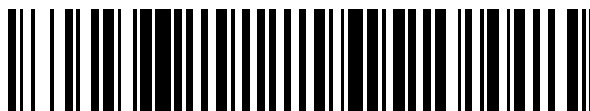


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 220**

51 Int. Cl.:

C07D 303/08 (2006.01)

C07D 303/14 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2010 E 10703446 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2393795**

54 Título: **Procedimiento para la producción de hidroximetildifeniloxiranos y los correspondientes 1-azolilmetil-1,2-difeniloxiranos**

30 Prioridad:

05.02.2009 EP 09152176

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

08.04.2013

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es:

**NOACK, RAINER;
PALM, CLEMENS;
GRÖNING, CARSTEN y
LIPOWSKY, GUNTER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 400 220 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de hidroximetildifeniloxiranos y los correspondientes 1-azolilmetil-1,2-difeniloxiranos.

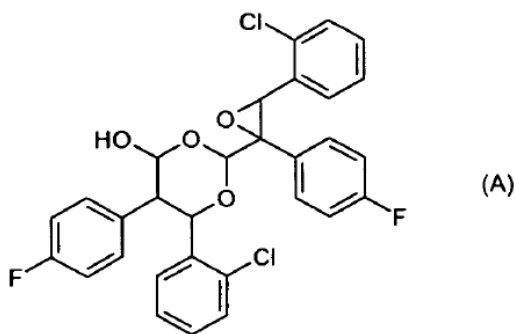
5 La presente invención hace referencia a un procedimiento para la producción de 1-hidroximetil-1,2-difeniloxiranos a partir de 2,3-difenilpropenaleno, mediante epoxidación y reducción. Los hidroximetildifeniloxiranos son productos intermedios de mucho valor para la producción de 1-azolilmetil-1,2-difeniloxiranos, estos últimos pueden producirse fácilmente mediante introducción del grupo azolilo. Correspondientemente, la invención hace referencia también a un procedimiento para la producción de 1-azolilmetil-1,2-difeniloxiranos.

10 La importancia industrial de los azolilmetildifeniloxiranos es enorme. Particularmente en los ámbitos de farmacia y fitoprotección se encuentran numerosos principios activos de esta clase estructural. Así, habrían de citarse en este punto, por ejemplo, en el ámbito de la fitoprotección los 1-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,2-difeniloxiranos como epoxiconazoles con propiedades fungicidas y con propiedades también parcialmente reguladoras del crecimiento.

15 Los procedimientos para la producción de hidroximetildifeniloxiranos son generalmente conocidos, por ejemplo, mediante epoxidación de difenilpropenoles con peróxidos y catalizadores especiales (resumen: A. Pfenninger, "Asymmetric Epoxidation of allylic alcohols: The Sharpless Epoxidation", Synthesis 1986, 89). Sin embargo, generalmente los difenilpropenoles preferentes sustituidos en posición trans respecto al grupo fenilo, no pueden obtenerse, o se obtienen sólo con dificultad, o bien las condiciones de síntesis no son técnicamente viables con un coste razonable.

20 Se logra la producción de los hidroximetildifeniloxiranos de forma conocida con buenos rendimientos, transformando un 2,3-difenilpropenal correspondientemente sustituido mediante epoxidación para obtener 1-formil-1,2-difeniloxirano, y reduciendo el mismo entonces para obtener 1-hidroximetil-1,2-difeniloxirano. Así, en las patentes EP 330 132, EP 332 073, EP 334 035, EP 352 673, EP 352 675 y EP 421 125 se encuentran ejemplos de la epoxidación de 2,3-difenilpropenales sustituidos, por ejemplo, 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenal, para producir los correspondientes formiloxiranos, y su posterior reducción para obtener los 1-hidroximetil-1,2-difeniloxiranos.

25 En el transcurso de la epoxidación y reducción surgen, por otra parte, subproductos. Particularmente en el caso de la utilización de 2,3-difenilpropenales sustituidos, como los utilizados, por ejemplo, para la producción de epoxiconazoles, se incluye un determinado tipo de un subproducto lipófilo – en la reacción citada anteriormente de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenal, con la estructura A



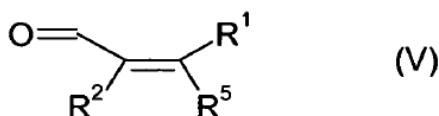
30 - en cantidad considerable.

Resulta especialmente perjudicial que el subproducto pueda volver a presentarse también en el propio producto de valor, el azolilmetildifeniloxirano, cuando se transforma el hidroximetildifeniloxirano contaminado como de costumbre para obtener el azolilmetildifeniloxirano deseado. Como el subproducto perjudica a las propiedades del azolilmetildifeniloxirano, es necesaria una limpieza minuciosa del producto de valor.

35 Un objeto de la presente invención es, por consiguiente, proporcionar un procedimiento para la producción de hidroximetildifeniloxiranos, que contengan menos del subproducto lipófilo inicialmente indicado. Es deseable un contenido de menos del 1% en peso, preferentemente de menos del 0,6% en peso, en relación al producto de valor.

El objeto se resuelve con un procedimiento acorde a la reivindicación 1. Ejecuciones particulares del procedimiento son objeto de las reivindicaciones 2 a 5, 10 y 13 a 15.

Además se epoxida un 2,3-propenal de la fórmula (V):

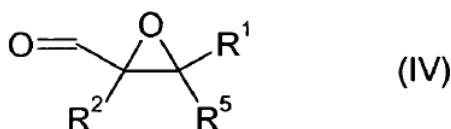


donde

5 R^1 , R^2 , representan independientemente uno de otro, un fenilo en el que cada radical fenilo independientemente uno de otro, puede tener de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, C_1 - C_4 -alquilo halógeno- C_1 - C_4 -alquilo hidroxilo, C_1 - C_4 -alcoxi, halógeno- C_1 - C_4 -alcoxi, mercapto, C_1 - C_4 -alquiltio, halógeno- C_1 - C_4 -alquiltio, sulfinilo sulfonilo C_1 - C_4 -alquilsulfonilo fenilsulfonilo, fenilo, fenoxi, amino, C_1 - C_4 -alquilamino, di- C_1 - C_3 -alquilamino, -NHCO- C_1 - C_3 -alquilo, -NHCOO- C_1 - C_4 -alquilo - COO- C_1 - C_4 -alquilo y -CONH- C_1 - C_4 -alquilo, en donde cada uno de los sustituyentes fenilo, fenoxi y fenilsulfonilo puede tener, independientemente unos de otros, de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre halógeno y C_1 - C_4 -alquil; y

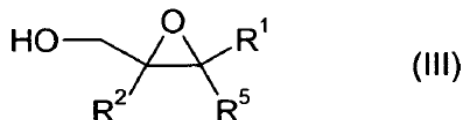
R^5 representa hidrógeno o metilo

para obtener un formiloxirano de la fórmula (IV):



donde R^1 , R^2 y R^5 son tal y como se han definido anteriormente,

15 y se reduce el formiloxirano de la fórmula (IV) para dar un hidroximetiloxirano de la fórmula (III):



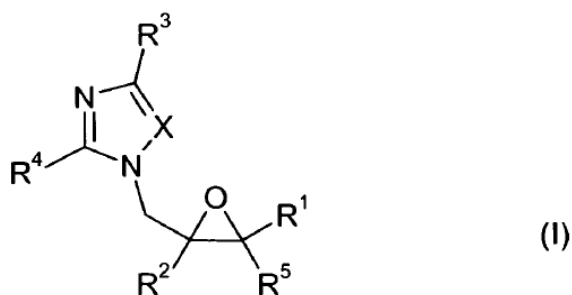
donde R^1 , R^2 y R^5 son tal y como se han definido anteriormente,

estando el procedimiento caracterizado porque se inicia la reducción, mientras la cantidad de compuesto empleado de la fórmula (V) en la mezcla de reacción ascienda aún a, al menos, aproximadamente un 2% molar.

20 En consecuencia, el procedimiento conforme a la invención se caracteriza porque se inicia la reducción ya antes de que se haya transformado completamente el 2,3-propenal de la fórmula (V).

El hidroximetiloxirano de fórmula (III) resultante contiene, esencialmente, mucho menos subproducto lipófilo del citado inicialmente. El contenido del subproducto se encuentra, preferentemente, por debajo del 1% en peso, y particularmente por debajo del 0,6% ó 0,5% en peso. Un resultado tal como este no era de esperar.

