etapa (a).

La etapa (b) supone la alquilación cuaternaria que da el compuesto (3) por reacción del compuesto (2) con una base (II) en la presencia de un disolvente aprótico (II) y entonces con (1E)-1,3-dicloro-1-propeno.

En la etapa (b), la cantidad de (1E)-1,3-dicloro-1-propeno es, preferiblemente de 0,9 a 50,0 equivalentes molares basado en el compuesto (2), particularmente preferiblemente de 1,0 a 3,0 equivalentes molares por la manejabilidad, rendimiento en volumen y costes. El exceso de (1E)-1,3-dicloro-1-propeno, si lo hay, se puede recuperar para volver a utilizarlo en la etapa (b).

La cantidad de la base (II) es, preferiblemente, 0,9 a 5 equivalentes molares, en particular de 0,9 a 3,0 equivalentes molares, basado en el compuesto (2). Un exceso de la base (II) puede causar una reacción secundaria de la base (II) sin reaccionar con (1E)-1,3-dicloro-1-propeno.

El disolvente aprótico (II) se utiliza preferiblemente en una cantidad de 0,5 a 20 ml por 1 g del compuesto (2).

En la etapa (b), se puede añadir un yoduro metálico tal como  $NaI$  y  $KI$  o un bromuro metálico tal como  $NaBr$  y  $KBr$  para incrementar más la reactividad. La cantidad de este yoduro o bromuro metálico, si se añade, es preferiblemente de 1% en moles a 100% en moles, en particular de 1% en moles a 10% en moles, basado en (1E)-1,3-dicloro-1-propeno.

En la etapa (b), la temperatura de reacción es, preferiblemente, de +30 a +180, en particular de +70°C a +140°C, y el tiempo de reacción es, preferiblemente de 1 a 30 horas. La presión de reacción es, preferiblemente la presión atmosférica o por encima de ella, en particular la presión atmosférica.

En la etapa (b), la reacción se lleva a cabo preferiblemente por un método (b-1) en que el compuesto (2), la base (II) y (1E)-1,3-dicloro-1-propeno se añaden en este orden, o un método (b-2) en que la base (II), el compuesto (2) y (1E)-1,3-dicloro-1-propeno se añaden en este orden.

En la etapa (b), se utiliza como base (II) preferiblemente una base representada por la fórmula  $M^2OR^2$  antes mencionada ( $M^2$  y  $R^2$  son tales como se han definido previamente). Cuando se emplea una base representada por la fórmula  $M^2OR^2$ , se prefiere también la reacción del compuesto (2) con la base en la presencia del disolvente aprótico (II) primero y después con (1E)-1,3-dicloro-1-propeno de acuerdo con el método (b-1) o (b-2). La reacción con una base representada por la fórmula  $M^2OR^2$  produce un alcohol representado por la fórmula  $R^2OH$  como subproducto. Por ejemplo, cuando la base es  $NaOCH_3$ , el metanol se produce como un subproducto, y cuando la base es  $NaOC_2H_5$ , se produce etanol como subproducto. El alcohol producido como subproducto se separa preferiblemente del sistema de reacción antes de la reacción con (1E)-1,3-dicloro-1-propeno. El alcohol se separa preferiblemente por evaporación, normalmente por calentamiento antes de la adición de (1E)-1,3-dicloro-1-propeno. Se prefiere separar el disolvente prótico tal como el alcohol producido como subproducto por razones de conversión y tiempo de reacción, aunque no se detiene el progreso de la reacción incluso si permanece en el sistema de reacción.

En el procedimiento de la presente invención, cuando la etapa (a) es inmediatamente seguida por la etapa (b), se prefiere llevar a cabo las reacciones sucesivamente en el mismo recipiente de reacción sin purificación del compuesto (2) producido en la etapa (a). Es decir, la producción del compuesto (2) en la etapa (a) es preferiblemente seguida por la reacción de la etapa (b) en el mismo recipiente de reacción para dar el compuesto (3).

Es ventajoso llevar a cabo la etapa (a) y la etapa (b) sucesivamente en el mismo recipiente de reacción para la producción industrial porque esto acorta el tiempo de reacción y facilita las operaciones. Sin embargo, si la etapa (a) y la etapa (b) se llevan a cabo sucesivamente, el haluro de isopropilo residual que permanece después de la reacción en la etapa (a) reacciona con malonato de diisopropilo (la fórmula 2) para reducir el rendimiento en la etapa (b). Por

## ES 2 281 675 T3

lo tanto, se prefiere separar el haluro de isopropilo del sistema de reacción después de completar la etapa (a) con el fin de evitar la disminución del rendimiento.

En la presente invención, la etapa (b) va seguida de la etapa (c).

La etapa (c) supone una desalcoxicarbonilación que da un (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentanoato representado por la fórmula (4) por desalcoxi-carbonilación de uno u otro grupo éster en el compuesto (3). Aquí, “desalcoxicarbonilación” significa una reacción que reemplaza un grupo éster (grupo -COOR) por un átomo de hidrógeno.

En el procedimiento de la presente invención, la desalcoxicarbonilación se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente polar en la presencia de agua y una sal inorgánica, bajo calentamiento.

La sal inorgánica para ser utilizada en la etapa (c) es preferiblemente un haluro de metal alcalino, tal como cloruro de sodio (NaCl), cloruro de litio (LiCl) o bromuro de sodio (NaBr), preferiblemente en particular NaCl o LiCl.

En la etapa (c), la cantidad de sal inorgánica es, preferiblemente, de 0,5 a 50 equivalentes molares, en particular de 0,5 a 10 equivalentes molares, basado en el compuesto (3). En la etapa (c), se emplea agua en una cantidad de 0,1 a 50 equivalentes molares, en particular de 0,1 a 3 equivalentes molares, basado en el compuesto (3).

El disolvente polar puede ser un disolvente amida tal como DMF, DMA o NMP, un disolvente sulfóxido tal como DMSO, un disolvente sulfona tal como sulfolano o un disolvente éter tal como DME o THF. Como disolvente polar, se puede emplear un solo disolvente polar o una mezcla de dos o más disolventes polares. Como disolvente polar se prefiere el sulfolano porque asegura una alta reactividad, no se descompone durante la reacción y tiene un punto de ebullición operativamente apropiado. La cantidad de disolvente polar es, preferiblemente, de 2 a 30 veces, en particular de 5 a 15 veces, en peso, el compuesto (3).

En el procedimiento de la presente invención, el compuesto (2) producido en la etapa (a), el compuesto (3) producido en la etapa (b) y el compuesto (4) producido en la etapa (c) se someten preferiblemente a post-tratamiento y/o tratamiento de purificación, respectivamente, para satisfacer los propósitos, por ejemplo, por adición de agua o cloruro de sodio acuoso y luego un disolvente orgánico inmiscible con agua tal como diclorometano, tolueno, acetato de etilo, acetato de butilo, éter t-butil metílico, éter diisopropílico o éter dietílico, a la solución de reacción bruta y luego separando, concentrando y destilando la capa orgánica para aislar el compuesto deseado (tratamiento 1), por lavado de la capa orgánica obtenida en el tratamiento 1 con agua y/o cloruro de sodio acuoso y luego concentrando y destilando la capa orgánica para aislar el compuesto deseado (tratamiento 2), o por enfriamiento de la solución de reacción bruta y destilándola a presión reducida (tratamiento 3). Además, si es necesario, el tratamiento 1 a 3 puede ir precedido o seguido de filtración o adición de un adsorbente tal como carbono activado. Se prefiere especialmente añadir un adsorbente al producto de la etapa (c) para separación con éxito de los alquitranes del producto de reacción.

El (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato (fórmula 4) obtenido por el procedimiento de la presente invención es un compuesto conocido como útil como intermediario para un producto agroquímico o un medicamento. El compuesto (4) es especialmente útil como intermediario para un insecticida o un agente antihipertensivo (WO01/9079). El compuesto (4) se obtiene normalmente como racemato por el procedimiento y, si es necesario, se puede someter a resolución óptica (etapa (d)). La etapa (d) supone la resolución óptica del (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato representado por la fórmula (4) que da un (S)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato ópticamente activo (fórmula 5).

La resolución óptica se puede llevar a cabo, por ejemplo, con los siguientes métodos.

Método (d-1), un método que comprende la hidrólisis del compuesto racémico (4) al correspondiente ácido carboxílico racémico, tratamiento del ácido carboxílico con una base ópticamente activa para dar sales diastereoméricas separadas de la sal diastereomérica deseada por recristalización, tratamiento de la sal diastereomérica separada con un ácido para liberar el ácido carboxílico, y esterificando el ácido carboxílico.

El método (d-2): un método que comprende hacer pasar el compuesto (4) a través de una columna de separación de isómeros ópticos para obtener el isómero ópticamente activo deseado.

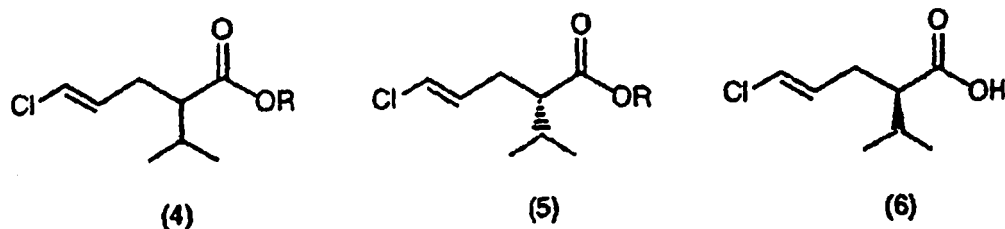
El método (d-3): un método que comprende el tratamiento del compuesto (4) con lipasa o esterasa para hidrolizar selectivamente uno u otro de los isómeros ópticamente activos al éster ópticamente activo deseado.