25 El procedimiento conforme a la invención tiene, tal y como se ha descrito inicialmente, diversas aplicaciones, ya que los hidroximetiloxiranos resultantes constituyen productos intermedios de mucho valor. Así, el procedimiento conforme a la invención puede ser también parte de un procedimiento acorde a la Reivindicación 6, es decir, de un procedimiento para la producción de azolimetiloxiranos de la fórmula (I):



donde

X representa N o CH;

5 R^3 , R^4 , independientemente uno de otro, son hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 -alquilo, mercapto, -S-CN, C_1 - C_6 -alquiltio, C_1 - C_6 -alqueniltio, C_6 - C_{12} -aril- C_1 - C_3 -alquiltio o C_6 - C_{12} -ariltio, en donde el C_2 - C_6 -alqueniltio puede tener de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre halógeno, C_1 - C_4 -alquilo y halógeno- C_1 - C_4 -alquilo, y el arilo en el C_6 - C_{12} -aril- C_1 - C_3 -alquiltio puede tener de 1 a 5 sustituyentes, seleccionados entre halógeno, C_1 - C_4 -alquilo y halógeno- C_1 - C_4 -alquil; y

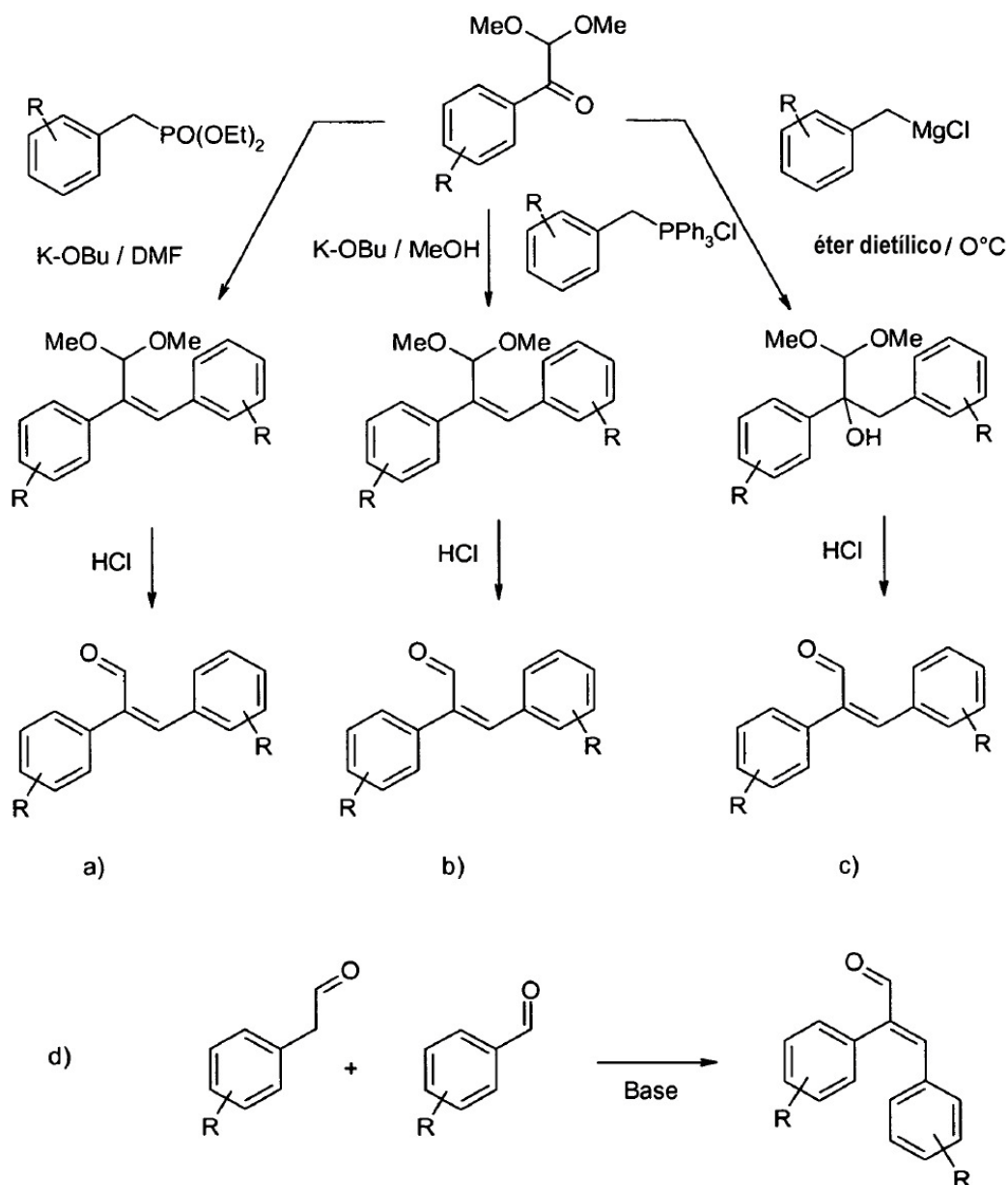
R^1 , R^2 y R^5 tienen uno de los significados aquí indicados.

10 Las ejecuciones particulares del procedimiento son objeto de las reivindicaciones 7 a 15.

Un procedimiento de este tipo contiene como paso adicional la introducción del grupo azolilo en el compuesto de la fórmula (III), para lo que generalmente se sustituye el grupo hidroxilo por un grupo nucleófilo apropiado y se transforma después con el compuesto azolílico deseado.

15 Los eductos para la reacción de epoxidación, es decir, los 2,3-difenilpropenales de la fórmula (V), se pueden elaborar de modo conocido. Por ejemplo, pueden transformarse fenilglioxal-O,O-acetales adecuados con (a) ésteres dialquílicos de ácido bencilfosfórico según Horner, Wadsworth y Emmons (W.S. Wadsworth, Synthetic Applications of Phosphoril-Stabilized Anions, Org. Reactions 26, 83 (2988)); (b) Haluros de benciltrifenilfosfonio conformes a Wittig (M. Ogata et al., Eur. J. Med. Chem. 24 (2999) 238); o (c) haluros de bencilmagnesio según Grignard analog W. Madlung u. M. E. Oberwegner, Chem. Ber. 66, 936 (2936). Además se proporciona para la producción de los 2,3-difenilpropenales como variante d) la condensación aldólica de arilalquilaldehydos con arilaldehydos según la patente

20 WO 2006066499 A2, los 2,3-difenilpropenales fáciles de epoxidar, sustituidos en posición cis- respecto a los grupos fenilo.



La epoxidación puede verificarse de modo conocido.

A los agentes oxidantes convencionales para la epoxidación pertenecen los hidroperóxidos, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de tert-butilo, hidroperóxido de cumilo, hidroperóxido de tert-amilo y hidroperóxido de tritilo, oxígeno molecular, percarbonatos, perboratos y ácidos peroxicarboxílicos, como los ácidos perbenzoico, perácido meta-clorobenzoico, perácido 4-nitrobenzoico, perácido monoftálico, perácido acético, perpropiónico, permaleimítico, monopersuccínico y trifluorperacético, y, aparte de estos, las sales, particularmente las alcalinas o alcalino-térreas, de los ácidos percarboxílicos, perbóricos y perácidos, como percarbonato sódico, perborato sódico o peroxomonosulfato potásico. Son preferentes los hidroperóxidos estéricamente exigentes, como el hidroperóxido de tert-butilo, que origina una formación estereoselectiva de los trans-oxiranos preferentes.

El agente oxidante se utiliza, generalmente, al menos equimolarmente, y preferentemente en exceso al 2,3-propenal de la fórmula (V). La razón molar del agente oxidante a 2,3-propenal de la fórmula (V) asciende, preferentemente, a de 3:1 a 1:1, de manera especialmente preferente de 2:1 a 1:1 y particularmente de 1,5:1 a 1:1. Los hidroperóxidos estéricamente exigentes, como el hidroperóxido de tert-butilo, se utilizan preferentemente en una razón molar de 1,2:1 a 1:1.