En el método (d-1), como base ópticamente activa, se puede utilizar cinconidina, fenetilamina o similares.

En el método (d-2), se prefiere la cromatografía de líquidos de alto rendimiento, preparatoria, utilizando columna de separación de isómeros ópticos, especialmente utilizando un sistema SMB (Sistema de Lecho Móvil Simulado).

En el método (d-3), la lipasa o esterasa (que de aquí en adelante se citarán colectivamente como la “enzima”) puede ser una enzima de uso como reactivo, uso médico o industrial. Cuando se emplea una enzima que actúa sobre la forma (R) del compuesto (4) en el método (d-3), la enzima cataliza la hidrólisis del compuesto de la forma (R) del compuesto (4) a compuesto ópticamente activo (6) pero no cataliza la hidrólisis del compuesto (5) como isómero (S) del compuesto (4). Como consecuencia, después de la reacción enzimática, la solución de reacción contiene el

compuesto ópticamente activo (5) y el compuesto ópticamente activo (6). El compuesto (5) y el compuesto (6) pueden separarse utilizando una técnica de separación que utiliza la diferencia en propiedades entre el grupo -COOR en el compuesto (5) y el grupo -COOH en el compuesto (6), y recuperación del compuesto deseado (5). Así se obtiene la resolución óptica.



La etapa (d) se lleva a cabo preferiblemente por el método (d-3) ya que lleva al compuesto deseado (5) con un alto rendimiento y alto ee (exceso enantiomérico), sin ningún equipo especial, con operaciones sencillas, y es adecuado para producción industrial en masa. A continuación se describe, como modo de realización preferido para resolución óptica, el método (d-3) con referencia a una enzima que actúa sobre la forma (R).

La enzima para utilización en el método (d-3) puede tener cualquier origen sin restricciones particulares, pudiendo ser procedente, por ejemplo, de levadura (*Candida Antarctica*) en el caso de lipasa o de hígado porcino en el caso de esterasa. Por ejemplo, como esterasa de hígado porcino, se puede utilizar la enzima para resolución óptica empleada por Johnston DBR y col. en *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 100, páginas 313-315 (1978). Una proteína expresada por introducción del gen de una enzima aislada desde tal lipasa o esterasa en un vector se puede emplear como la enzima del método (d-3).

La lipasa o esterasa se puede inmovilizar en un soporte inerte para facilitar la operación. El soporte inerte es preferiblemente celite, perlas de vidrio porosas, celulosa o su derivado, quitina o su derivado, alginato de calcio,  $\kappa$ -carragenano, poliestireno o su derivado, poliuretano, poliacrilamida, nylon, polialcohol vinílico, un derivado de polietilén glicol, un derivado de polipropilenglicol o un derivado de polibutadieno, y preferiblemente en particular perlas de vidrio porosas, quitina o su derivado o alginato de calcio.

La cantidad de lipasa o esterasa depende de su actividad hidrolítica sobre el compuesto (4) como material de partida de la resolución óptica y es normalmente de  $1 \times 10^{-5}$  a  $1 \times 10\%$  en peso, preferiblemente de  $1 \times 10^{-5}$  a  $5\%$  en peso basado en la cantidad total de compuesto (4).

En la resolución óptica por el método (d-3) se puede emplear, si es necesario, un disolvente y, preferiblemente, se utiliza tal disolvente para facilitar la operación. El disolvente a utilizar puede ser un disolvente acuoso, un disolvente orgánico o una mezcla de ellos, preferiblemente un disolvente acuoso porque el compuesto (5) se obtiene con altos rendimientos y ee (exceso de enantiómero)). El disolvente puede ser un disolvente individual o una mezcla de más disolventes, preferiblemente de un disolvente acuoso y un disolvente orgánico.

La cantidad de disolvente es de 0,1 a 50% en peso, en particular de 1 a 30% en peso, basado en el compuesto (4).

El disolvente acuoso puede ser agua o un agente tampón seleccionado entre los agentes tampón comúnmente utilizados tales como agente tampón fosfato, agente tampón citrato, agente tampón HEPES, agente tampón TRIS, agente tampón acetato y agente tampón MES.

El disolvente orgánico se selecciona entre los disolventes orgánicos ordinarios tales como disolventes alcohol tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol y alcohol t-butílico, disolventes hidrocarburo alifático tales como pentano, hexano y heptano; disolventes hidrocarburo aromático tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes hidrocarburo halogenado tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter t-butil metílico, tetrahidrofurano y dioxano; disolventes cetona tales como acetona, metil etil cetona y metil isobutil cetona; y otros disolventes tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y dimetil sulfóxido. Debido a la posible acción catalítica de la enzima sobre los disolventes éster, se prefiere seleccionar, si se utiliza, un disolvente éster que resista la acción catalítica de la enzima. Además, debido a que puede tener lugar una transesterificación entre disolventes éster y material de partida, se prefiere seleccionar un disolvente éster que no sufra transesterificación. Estos disolventes orgánicos se pueden utilizar solos o en mezcla de dos o más.

La resolución óptica por el método (d-3) se lleva a cabo preferiblemente por adición del compuesto (4) a una solución de la enzima en el disolvente. El compuesto (4) se puede añadir todo de una vez o de forma gradual, preferiblemente de forma gradual, en el procedimiento de la presente invención. Como se ha descrito antes, en el método (d-3) se produce el compuesto (6), que es un ácido carboxílico ópticamente activo. Dado que el ácido carboxílico tiene un fuerte efecto desnaturante sobre la enzima, la actividad enzimática tiende a disminuir a medida que la enzima queda expuesta más tiempo al ácido carboxílico con la concentración progresivamente creciente de ácido carboxílico. Por lo tanto, el tratamiento enzimático del compuesto (4) se lleva a cabo preferiblemente por adición gradual del

## ES 2 281 675 T3

compuesto (4) al sistema de reacción, porque así es posible evitar un incremento repentino de la concentración del compuesto (6) en el sistema de reacción y desnaturalización y pérdida de actividad de la enzima.

La “adición gradual” es conceptualmente opuesta a “adición discontinua” que significa que el compuesto (8) se añade de golpe, y significa que el compuesto (4) se añade al menos una vez después de la iniciación de la reacción del compuesto (4). La adición gradual se lleva a cabo preferiblemente por introducción de una cantidad arbitraria del compuesto (4) al sistema de reacción al menos dos veces después de la iniciación de la reacción o por introducción continua del compuesto (4) a lo largo de un cierto período de tiempo después de la iniciación de la reacción por adición de la enzima. Esta operación se puede llevar a cabo una vez o al menos dos veces durante la reacción.

El compuesto (4) se puede añadir, por ejemplo, por adición del compuesto (4) directamente, o después de disolverlo en un disolvente, a una solución de la enzima en un disolvente, preferiblemente con agitación.

Para la adición del compuesto (4) o su solución, se puede utilizar una alimentación con presión neumática, con bombeado o por gravedad, sin limitaciones particulares.

La velocidad de alimentación del compuesto (4) es, preferiblemente, de 0,005 a 0,1 moles/hora, en particular preferiblemente de 0,01 a 0,05 moles/hora, por 1 gramo de la enzima, aunque no está particularmente limitada, La velocidad de alimentación puede ser constante o variable. El compuesto (4) se añade a lo largo de preferiblemente 4 a 30 horas, preferiblemente en particular de 5 a 20 horas, aunque la duración de la adición no está limitada en particular siempre que quede dentro de un intervalo industrialmente aceptable.

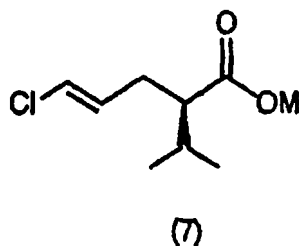
Se prefiere añadir el compuesto (4) en una cantidad total de 0,1 a 60% en peso, particularmente de 1 a 50% en peso para una producción a escala industrial, en términos de concentración total del compuesto (4) (basado en la suma de la cantidad de disolvente y la cantidad total del compuesto (4)).

La reacción enzimática en la etapa (d) requiere normalmente control de las condiciones de reacción tales como temperatura y pH de la solución de reacción. Las condiciones de reacción se eligen de forma apropiada considerando la reacción enzimática, racemización del producto de reacción y formación de subproductos. Cuando se utiliza un disolvente, la temperatura de reacción se prefiere normalmente que sea de -20 a +90°C, particularmente de 0 a +60°C, en particular preferiblemente de +25 a 45°C por razones de velocidad de reacción. El pH de la solución de reacción es, preferiblemente, de 1 a 10, particularmente de 3 a 9, preferiblemente en particular de 7,5 a 8,5 en vistas a la velocidad de reacción y la pureza del compuesto resultante (5). El compuesto (6) producido en el sistema de reacción con el progreso de la resolución óptica puede desplazar el pH de la solución de reacción fuera del intervalo preferible. En tal caso, es preferible ajustar el pH de la solución de reacción por adición de una base inorgánica tal como una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio o amoníaco acuoso, a la solución de reacción.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado siempre que la enzima retenga su actividad y tenga lugar la reacción. Sin embargo, en general, el tiempo de reacción tras completarse la adición gradual es, preferiblemente, de 1 hora a 10 días, particularmente preferiblemente de 1 a 96 horas, para una producción industrial.

El compuesto (5) obtenido en la etapa (d) se somete preferiblemente a post-tratamiento y/o a tratamiento de purificación, dependiendo del propósito.