La epoxidación se lleva a cabo, preferentemente, a un valor del pH en el rango básico, por ejemplo, a un pH de 7,1 a 14, preferentemente de 10 a 13. Para el ajuste del valor de pH deseado se le añade al medio de reacción,

5 generalmente, una base apropiada. Bases apropiadas son, por ejemplo, los hidróxidos alcalinos y alcalino térreos, como los de sodio, potasio, magnesio o calcio, los carbonatos alcalinos y alcalino térreos, como los de sodio, potasio, magnesio o calcio, y particularmente los hidrogenocarbonatos alcalinos y alcalino térreos, como los de sodio, potasio, magnesio o calcio. El ajuste del valor de pH básico tiene función catalítica, por lo que la base a añadir se designa aquí también como catalizador.

La base se utiliza en tal proporción que el medio de reacción tenga un pH de al menos 7,1, por ejemplo, de 7,1 a 14, preferentemente de al menos 10, por ejemplo, de 10 a 13. Si se usa peróxido de hidrógeno la base se utiliza en tal proporción que el peróxido de hidrógeno se desprotonice, preferentemente, por completo para dar HOO^-).

10 La epoxidación puede realizarse tanto en un medio acuoso como también en uno no acuoso. Los sistemas acuosos pueden resultar particularmente ventajosos, cuando se añaden bases inorgánicas. Si se utilizaran bases orgánicas, solubles en disolventes orgánicos, la epoxidación se llevaría a cabo, preferentemente, en un medio no acuoso. Disolventes orgánicos apropiados en este caso son aquéllos de comportamiento inerte en la reacción de epoxidación. Ejemplos de disolventes orgánicos apropiados son los C_1 - C_4 -alcoholes, como metanol, etanol, propanol, isopropanol y los butanoles, éteres cíclicos y de cadena abierta, como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, éter tert-butilmetílico y similares, hidrocarburos halogenados, como cloruro de metileno, cloroformo o tetraclorocarbono, hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno, nitrobenzono, clorobenceno, ciclorobenceno y los xiloles, derivados de ácido carboxílico, como dimetilformamida y acetato de etilo, nitrilos, como acetonitrilo y propionitrilo, y sulfóxido de dimetilo.

20 La ejecución de la epoxidación se lleva a cabo, preferentemente, de forma que se cargue previamente el 2,3-difenilpropenal de la fórmula (V) y se mezcle con el agente oxidante y, si fuera necesario, la base. La adición del agente oxidante y de la base puede realizarse, además, tanto por separado como también en conjunto, de una sola vez o preferentemente en porciones. Particularmente, puede añadirse primero toda la base y, a continuación, el agente oxidante en porciones.

25 La temperatura de reacción durante la epoxidación asciende, generalmente, a de -20 a $+80^\circ\text{C}$, preferentemente de -0 a 60°C , y particularmente de 20°C a 35°C .

El producto de reacción debido a la epoxidación no se aísla conforme a la invención, sino que la mezcla de reacción se somete a la reducción aún durante el transcurso de la epoxidación. A tal efecto, puede observarse la evolución de la reacción de epoxidación, por ejemplo, mediante adición de educto, es decir, del 2,3-difenilpropenal de la fórmula (V).

30 Para contrarrestar la formación del subproducto lipófilo indicado inicialmente, conforme a la invención, la reducción se inicia mientras en la mezcla de reacción quede aún, al menos, aproximadamente un 2, 3, 4 o 5% molar, en casos particulares, aún, al menos, aproximadamente un 7,5% molar y en condiciones en que aún, al menos, aproximadamente un 10% molar del educto inicialmente introducido en la reacción de epoxidación, es decir, del 2,3-difenilpropenal de la fórmula (V), aún no haya reaccionado. Por otro lado, es particularmente apropiado, con vistas a la posible formación de subproductos de reducción de los difenilpropenales y la consiguiente pérdida de rendimiento global, iniciar la reducción sólo cuando la reacción de epoxidación ya haya alcanzado un grado predeterminado. Así, puede iniciarse generalmente la reducción cuando haya reaccionado más de aproximadamente el 80% molar, preferentemente más de aproximadamente el 85% molar, y particularmente más de aproximadamente el 90% molar del 2,3-difenilpropenal de la fórmula (V) introducido inicialmente en la reacción de epoxidación, es decir, cuando la cantidad de 2,3-difenilpropenal en la mezcla de reacción ascienda a menos del 20% molar, preferentemente menos de aproximadamente el 15% molar, y particularmente menos del aproximadamente 10% molar del 2,3-difenilpropenal de la fórmula (V) inicialmente introducido en la reacción de epoxidación. Si se consideran ambas tendencias opuestas de una posible supresión del subproducto A lo más completa posible, y una producción global lo más alta posible, resulta particularmente ventajosa una reacción en la que se inicie la reducción mientras aún quede en la mezcla de reacción aproximadamente del 2,5 al 15% molar, preferentemente del aproximadamente 3% al 12% molar, y particularmente mientras aún quede, aproximadamente, del 5% al 10% molar del educto introducido inicialmente en la reacción de epoxidación, es decir, del 2,3-difenilpropenal de la fórmula (V).

50 La cantidad de 2,3-difenilpropenal en la mezcla de reacción se puede determinar de modo conocido, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC), con la que puede supervisarse el transcurso de la reacción en todos sus pasos.

55 La reducción se logra, por ejemplo, con hidruros complejos o hidruros metálicos y semimetálicos no complejos. Por hidruros complejos se conocen, en general, los complejos metálicos cargados, que contengan al menos un ligando hidruro. Ejemplos de ellos son el hidruro de litio-aluminio (LiAlH_4), $\text{LiAlH}(\text{O-tert-butil})_3$, $\text{LiAlH}(\text{O-metil})_3$, $\text{NaAlEt}_2\text{H}_2$, hidruro de sodio-boro (NaBH_4) y similares. Ejemplos de hidruros metálicos y semimetálicos no complejos son los boranos, como BH_3 , 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonano) y disiamilborano, AlH_3 , DIBAL-H ($\text{AlH}(\text{isobutil})_2$) y similares.

Son agentes reductores preferentes los hidruros complejos e hidruros metálicos y semimetálicos no-complejos antes indicados, de los que se prefieren especialmente los borohidruros metálicos alcalinos, por ejemplo, borhidruro de sodio.

5 El agente reductor se utiliza generalmente de forma al menos equimolar, y de manera especialmente preferente en exceso respecto al 2,3-propenal de la fórmula (V). La razón molar de agente reductor respecto a 2,3-propenal de la fórmula (V) asciende, preferentemente, a de 3:1 a 1:1, de manera especialmente preferente de 2:1 a 1:1 y particularmente de 1,5:1 a 1:1.

10 La reducción se lleva a cabo, preferentemente, en un valor del pH en el rango básico, por ejemplo, a un pH de 7,1 a 14, preferentemente de 10 a 13. Para el ajuste del valor de pH deseado se añade al medio de reacción generalmente una base apropiada. Bases apropiadas son, por ejemplo, los hidróxidos alcalinos y alcalino térreos, como los de sodio, potasio, magnesio o calcio, los carbonatos alcalinos y alcalino térreos, como los de sodio, potasio, magnesio o calcio, sales metálicas alcalinas de ácidos débiles, como los boratos, y bases orgánicas, como hidróxidos cuaternarios de amonio y en especial tert.aminas, como diazabicycloctano (DABCO), diazabicycloundeceno (DBU), pentametilguanidina o bases fosforadas cíclicas, como BEMP. El ajuste del valor de pH
15 básico tiene función catalítica, por lo que la base a añadir se designa aquí también como catalizador.

La base se utiliza en tal proporción que el medio de reacción tenga un pH de al menos 7,1, por ejemplo, de 7,1 a 14, preferentemente de al menos 10, por ejemplo, de 10 a 13. Por otra parte, hay que tener en cuenta además, que las concentraciones demasiado elevadas de bases fuertes, como NaOH, KOH o los hidróxidos cuaternarios de amonio, conducen a la formación reforzada del subproducto inicialmente descrito.

20 Como el formiloxirano formado no se aísla conforme a la invención, la reducción tiene lugar en el medio de reacción utilizado para la epoxidación. Sin embargo, puede ser apropiado añadir, antes de, simultáneamente a o tras la adición del agente reductor, más disolvente. Éste puede ser otro disolvente diferente del empleado para la epoxidación, y que sirva para ajustar la mezcla de reacción a diluir y/o sus condiciones, que favorezcan la formación y/o ganancia del hidroximetiloxirano. Disolventes apropiados son, por ejemplo, los hidrocarburos alifáticos, preferentemente con de 5 a 8 átomos de carbono, como pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, heptano, octano o cicloctano, o mezclas industriales de alcanos o cicloalcanos, hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y los xiloles, éteres alifáticos acíclicos y cíclicos, preferentemente con de 4 a 8 átomos de carbono, como éter dietílico, éter metil-tert-butílico, éter etil-tert-butílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano o dioxano, o mezclas de los disolventes indicados anteriormente. De manera especialmente
25 preferente, se añaden los éteres o hidrocarburos aromáticos indicados anteriormente.

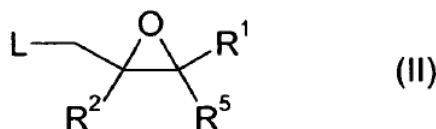
La ejecución se lleva a cabo, preferentemente, de forma que se añada, si fuera necesario, más disolvente y se mezcle con el agente reductor y, dado el caso, la base. La adición del agente reductor y de la base puede realizarse, además, tanto por separado como también en conjunto de una sola vez, o preferentemente en porciones. Particularmente, puede agregarse primero toda la base y, a continuación, el agente reductor en porciones.

35 La temperatura de reacción durante la reducción asciende, generalmente, a de -20 a +80°C, preferentemente de -0 a 60°C, y particularmente de 20°C a 35°C.

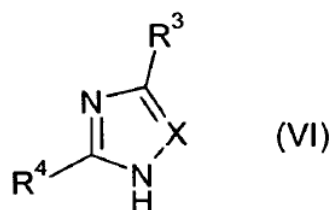
40 La modificación de la mezcla de la reacción de reducción puede realizarse de manera convencional, por ejemplo, mediante desactivación del agente reductor no transformado, por ejemplo, mezclando la mezcla de reacción con un disolvente prótico como agua, o un C₁-C₃-alcohol, como metanol, etanol, propanol o isopropanol, y mediante su posterior limpieza, por ejemplo, mediante extracción, cromatografía y similares.

Para la reacción ulterior del hidroximetiloxirano puede emplearse también, a causa de la alta pureza del producto, directamente la disolución de hidroximetiloxirano obtenida tras la extracción y lavado.

Así, puede realizarse la producción de azolimetiloxiranos de la fórmula (I) inicialmente descrita, por ejemplo, transformando un compuesto de la fórmula (II)



45 donde R¹, R² y R⁵ son tal y como se han definido aquí y L representa un grupo lábil nucleófilo sustituible, con un compuesto de la fórmula (VI)



donde R³, R⁴ y X son tal y como se definen aquí,

o con una sal de adición de bases del compuesto de la fórmula (VI).

5 Otras ejecuciones para esto se encuentran, por ejemplo, en la EP 0 352 675 A2, a la que se hace aquí referencia expresa en toda su extensión.

En consecuencia, la reacción puede realizarse en presencia de una base, de un disolvente o diluyente y/o con adición de un acelerador de la reacción a temperaturas entre 10 y 120°C.

10 A los disolventes y diluyentes apropiados pertenecen las cetonas como la acetona, metiletilcetona o ciclohexanona, nitrilos como acetonitrilo o propionitrilo, alcoholes como metanol, etanol, iso-propanol, n-butanol o glicol, ésteres como los etílico, metílico o butílico de ácido acético, éteres como tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, dioxano o éter diisopropílico, amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida o N-metilpirrolidona. Además sulfóxido dimetílico, sulfolano o las correspondientes mezclas.

15 Son bases apropiadas que pueden utilizarse si fuera necesario, también como agentes ligantes de ácido en la reacción, por ejemplo, los hidróxidos metálicos alcalinos, como los de litio, sodio o potasio, los carbonatos e hidrogenocarbonatos metálicos alcalinos, como los de sodio, potasio o calcio, piridina o 4-dimetilaminopiridina. Sin embargo, también se pueden emplear otras bases habituales. Como aceleradores de reacción se emplean, preferentemente, los haluros metálicos como el yoduro de sodio o de potasio, sales cuaternarias de amonio como el cloruro, bromuro, yoduro o hidrogeno sulfato de tetrabutilamonio, cloruro o bromuro de benciltrietilamonio, o éteres de corona como 12-corona-4, 15-corona-5, 18-corona-6, dibenzo-18-corona-6 o dicitclohexano-18-corona-6.

20 La reacción se efectúa, por ejemplo, a temperaturas entre 20 y 150°C, sin presión o bajo presión, en continuo o discontinuo.

25 Si se utiliza una sal de adición de base con un catión metálico al compuesto de la fórmula (VI), es apropiado llevar a cabo la reacción en presencia de un disolvente o diluyente y con adición de una base orgánica o inorgánica fuerte a temperaturas entre -10 y 120°C. A los disolventes o diluyentes preferentes pertenecen en este caso las amidas como la dimetilformamida, dietilformamida, dimetilacetamida, dietilacetamida, N-metilpirrolidona, hexametilfosfotriamida, los sulfóxidos como el sulfóxido dimetílico y finalmente el sulfolano. Son bases fuertes apropiadas que pueden utilizarse, si fuera necesario, también como agentes ligantes de ácido en la reacción, por ejemplo, los hidruros metálicos alcalinos, como los de litio, sodio o potasio, las amidas alcalinas como las de sodio o potasio, óxidos tert.butílicos de sodio o potasio, de trifenilmetilo litio, y naftalina de litio, sodio o potasio.

30 Los compuestos de la fórmula (II), donde L representa un grupo lábil nucleófilo sustituible como halógeno, C₁-C₆-alquil-SO₂-O- o aril-SO₂-O-, pueden obtenerse, por ejemplo, transformando en los compuestos de la fórmula (III) el grupo CH₂OH- en un grupo lábil apropiado, por ejemplo, en un grupo CH₂L, donde L tiene uno de los significados indicados. El traslado de las funciones alcohol en los grupos lábiles es generalmente conocido y se describe, por ejemplo, en Organicum, VEB Ed. Alemana de las Ciencias, 17^a Edición, Berlín, 1988, pág. 179 y posteriores, al que se hace aquí referencia expresa en toda su extensión.

35 El C₁-C₆-alquilo es un radical alquílico lineal o ramificado con de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de éstos son: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo o *tert*-butilo. El C₁-C₂-alquilo es metilo o etilo y el C₁-C₃-alquilo es, por otra parte, n-propilo o isopropilo.

40 El halógeno-C₁-C₄-alquilo es, por ejemplo, halógenometilo dihalógenometilo trihalógenometilo (R)-1-halógenoetilo, (S)-1-halógenoetilo 2-halógenoetilo 1,1-dihalógenoetilo 2,2-dihalógenoetilo 2,2,2-trihalógenoetilo (R)-1-halógenopropilo, (S)-1-halógenopropilo, 2-halógenopropilo, 3-halógenopropilo, 1,1-dihalógenopropilo, 2,2-dihalógenopropilo, 3,3-dihalógenopropilo, 3,3,3-trihalógenopropilo, (R)-2-halógeno-1-metiletilo, (S)-2-halógeno-1-metiletilo, (R)-2,2-dihalógeno-1-metiletilo, (S)-2,2-dihalógeno-1-metiletilo, (R)-1,2-dihalógeno-1-metiletilo, (S)-1,2-dihalógeno-1-metiletilo, (R)-2,2,2-trihalógeno-1-metiletilo, (S)-2,2,2-trihalógeno-1-metiletilo, 2-halógeno-1-(halógenometil)etilo, 1-(dihalógenometil)-2,2-dihalógenoetilo, (R)-1-halógenobutilo, (S)-1-halógenobutilo, 2-

halógenobutilo, 3-halógenobutilo, 4-halógenobutilo, 1,1-dihalógenobutilo, 2,2-dihalógenobutilo, 3,3-dihalógenobutilo, 4,4-dihalógenobutilo o 4,4,4-trihalógenobutilo. Lo mismo se aplica para los halógeno-alcoxis y halógeno-alquiltios.