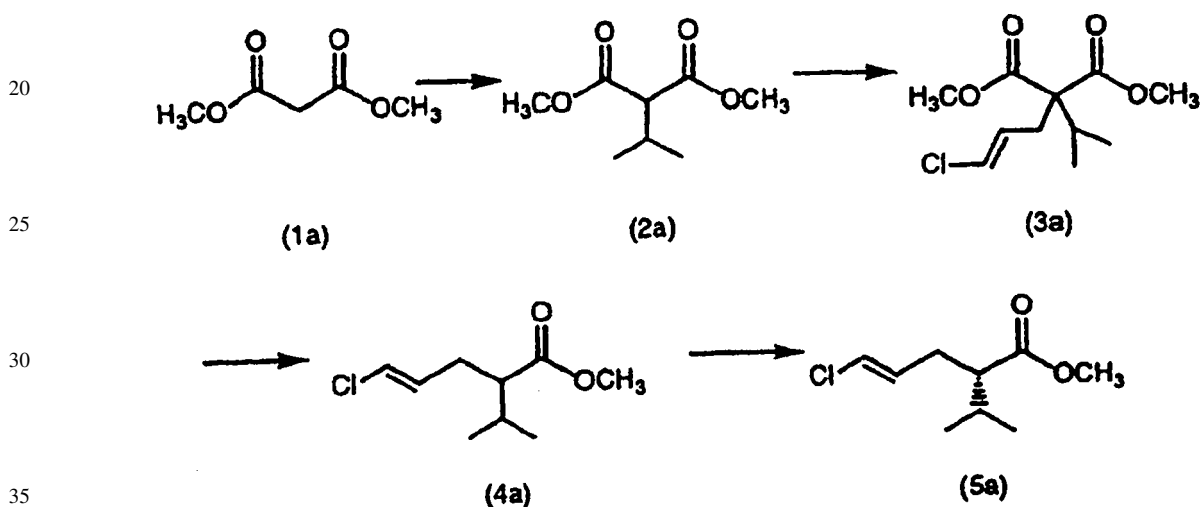
Por ejemplo, se puede mencionar la extracción de la solución de reacción bruta obtenida por la reacción mencionada antes por adición de un disolvente orgánico no-acuoso (tal como hexano, acetato de etilo, éter t-butil metílico, cloruro de metileno, cloroformo o éter dietílico) seguido de un mezclado vigoroso, subsiguiente separación líquido-líquido y recuperación de este disolvente orgánico no-acuoso. La extracción con un disolvente orgánico no-acuoso se puede repetir más de una vez. El procedimiento de extracción antes mencionado da el disolvente orgánico no-acuoso que contiene el compuesto (5) como extracto y deja el compuesto (6) (o los compuestos (6) y (7), si el pH se ajusta como se ha indicado antes) (donde M es un átomo de metal alcalino o NH<sub>4</sub>) en la capa de disolvente acuoso.



La capa de disolvente orgánico no acuosa se lava preferiblemente con un carbonato de metal alcalino acuoso (preferiblemente solución de carbonato de sodio al 5%) para separar el compuesto (6) de la capa de disolvente orgánico no acuosa. Entonces, la capa de disolvente orgánico no acuosa se concentra a presión reducida o se destila para aislar el compuesto (5). El compuesto (5) aislado se puede purificar posteriormente por destilación o similar, si es necesario.

La capa de disolvente acuoso obtenida después de la extracción contiene el compuesto (6) y/o el compuesto (7). El compuesto (6) se puede recuperar de la capa de disolvente acuoso que contiene el compuesto (6) y/o el compuesto (7), por acidificación de la capa de disolvente acuoso con ácido clorhídrico o similar (preferiblemente a pH 4 o por debajo), extracción con un disolvente orgánico no acuoso (tal como hexano, acetato de etilo, éter t-butil metílico, cloruro de metileno, cloroformo o éter dietílico) y posterior separación y concentración de la capa de disolvente orgánico no-acuosa. El compuesto recuperado (6) se puede esterificar con un compuesto alcohol representado por la fórmula ROH en la presencia de ácido sulfúrico y racemizarse para volverlo a utilizar en la etapa (d) (donde R es el mismo definido antes).

Un modo de realización preferido del procedimiento de la presente invención es el siguiente procedimiento de producción del compuesto (5 a): Es decir, al compuesto (1a) se le introduce grupo isopropilo para dar el compuesto (2a), el compuesto (2 a) se hace reaccionar entonces con (1E)-1,3-dicloro-1-propeno para dar el compuesto (3a), y uno u otro de los grupos éster del compuesto (3 a) es desalcoxycarbonilado para dar el compuesto (4a) con alto rendimiento sin isomerización. La resolución óptica del compuesto (4a) conduce al compuesto (5a) con un alto rendimiento y alto ee (exceso enantiomérico).