5 El hidroxio-C₁-C₄-alquilo es, por ejemplo, hidroximetilo (R)-1-hidroxi-etilo, (S)-1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, (R)-1-hidroxi-propilo, (S)-1-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-propilo, 3-hidroxi-propilo, (R)-2-hidroxi-1-metiletilo, (S)-2-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilo, (R)-1-hidroxi-butilo, (S)-1-hidroxi-butilo, 2-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-butilo o 4-hidroxi-butilo.

El halógeno representa, en el contexto de la presente invención, flúor, cloro, bromo o yodo. Como sustituyente de un radical fenil se prefieren el flúor y el cloro. Lo mismo se aplica para los halógeno-alquiltios y halógeno-alcoxis.

10 El C₂-C₆-alqueno es un radical hidrocarburo simplemente insaturado con 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, por ejemplo, vinilo, alilo (2-propen-1-ilo), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo o metalilo (2-metilprop-2-en-1-ilo).

El C₆-C₁₂-arilo es un radical aromático cíclico con de 6 a 12 miembros, particularmente de 6 a 10. A ellos pertenecen, por ejemplo, el fenilo y el naftilo.

La expresión "sustituido con de 1 a 3 o de 1 a 5 sustituyentes, seleccionados entre..." quiere decir "sustituido con 1, 2 ó 3 y/o 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, seleccionados entre...", donde los sustituyentes pueden ser iguales o distintos.

15 En los productos iniciales, intermedios y finales se prefieren todos los radicales R^x indicados estables frente a las condiciones de epoxidación y de reducción. Cuando sea preciso, sin embargo, puede protegerse temporalmente un radical inestable introduciendo los grupos apropiados.

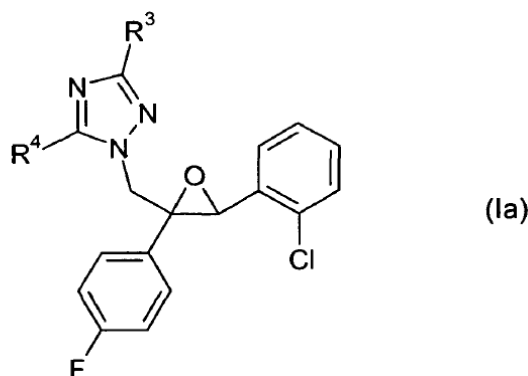
20 En los productos iniciales, intermedios y finales conformes a la invención R¹ y R² representan particularmente fenilo con de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre halógeno, nitro, C₁-C₄-alquilo C₁-C₄-alcoxi, fenoxi, amino, halógeno-C₁-C₂-alquilo y fenilsulfonilo. Se prefieren especialmente los productos intermedios y finales, en los que R¹ y R², independientemente uno del otro, fenilo, con de 1 a 3 átomos de halógeno. Por ejemplo, R¹ es 4-fluorofenilo y R² es 2-clorofenilo. Preferentemente, son R¹ 2-clorofenilo y R² 4-fluorofenilo (como en el epoxiconazol) o R¹ es 2-clorofenilo y R² es 2,4-difluorofenilo.

25 En los productos iniciales, intermedios y finales conformes a la invención, R³ y R⁴ representan particularmente hidrógeno. En otro modo de ejecución en particular, R³ es particularmente hidrógeno y R⁴ particularmente mercapto, -S-CN, C₁-C₆-alquiltio, C₂-C₆-alquenoiltio (por ejemplo, aliltio) o C₆-C₁₂-aril-C₁-C₃-alquiltio (por ejemplo, benciltio), en donde el C₂-C₆-alquenoiltio (por ejemplo, aliltio) puede tener de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre halógeno, C₁-C₄-alquilo y halógeno-C₁-C₄-alquilo y arilo (por ejemplo, fenilo) en C₆-C₁₂-aril-C₁-C₃-alquiltio (por ejemplo, benciltio) puede tener de 1 a 5 sustituyentes, seleccionados entre halógeno, C₁-C₄-alquilo y halógeno-C₁-C₄-alquilo.

30 En los productos iniciales, intermedios y finales conformes a la invención, R⁵ representa particularmente hidrógeno.

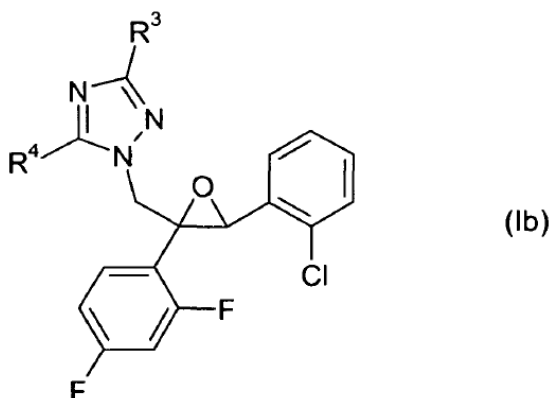
Conforme a un modo de ejecución particular, la invención se relaciona con un procedimiento para la producción de [1,2,4] triazol-1-ilmetiloxiranos, es decir, X es un átomo de nitrógeno.

El azolilmetiloxirano de la fórmula (I) es particularmente un compuesto de la fórmula (Ia)



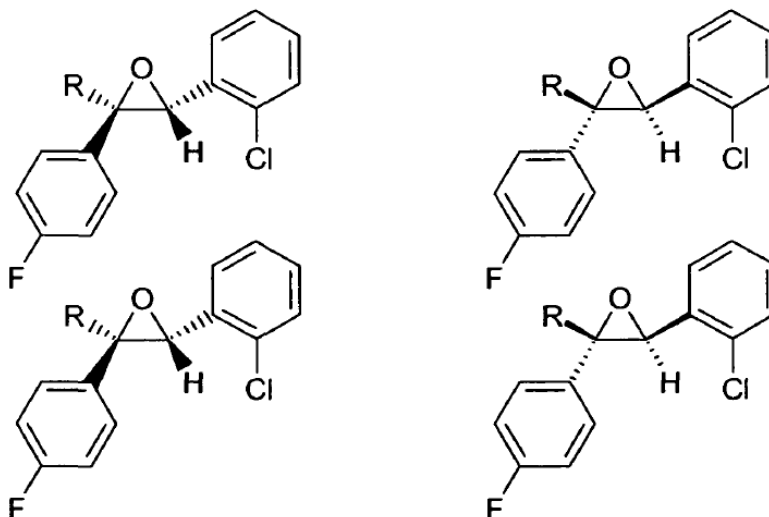
35 donde R³ y R⁴ son tal y como se han definido aquí y representan preferentemente hidrógeno.

En otro modo de ejecución particular, el azolilmetiloxirano de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ib)



donde R^3 y R^4 son tal y como se han definido aquí y R^3 representa, preferentemente, hidrógeno y R^4 preferentemente mercapto, $-S-CN$, C_1-C_6 -alquiltio, C_2-C_6 -alqueniltio (por ejemplo, aliltio) o C_6-C_{12} -aril- C_1-C_3 -alquiltio (por ejemplo, benciltio), en el que el C_2-C_6 -alqueniltio (por ejemplo, aliltio) puede tener de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre halógeno, C_1-C_4 -alquilo y halógeno- C_1-C_4 -alquilo, y el arilo (por ejemplo, fenilo) en el C_6-C_{12} -aril- C_1-C_3 -alquiltio (por ejemplo, benciltio) puede tener de 1 a 5 sustituyentes, seleccionados entre halógeno, C_1-C_4 -alquilo y halógeno- C_1-C_4 -alquilo.

Los productos iniciales, intermedios y finales de la presente invención tienen uno o varios centros de asimetría. Se encuentran, por consiguiente, como compuestos ópticamente activos, por lo general como mezclas enantioméricas. Así se conoce el racemato de los enantiómeros (2R,3S)- y (2S,3R) del compuesto 1-[3-(2-clorofenil)-2-(4-fluorfenil)-oxiranil]metil-1H-[1,2,4]triazol con el nombre común "epoxiconazoles". Por consiguiente, estos compuestos y análogos se pueden encontrar en forma de 4 enantiómeros ópticamente activos, de los que 2 han de calificarse como cis- y 2 como isómeros trans.



El procedimiento conforme a la invención comprende la producción de todos estos isómeros, tanto mezclados como también puros. A tal efecto, puede ser necesario seleccionar los eductos correspondientemente, separar los productos intermedios o finales, y/o seleccionar las condiciones de reacción de tal forma que salgan con retención de la configuración esférica. También se puede dirigir selectivamente, en el transcurso del procedimiento conforme a la invención, la formación de una determinada configuración esférica, por ejemplo, mediante epoxidación enantioselectiva.

Los ejemplos de ejecución descritos a continuación deberían explicar la invención a fondo, sin limitarla.

1. producción de 2,3-propenales de la fórmula (V)

1.1 reacción de fenilgloxal-O,O-acetales con ésteres dialquílicos de ácido bencilfosfónico según Horner y Emmons

1.1.1 producción de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenal

A 42,4 g (0,2 moles) de 4-fluorofenilgloxal-O,O-dimetilacetal (al 96%), disuelto en 300 ml de dimetilformamida seca, se le añadieron, a 40°C, 27,2 g (0,24 moles) de tert.-butilato potásico. Se calentó a continuación a 100-220°C bajo lavado con nitrógeno, y se agregaron por goteo durante 60 min 58 g (0,22 moles) de éster dietílico del ácido (2-clorobencil)-fosfónico. Se removió durante otros 15-30 min, y se examinó además por HPLC la conversión global de 4-fluorofenilgloxal-O,O-dimetilacetal. A continuación se añadieron a la mezcla aprox. 1000 ml de disolución al 10% de sal común, y se extrajo tres veces con 200 ml de cloruro de metileno. Tras el lavado y secado, se evaporó el disolvente y se mezcló el residuo con 150 ml de MeOH y 20 ml de ácido clorhídrico al 16%. Se completó la precipitación tras aproximadamente 30 min mediante adición de agua (20-30 ml), se succionó y lavó con una mezcla de metanol/ agua (3:1) libre de ácido. Tras el secado se obtuvieron 48 g de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenal (producción del 91,7%, Fp. 87-89°C, 21% de isómero cis).

1.1.2 producción de 2-(fenil)-3-(fenil)-propenal

De manera análoga a la del ejemplo 1.1.1, se hizo reaccionar fenilgloxal-O,O-dimetilacetal con éster dietílico del ácido bencilfosfónico (Fp. 90-92°C).

15 1.1.3 producción de 2-(4-clorofenil)-3-(fenil)propenal

De manera análoga a la del ejemplo 1.1.1 se hizo reaccionar 4-clorofenilgloxal-O,O-dimetilacetal con éster dietílico del ácido bencilfosfónico (Fp. 82-84°C).

1.1.4 producción de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-trifluormetilfenil)-propenal

De manera análoga a la del ejemplo 1.1.1 se hizo reaccionar 4-fluorofenilgloxal-O,O-dimetilacetal con éster dietílico de ácido (2-trifluormetilbencil)-fosfónico. Por supuesto, se tiene que recuperar el producto tras la hidrólisis del acetal mediante destilación (Kp. a 0,25 mbar y 112-114°C).

1.2 reacción de fenilgloxal-O,O-acetales con haluros de benciltrifenilfosfonio según Wittig

1.2.1 producción de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenal

En una disolución de 42,44 g (0,1 moles) de cloruro de 2-clorobenciltrifenilfosfonio en 200 ml de metanol seco, se introdujeron a 5-10°C 15,9 g de tert.-butilato de potasio en 75 ml de metanol seco y se agregaron tras aprox. 30 min. 20,2 g (0,095 moles) de 4-fluorofenilgloxal-O,O-dimetilacetal (al 96%) en 25 ml de metanol. Tras 2 h de reflujo a 65°C se dejó enfriar, se filtró de la sal desprendida y se extrajo el disolvente de la lejía madre. El residuo se digirió a continuación en múltiples ocasiones con petroléter o metil-tert.-butiléter/ ciclohexano (1:3) para la separación del óxido trifenilfosfínico y se evaporó la disolución por otra parte. La hidrólisis del OO-acetal y la precipitación del producto final, se llevaron a cabo tal y como se describe en el ejemplo 1.1. Se obtuvieron 21,1 g de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenal.

(84,5% de rendimiento, Fp. 79-84°C, 56% de isómero cis-).

1.3 reacción de fenilgloxal-O,O-acetales con haluros de bencilmagnesio según Grignard

1.3.1 producción de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenal

A 10,6 g (0,44 moles) de virutas de magnesio en 20 ml de éter absoluto se le añadieron a 25-35°C en pocos minutos 5 g de cloruro de 2-clorobencilo y 0,2 ml de bromuro de etilo. Tras el arranque de la reacción se dejó gotear una disolución de 59,8 g (0,369 moles) de cloruro de 2-clorobencilo en 200 ml de éter absoluto. A continuación, se decantó del magnesio en exceso y se sirvió la disolución de Grignard a 0°C. Posteriormente, se dejaron gotear 71 g (0,35 moles) de 4-fluorofenilgloxal-O,O-dimetilacetal, disuelto en 400 ml de tolueno seco, de forma que la temperatura de reacción permaneciera por debajo de 5°C, y se removió hasta la transformación completa (control por HPLC) del acetal tras (aprox. 2h).

Se fundió a continuación sobre aprox. 50 g de hielo y se le agregó mucho ácido clorhídrico al 16%, de forma que se disolviera directamente el precipitado originado. Se separó la fase etérica y se extrajo otras 2 veces con 100 ml de éter metil-tert.-butílico. Tras la extracción del disolvente se trató el residuo en 300 ml de metanol y 40 ml de ácido clorhídrico al 16% y se completó la precipitación surgida adicionalmente con agua (aprox. 50 ml). Se obtuvieron 73 g de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenal.

(69,7% de producción, Fp. 82-95°C, 46% de isómero cis-).

2. producción de hidroximetiloxiranos de la fórmula (III)

2.1 Reacción de epoxidación y reducción independiente

5 Se disolvieron 125 g (0,479 moles) del 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenal (DPP) del ejemplo 1.1.1 en 300 ml de metanol y se mezclaron con 2,7 ml (0,05 moles) de NaOH (al 48%). A continuación se dejaron gotear durante 120 min 66 g (0,512 moles) de tert.-BuOOH (al 70%) de forma que la temperatura permaneciera a 31°C, y se removió a continuación otros 90 min para la conclusión de la epoxidación (tiempo total de reacción = 210 min, conversión del DPP: 98,8%).

10 A continuación se diluyó con 100 ml de tolueno y se le agregaron 42,3 g de disolución de Borol (disolución al 12,5% de NaBH₄ en NaOH al 40%, que contenga 5,29 g de NaBH₄). Tras el procesamiento (1 x extracción con 700 ml de tolueno y 2 x lavado con 150 ml de agua) se obtuvo una mezcla cis/trans del hidroximetiloxirano en tolueno con un rendimiento de 92,2% de isómero trans-.

El sólido obtenido contuvo un 0,92% de subproducto A (Difox) y un 0,09% de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenal sustituido.

2.2 Reacción de epoxidación y reducción conforme a la invención

15 2.2.1 165 min de tiempo total de reacción con 45 min de agitación posterior

Se procedió como en el ejemplo 2.1, aunque se redujo el tiempo total de reacción para la epoxidación a 165 min y se removió posteriormente sólo 45 min. A una conversión DPP del 94,3% se añadió la disolución de Borol y se obtuvo tras la reducción una mezcla cis/trans del hidroximetiloxirano en tolueno con un rendimiento del 92,4% de isómero trans.

20 El sólido obtenido contuvo un 0,55% de subproducto A (Difox) y un 0,55% de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenal sustituido.

2.2.2 150 min de tiempo total de reacción con 30 min de agitación posterior

25 Se procedió como en el ejemplo 2.1, aunque se redujo el tiempo total de reacción para la epoxidación a 150 min y se removió posteriormente sólo 30 min. A una conversión de DPP del 94,3% se añadió la disolución de Borol y se obtuvo tras la reducción una mezcla cis/trans del hidroximetiloxirano en tolueno con un rendimiento del 93,1% de isómero trans.

El sólido obtenido contuvo un 0,24% de subproducto A (Difox) y un 1,06% de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenal sustituido.

2.2.3 120 min tiempo total de reacción sin agitación posterior

30 Se procedió como en el ejemplo 2.1, aunque se redujo el tiempo total de reacción para la epoxidación a 120 min y no se removió posteriormente. A una conversión de DPP del 92,3% se añadió la disolución de Borol y se obtuvo tras la reducción una mezcla cis/trans del hidroximetiloxirano en tolueno con un rendimiento del 91,6% de isómero trans.