### Ejemplos

A continuación, se describe la presente invención de manera específica con referencia a Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no queda limitada a estos Ejemplos específicos. De aquí en adelante, la cromatografía de gases se citará como GC, y la cantidad de enzima se da en "Unidades". Una Unidad se define como la actividad de la enzima requerida para convertir 1  $\mu\text{mol}$  de butirato de etilo a 1  $\mu\text{mol}$  de ácido butírico por minuto a 25°C. Las estructuras de los compuestos formados se identifican con arreglo a datos disponibles previamente. La pureza enantiomérica y el exceso enantiomérico se determinaron por GC utilizando columna Lipodex E 50 m x 0,25 mm (Macherey-Nagel).

#### Ejemplo 1

##### *Ejemplo (1) de síntesis de (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato de metilo*

##### Etapa (a)

Se cargó un matraz de 5 litros, equipado con un agitador, un termómetro, un refrigerante y un aparato de destilación, con  $\text{NaOCH}_3$  al 28% en metanol (373, 8 g), tolueno (1250 ml), dimetilformamida (375 ml), y se añadió malonato de dimetilo (250 g) en tolueno (375 ml), gota a gota, a lo anterior. Se calentó gradualmente la mezcla resultante mientras se separaba el metanol formado como subproducto y el metanol proveniente del  $\text{NaOCH}_3$  al 28% en metanol. Se analizó por GC el destilado obtenido con calentamiento, y se detuvo el calentamiento cuando el contenido de metanol del destilado llegaba al 1% o por debajo. Una vez que el sistema se hubo enfriado a 80-90°C, se añadió bromuro de isopropilo (264,8 g) en tolueno (375 ml) y entonces el sistema se calentó, agitando al mismo tiempo, durante 20 horas. Después de confirmar la casi desaparición completa de los materiales de partida por GC, se añadió metanol (200 ml), y el sistema se calentó gradualmente para separar el bromuro de isopropilo remanente. El sistema de reacción se enfrió a 80°C, se añadió, gota a gota,  $\text{NaOCH}_3$  al 28% en metanol (318,4 g). Después de la adición de tolueno (600 ml), el sistema de reacción se calentó gradualmente como se ha descrito antes para separar el metanol, analizándose mientras por GC el destilado obtenido bajo calentamiento y se detuvo el calentamiento cuando el contenido de metanol del destilado alcanzaba 0,5% o por debajo.

## ES 2 281 675 T3

### Etapa (b)

Después de la etapa (a) el sistema de reacción se enfrió a 90°C, y se añadió (1E)-1,3-dicloro-1-propeno (192,3 g) en tolueno (250 ml). Al cabo de dos horas de calentamiento con agitación, el sistema se enfrió a 50°C, y se añadió agua para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con éter diisopropílico (IPE), y el extracto se combinó con la capa orgánica y se lavó con agua y NaCl acuoso al 5%, sucesivamente. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 2-{(2E)-3-cloro-2-propenil}-2-isopropilmalonato de dimetilo (409,7 g). El producto contenía 87% (pureza por GC) de 2-{(2E)-3-cloro-2-propenil}-2-isopropilmalonato de dimetilo y 0,5% como máximo (medido por GC) de bromuro de isopropilo, pero no contenía isómero Z.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,98 (d, 6H, J=6,76), 2,31 (m, 1H), 2,62 (dd, 2H, J=1,16, 7,64), 3,73 (s, 6H), 5,89 (dt, 1H, J=7,60, 13,19), 6,01 (dt, 1H, J=1,16, 13,19).

RMN<sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 18,33, 32,41, 35,14, 51,94, 51,94, 62,06, 119,83, 128,87, 170,66.

### Etapa (c)

El 2-{(2E)-3-cloro-2-propenil}-2-isopropilmalonato de dimetilo (408,0 g obtenido en la etapa (b) se calentó con DMSO (2774 g), H<sub>2</sub>O (59 g) y NaCl (96 g) a 180°C y después se agitó durante 7 horas hasta que la GC confirmaba que la reacción se había completado prácticamente. Después de enfriar el sistema de reacción, se separó el sólido por filtración y la torta del filtro se lavó con IPE. Después de la adición de agua, se extrajo la capa orgánica con IPE, y la capa orgánica resultante se lavó con agua y NaCl acuoso al 5%. La capa orgánica se evaporó a presión reducida y se destiló a presión reducida para dar (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato de metilo (254,2 g) con un rendimiento del 75%, basado en malonato de dimetilo como material de partida. El producto de la etapa (c) no contenía el isómero Z.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,91 (d, 6H, J=6,96), 0,95 (d, 1H, J=6,60), 1,88 (m, 1H), 2,19-2,38 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,82 (dt, 1H, J=7,26, 13,19), 5,99 (dd, 1H, J=5,99, 13,19).

RMN<sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 19,95, 20,03, 30,14, 30,75, 118,60, 62,06, 130,88, 174,74.