El sólido obtenido contuvo un 0,14% de subproducto A (Difox) y un 1,29% de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenal sustituido.

35 2.2.4 hidroperóxido de cumol en vez de hidroperóxido de tert-butilo

Se procedió como en el ejemplo 2.2.2, aunque se sustituyó el hidroperóxido de tert-butilo por hidroperóxido de cumol. A una conversión de DPP del 93,5% se añadió la disolución de Borol y se obtuvo tras la reducción una mezcla cis/trans del hidroximetiloxirano en tolueno con un rendimiento del 92,1% de isómero trans.

40 El sólido obtenido contuvo un 0,28% de subproducto A (Difox) y un 0,98% de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenal sustituido.

2.2.5 Mayor cantidad de catalizador

Se procedió como en el ejemplo 2.1, aunque se redujo el tiempo total de reacción para la epoxidación a 135 min, se removió posteriormente 30 min, se elevó la cantidad de catalizador a 3,5 ml de NaOH al 50% y se redujo a 31°C la temperatura de reacción tras elevarla a 25°C.

A una conversión de DPP del 92,9% se añadió la disolución de Borol y se obtuvo tras la reducción una mezcla cis/trans del hidroximetiloxirano en tolueno con un rendimiento del 90,1% de isómero trans.

El sólido obtenido contuvo un 0,26% de subproducto A (Difox) y un 1,34% de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenol sustituido.

5 2.2.6 agente reductor en dos porciones

Se procedió como en el ejemplo 2.2.2, aunque se añadió, a una conversión de DPP del 94,9%, en dos porciones la cantidad de Borol para la reducción, o sea, 4,2 g inmediatamente y tras 15 min la cantidad restante (38,1 g). Se obtuvo una mezcla cis/trans del hidroximetiloxirano en tolueno con un rendimiento del 92,1% de isómero trans.

10 El sólido obtenido contuvo un 0,21% de subproducto A (Difox) y un 0,64% de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenol sustituido.

2.2.7 hidróxido de tetrametilamonio en vez de NaOH

Se procedió como en el ejemplo 2.2.2, aunque se sustituyó el NaOH por 11,4 g (0,05 moles) de hidróxido de tetrametilamonio (al 40%). A una conversión de DPP del 92,2% se añadió la disolución de Borol y se obtuvo una mezcla cis/trans del hidroximetiloxirano en tolueno con un rendimiento del 88,9% de isómero trans.

15 El sólido obtenido contuvo un 0,16% de subproducto A (Difox) y un 1,14% de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenol sustituido.

2.2.8 ejemplo comparativo en analogía a los ejemplos B y G de la DE 3825586 (EP 352 675):

20 Se disolvieron 85 g (0,326 moles) de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenal (DPP) del ejemplo 1.1.1 en 300 ml de metanol y se mezclaron con 2,3 ml (0,043 moles) de NaOH (al 50%). A continuación se dejaron gotear durante 30 min 27,7 g (0,794 moles) de H₂O₂ (al 50%) de forma que la temperatura permaneciera a 30 °, y se removió a continuación otras 6 h para la conclusión de la epoxidación (tiempo de reacción = 6,5 h, conversión DPP: > 99,5%).

Tras la reducción con 35 g de disolución de Borol (disolución al 12,5% de NaBH₄ en NaOH al 40%) se obtuvo tras el procesamiento (1 x extracción con 600 ml tolueno y 2 x lavado con 150 ml agua) una mezcla cis/trans del hidroximetiloxirano), disuelto en tolueno con un rendimiento de isómero trans del 63,5%.

25 El sólido obtenido contuvo un 2,69% de subproducto A (Difox), un 0,02% de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenol sustituido y otros subproductos (HPLC).

2.2.9 Otro ejemplo comparativo en analogía a los ejemplos B y G de la DE 3825586 (EP 352 675):

30 Se procedió como en el ejemplo 2.2.8, aunque se sustituye el H₂O₂ por 45,3 g (0,352 moles) de hidroperóxido de tert.-butilo (al 70% en agua). A una conversión de DPP del 99,1% se obtuvo una mezcla cis/trans del hidroximetiloxirano en tolueno con una producción del 82,2% de isómero trans.

El sólido obtenido contuvo un 2,45% de subproducto A (Difox), un 0,22% de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-clorofenil)-propenol sustituido y otros subproductos (HPLC).

3. producción de azolilmetiloxiranos de la fórmula (I)

3.1. Triazolilmetiloxirano a partir del hidroximetiloxirano conforme a la invención

35 Se mezcló la disolución del hidroximetiloxirano cis/trans obtenida según el ejemplo 2.2.2 (130 g (0,471 moles) en 800 ml de tolueno) con 78 g (0,612 moles) de N,N-dimetilciclohexilamina y se secó por destilación azeótropa. A 25°C se añadieron a continuación durante 1 h 62 g (0,541 moles) de cloruro de ácido metanosulfónico. Tras 30 min de agitación posterior se completó la reacción y se extrajeron las sales formadas con 2 x 200 ml de agua. Se evaporó la disolución de tolueno del mesiloximetiloxirano a temperaturas por debajo de 80°C al vacío y se extrajo el residuo a
40 continuación en 305 ml de dimetilformamida. Se obtuvo una disolución de aprox. 160 g (0,45 moles) del mesiloximetiloxirano en DMF, que se procesó y se calentó a aprox. 50°C. Con fuerte agitación se añadieron 49 g (0,54 moles) de 1,2,4-triazolido sódico y 0,2 g de 1,2,4-triazol y se calentó a continuación a 70°C. Tras 4 h de agitación a 70°C se examinó la conversión total del mesiloximetiloxirano mediante HPLC. Como el contenido en mesiloximetiloxirano era < 0,2%, se mezcló con 30 ml de metanol y se enfrió lentamente a 30°C. Al mismo tiempo se
45 añadieron por goteo 350 ml de agua, para hacer precipitar el triazolilmetiloxirano formado. Se succionó el precipitado obtenidas, se lavó 2 x con una mezcla de agua/MeOH (80/20) y se secó. Se obtuvieron aprox. 120 g de

triazolilmetiloxirano con un Fp. de 134,7°C, que contuvo un 96,2% de isómero trans, un 2,7% de isómero sim, un 0,37% de isómero cis y un 0,20% de subproducto A (Difox).

3.2 Imidazolilmetiloxirano a partir del hidroximetiloxirano conforme a la invención

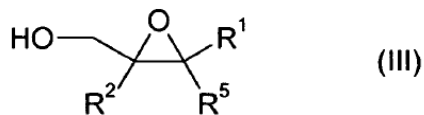
5 Se procedió como en el ejemplo 3.1, aunque se sustituyó el de 1,2,4-triazolido sódico y 0,2 g de 1,2,4-triazol por 46,8 g (0,52 moles) de imidazolido sódico y 0,2 g de imidazol. Se obtuvieron aprox. 88 g de imidazolilmetiloxirano con un Fp. de 122-123°C, que contuvo un 96,2% de isómero trans, un 0,96% de isómero cis y un 0,23% de subproducto A (Difox).

3.3 triazolilmetiloxirano a partir de hidroximetiloxirano impuro

10 Se procedió como en el ejemplo 3.1, aunque se sustituyó el hidroximetiloxirano del ejemplo 2.2.2 por el hidroximetiloxirano del ejemplo 2.2.8. El triazolilmetiloxirano obtenido contuvo un 1,77% de subproducto A (Difox) II. Tras una cristalización de ciclohexano podía reducirse el contenido en II al 0,39%.