### Ejemplo 2

#### *Ejemplo (2) de síntesis de (4E)-5-cloro-3-isopropil-4-pentenoato de metilo*

### Etapa (c)

El 2-{(2E)-3-cloro-2-propenil}-2-isopropilmalonato de dimetilo (10 g) obtenido en la etapa (b) del Ejemplo 1 se calentó con sulfolano (102 ml), H<sub>2</sub>O (1 g) y NaCl (3,5 g) a 225°C y luego se agitó durante 13 horas hasta que se confirmó por GC que la reacción se había completado. Se enfrió el sistema de reacción y se evaporó a presión reducida para dar (4E)-5-cloro-3-isopropil-4-pentenoato de metilo bruto (12,1 g). El producto bruto llevó a (4E)-5-cloro-3-isopropil-4-pentenoato de metilo (10 g) después de dilución con IPE y separación del sulfolano residual por lavado con agua. El análisis por RMN del producto concordaba con los datos obtenidos en el Ejemplo 1. El producto de la etapa (c) no contenía el isómero Z.

### Ejemplo 3

#### *Ejemplo (1) de resolución óptica enzimática de (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato de metilo*

A una solución de 614 Unidades de esterasa de hígado porcino (Roche Diagnostics, Grado Industrial) en tampón fosfato (pH 7,0, 5 mmoles/litro, 230 ml), mantenida a 34-40°C se introdujo como alimentación (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato de metilo racémico (20 g), obtenido de la misma manera que el Ejemplo 2, a un ritmo de 0,65 g/minuto con una bomba de tubo, mientras se agitaba el sistema de reacción con una paleta de agitación para dispersar el material de partida a través del sistema de reacción. Después de que el material de partida se hubo introducido como alimentación de manera continua durante 5 horas y 10 minutos, se continuó la reacción durante 21 horas en las mismas condiciones. El material de partida se introdujo a una concentración de 8% en peso.

El producto de reacción se extrajo con éter t-butil metílico, y la capa orgánica se lavó con carbonato de sodio acuoso al 5% para transferir ácido (R)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoico a la fase acuosa. Se encontró, por análisis de GC, que se había obtenido (S)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato de metilo en la capa orgánica con un rendimiento del 96% y que tenía una pureza enantiomérica de al menos 98% de ee (exceso de enantiómero).

### Ejemplo 4

#### *Ejemplo (2) de resolución óptica enzimática de (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato de metilo*

Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento del Ejemplo 3 excepto en que la alimentación introducida fue de (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato de metilo racémico (20 g) a una velocidad de 0,017 g/min a lo largo de 19 horas y 40 minutos, y luego se continuó la reacción durante 6 horas. Por análisis de GC, se encontró que se había

## ES 2 281 675 T3

obtenido (S)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato de metilo en la fase orgánica con un rendimiento del 96% y tenía una pureza enantiomérica de al menos 98% ee (exceso enantiomérico).

### Ejemplo 5

5 *Ejemplo (3) de resolución óptica enzimática de (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato de metilo*

10 La resolución óptica se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 excepto en que el pH de la solución de reacción se ajustó a 8,0 con 0,5 moles/litro de NaOH acuoso antes de la introducción como alimentación de (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato de metilo racémico (20 g) y se mantuvo a 8,0 por medio de un controlador del pH hasta completarse la reacción. Después de completada la reacción, la solución de reacción se sometió a un post-tratamiento igual al del Ejemplo 3. Se encontró, por análisis de GC que se había obtenido (S)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato de metilo en la fase orgánica con un rendimiento del 96% y que tenía una pureza enantiomérica de al menos 98% ee (exceso de enantiómero).

### 15 Ejemplo 6

*Ejemplo (4) de resolución óptica enzimática de (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato de metilo*

20 Se llevaron a cabo la reacción y el post-tratamiento del Ejemplo 3 excepto en que se añadió (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato de metilo racémico (20 g) todo de una vez en el mismo momento de la iniciación de la reacción, y la reacción se continuó durante 26 horas. Se obtuvo (S)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato de metilo en la fase orgánica y tenía una pureza enantiomérica de 90 %ee (exceso de enantiómero) como máximo.

### 25 **Aplicabilidad industrial**

30 La presente invención proporciona un procedimiento corto para producir selectivamente un (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato útil como intermediario para un producto agroquímico o un medicamento, con un alto rendimiento, sin isomerización, y un procedimiento para producir un (S)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato más útil como intermediario para un compuesto agroquímico o un medicamento, con alto rendimiento y alto ee (exceso de enantiómero) por resolución óptica de (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato obtenido por el procedimiento antes mencionado. El procedimiento de la presente invención utiliza reactivos más baratos y manejables que los procedimientos convencionales y por lo tanto resulta excelente desde el punto de vista económico.

35 Además, los procesos de la presente invención son prácticos para la producción industrial debido a que pueden dar lugar a altos rendimientos sin un equipo de reacción especial.

40

45

50

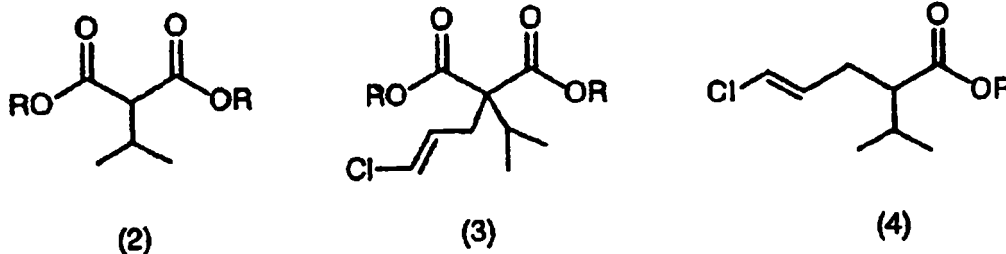
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato representado por la siguiente fórmula (4) (donde R es grupo alquilo de  $C_{1-4}$  o un grupo aralquilo, que comprende la reacción de un compuesto representado por la siguiente fórmula (2) en la presencia de un disolvente aprótico (II) con una base (II) y luego con (1E)-1,3-dicloro-1-propeno para dar un compuesto representado por la siguiente fórmula (3), y desalcoxycarbonilación de uno u otro grupo éster del compuesto representado por la siguiente fórmula (3):

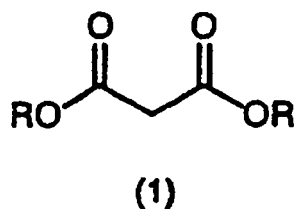


2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde la base (II) es un alcóxido metálico representado por la fórmula  $M^2OR^2$  (donde  $M^2$  es Na o K, y  $R^2$  es grupo alquilo de  $C_{1-4}$ ).

3. El procedimiento según la reivindicación 2, donde el compuesto representado por la fórmula (2) se hace reaccionar con el alcóxido metálico representado por la fórmula  $M^2OR^2$  (donde  $M^2$  y  $R^2$  son tales como se han definido antes) como la base (II), en presencia del disolvente aprótico (II), y se separa entonces un alcohol representado por la fórmula  $R^2OH$  producido como subproducto antes de la reacción con (1E)-1,3-dicloro-1-propeno.

4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde el disolvente aprótico (II) consiste en al menos un disolvente seleccionado del grupo formado por tolueno, xileno, benceno, heptano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, sulfóxido de dimetilo, éter dimetílico de dietilen glicol, tetrahidrofurano, éter t-butil metílico y sulfolano.

5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde el compuesto representado por la fórmula (2) es un compuesto obtenido por reacción de un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) con una base (I) y luego con un haluro de isopropilo en un disolvente aprótico (I) (donde R es tal como se ha definido antes)



6. El procedimiento según la reivindicación 5, donde la base (I) es un alcóxido metálico representado por la fórmula  $M^1OR^1$  (donde  $M^1$  es Na o K, y  $R^1$  es grupo alquilo de  $C_{1-4}$ ).

7. El procedimiento según la reivindicación 6, donde el compuesto representado por la fórmula (1) se hace reaccionar con el alcóxido metálico representado por la fórmula  $M^1OR^1$  (donde  $M^1$  y  $R^1$  son tales como se han definido antes) en la presencia del disolvente aprótico (I), y luego se separa un alcohol representado por la fórmula  $R^1OH$  producido como subproducto antes de la reacción con el haluro de isopropilo.

8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde el compuesto representado por la fórmula (1) se hace reaccionar con al menos 1 equivalente molar del haluro de isopropilo y se separa entonces el haluro de isopropilo hasta que la cantidad de haluro de isopropilo alcanza 5% en moles o por debajo, basado en el compuesto resultante representado por la fórmula (2).

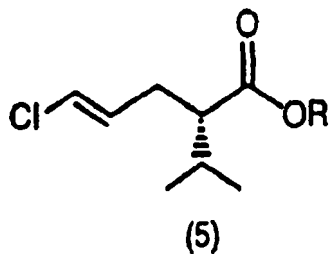
9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, donde el disolvente aprótico (I) consiste en al menos un disolvente seleccionado del grupo formado por tolueno, xileno, benceno, heptano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetil sulfóxido, éter dimetílico de dietilen glicol, tetrahidrofurano, éter t-butil metílico y sulfolano.

10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la desalcoxycarbonilación se lleva a cabo en un disolvente polar en la presencia de agua y una sal inorgánica.

## ES 2 281 675 T3

11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, donde después de obtenerse el compuesto representado por la fórmula (2), se lleva a cabo la reacción que da el compuesto representado por la fórmula (3) en el mismo recipiente.

- 5 12. Un procedimiento para la producción de un (S)-(4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato representado por la siguiente fórmula (5) (donde R es igual a cómo se ha definido antes), que comprende la resolución óptica de un (4E)-5-cloro-2-isopropil-4-pentenoato representado por la fórmula (4) obtenido por el procedimiento que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11



25

30

35

40

45

50

55

60

65