REIVINDICACIONES

1. procedimiento para la producción de hidroximetiloxiranos de la fórmula (III):

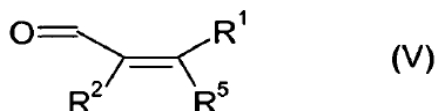


donde

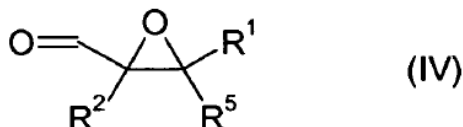
- 5 R^1 , R^2 representan, independientemente unos de otros, fenilo en el que cada radical fenilo puede tener, independientemente unos de otros, de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, C_1 - C_4 -alquilo halógeno- C_1 - C_4 -alquilo hidroxilo, C_1 - C_4 -alcoxi, halógeno- C_1 - C_4 -alcoxi, mercapto, C_1 - C_4 -alquiltio, halógeno- C_1 - C_4 -alquiltio, sulfinilo sulfonilo C_1 - C_4 -alquilsulfonilo fenilsulfonilo fenilo fenoxi, amino, C_1 - C_4 -alquilamino, di- C_1 - C_3 -alquilamino, -NHCO- C_1 - C_3 -alquilo, -NHCOO- C_1 - C_4 -alquilo, -COO- C_1 - C_4 -alquilo y -CONH- C_1 - C_4 -alquilo, en donde cada sustituyente fenilo, fenoxi y fenilsulfonilo puede tener, independientemente unos de otros, de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre halógeno y C_1 - C_4 -alquil; y

R^5 representa hidrógeno o metilo

mediante epoxidación de un 2,3-propenal de la fórmula (V):



- 15 donde R^1 , R^2 y R^5 son tal y como se han definido anteriormente, para dar un formiloxirano de la fórmula (IV):



donde R^1 , R^2 y R^5 son tal y como se han definido anteriormente,

y reducción del formiloxirano de la fórmula (IV),

- 20 **caracterizado porque** la reducción se inicia, mientras la cantidad de compuesto empleado de la fórmula (V) en la mezcla de reacción ascienda aún a por lo menos el 2% molar.

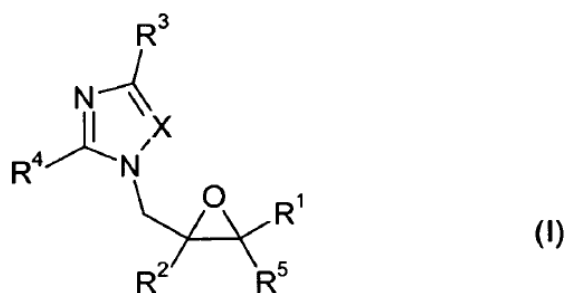
2. Procedimiento acorde a la reivindicación 1, en donde para la epoxidación se transforma el compuesto de la fórmula (V) con un hidroperóxido.

- 25 3. Procedimiento acorde a la reivindicación 2, en el que el hidroperóxido se selecciona entre los hidroperóxidos de tert-butilo, de cumol, de tert-amilo y de tritilo.

4. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la epoxidación se efectúa catalizada por una base.

5. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde para la reducción se añaden un borohidruro metálico alcalino y una base a la mezcla de reacción.

- 30 6. Procedimiento para la producción de azolilmetiloxiranos de la fórmula (I):



donde

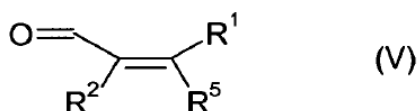
X representa N ó CH;

5 R^1 , R^2 representan, independientemente uno de otro, fenilo en el que cada radical fenilo puede tener, independientemente unos de otros, de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, C_1 - C_4 -alquilo halógeno- C_1 - C_4 -alquilo, hidroxilo, C_1 - C_4 -alcoxi, halógeno- C_1 - C_4 -alcoxi, mercapto, C_1 - C_4 -alquiltio, halógeno- C_1 - C_4 -alquiltio, sulfinilo, sulfonilo C_1 - C_4 -alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, fenilo, fenoxi, amino, C_1 - C_4 -alquilamino, di- C_1 - C_3 -alquilamino, -NHCO- C_1 - C_3 -alquilo, -NHCOO- C_1 - C_4 -alquilo -COO- C_1 - C_4 -alquilo y -CONH- C_1 - C_4 -alquilo, en donde cada uno de los sustituyentes fenilo, fenoxi y fenilsulfonilo puede tener, independientemente unos de otros, de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre halógeno y C_1 - C_4 -alquilo;

15 R^3 , R^4 representan, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 -alquilo, mercapto, -S-CN, C_1 - C_6 -alquiltio, C_2 - C_6 -alqueniltio, C_6 - C_{12} -aril- C_1 - C_3 -alquiltio o C_6 - C_{12} -ariltio, en el que el C_2 - C_6 -alqueniltio puede tener de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre halógeno, C_1 - C_4 -alquilo y halógeno- C_1 - C_4 -alquilo, y el arilo puede tener en el C_6 - C_{12} -aril- C_1 - C_3 -alquiltio de 1 a 5 sustituyentes, seleccionados entre halógeno, C_1 - C_4 -alquilo y halógeno- C_1 - C_4 -alquilo; y

R^5 representa hidrógeno o metilo,

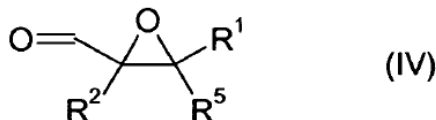
mediante epoxidación de un 2,3-propenal de la fórmula (V):



donde

20 R^1 , R^2 y R^5 son tal y como se han definido anteriormente,

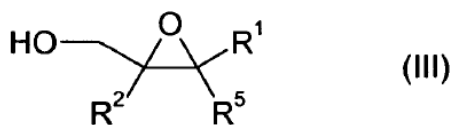
Para dar un formiloxirano de la fórmula (IV):



donde

R^1 , R^2 y R^5 son tal y como se han definido anteriormente,

25 y reducción de los formiloxiranos de la fórmula (IV) para dar un hidroximetiloxirano de la fórmula (III):

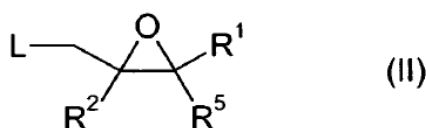


donde R¹, R² y R⁵ son tal y como se han definido anteriormente,

así como introducción del grupo azolilo en el compuesto de la fórmula (III),

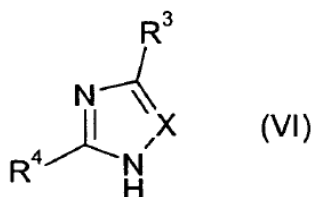
5 **caracterizado porque** la reducción se inicia, mientras la cantidad de compuesto empleado de la fórmula (V) en la mezcla de reacción ascienda aún a al menos el 2% molar.

7. Procedimiento acorde a la reivindicación 6, en el que se introduce el grupo azolilo en el compuesto de la fórmula (III), transformando un compuesto de la fórmula (II)



donde R¹, R² y R⁵ son tal y como se definen en la reivindicación 6 y L representa un grupo lábil nucleófilo sustituible,

10 con un compuesto de la fórmula (VI)



donde R³, R⁴ y X son tal y como se definen en la reivindicación 6,

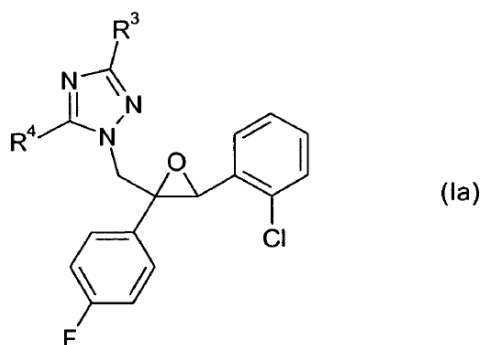
o con una sal de adición de bases del compuesto de la fórmula (VI).

8. Procedimiento acorde a la reivindicación 7, en donde L representa halógeno, C₁-C₆-alquil-SO₂-O- o aril-SO₂-O-.

15 9. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 6 a 8, en donde X es N.

10. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R¹ y R² representan, independientemente uno de otro, fenilo con de 1 a 3 átomos de halógeno.

11. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 6 a 10, en donde el azolilmetiloxirano de la fórmula (I) es el compuesto de la fórmula (Ia),



donde R^3 y R^4 son tal y como se definen en la reivindicación 6.

12. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 6 a 11, en donde R^3 y R^4 representan, en cada caso, hidrógeno.

13. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^5 es hidrógeno.

5 **14.** Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la reducción se inicia cuando la cantidad de compuesto de la fórmula (V) empleado en la mezcla de reacción ascienda a menos del 20% molar.

15. procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la reducción se inicia cuando la cantidad de compuesto empleado de la fórmula (V) en la mezcla de reacción ascienda a del 2,5 al 15% molar.