

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 969**

51 Int. Cl.:

C07D 261/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2009 E 09759739 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2504321**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 2-isoxazolinas 5,5-disustituidas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.06.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

FRASSETTO, TIMO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

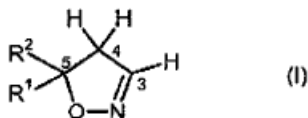
ES 2 467 969 T3

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 preparación de 2-isoxazolininas 5,5-disustituidas

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 2-isoxazolininas 5,5-disustituidas de fórmula (I),



5 en la que
 R¹, R² significan independientemente entre sí respectivamente alquilo C₁-C₆ o halogenoalquilo C₁-C₄; o R¹ y R² forman juntos una cadena de alcanodilo C₂-C₅, que puede estar sustituida de una a cuatro veces con alquilo C₁-C₄ y/o que puede estar interrumpida por oxígeno o por nitrógeno dado el caso alquil (C₁-C₄)-sustituido.

15 Las 2-isoxazolininas se preparan normalmente por cicloadición 1,3-dipolar de óxidos de nitrilo a alquenos (1) o la reacción de cetonas α,β -insaturadas con hidroxilaminas (2) (Lang, S. A.; Lin, Y.-I. en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol.6, Katritzky, A. R.: Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1984, 88-98). En el método (1) ha resultado ser desventajosa la tendencia de los óxidos de nitrilo a la dimerización. La estrategia de síntesis (2) da como resultado con frecuencia mezclas de productos.

Un método adicional para la preparación de 2-isoxazolininas es la transposición intramolecular de O-propargilhidroxilaminas que, sin embargo, supone una síntesis costosa del compuesto de partida (*Synlett* 2006 (3), 463).

20 La ciclación de β -halógeno-cetonoximas supone así mismo la construcción del material inicial mediante síntesis de varias etapas y ha encontrado sólo aplicación aislada (*J. Org. Chem.* 1970 (35), 2065).

Especialmente, la síntesis de 2-isoxazolininas 3-no sustituidas de acuerdo con el método (1) se configura con dificultad, dado que el ácido fulmínico necesario para la cicloadición es estable sólo a temperaturas muy bajas y polimeriza ligeramente. No se logra la activación de nitrometano con isocianatos para la generación del óxido de nitrilo (*Chem. Ber.* 106 (1973), 3291), y la activación de nitrometano con cloruro de trimetilsililo proporciona, en los pocos ejemplos publicados, sólo rendimientos moderados (*J. Org. Chem.* 66 (2001), 2296 y *Tetrahedron* 39 (1983), 2247).

30 No se conoce la reacción directa de aldehídos α,β -insaturados con hidroxilaminas para dar 2-isoxazolininas de acuerdo con el método (2). Una alternativa de dos etapas consiste en la adición de N-hidroxiurea a aldehídos α,β -insaturados en disolución acuosa-metanólica, seguida por la eliminación ácida de ácido carbámico para dar 2-isoxazolininas (*Tetrahedron Lett.* 28 (1975), 2337, *Bull. Soc. Chim.* 5-6 Pt.2 (1979), 281).

35 Como reacción de una etapa está publicada la reacción de aldehídos α,β -insaturados con oximas bajo la acción de un ácido o una combinación de ácido y una base que contiene nitrógeno para dar 2-isoxazolininas 5-monosustituidas (*Synlett* 2008 (6), 827), sin embargo, con un bajo rendimiento espacio-tiempo y exclusivamente para aldehídos β -monosustituidos. El fracaso de la adición de oximas a aldehídos α -ramificados, α,β -insaturados sugiere para esta reacción la importancia de factores estéricos.

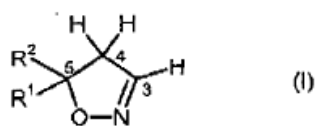
40 La adición de Michael análoga de alcoholes a aldehídos α,β -insaturados con organocatálisis muestra una fuerte dependencia del rendimiento de la exigencia estérica del sustrato en posición β , dando como resultado sustituyentes grandes los rendimientos más bajos (*Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 3039-3041). También la adición catalizada con ácido de alcoholes a cetonas α,β -insaturadas da como resultado, en el caso de enonas terminales o β -monosustituidas, rendimientos satisfactorios. (*Org. Lett.*, Vol.5, No. 12, 2141-44).

La preparación de 2-isoxazolininas se describe además en Pohjakallio y col. (*Chem. Eur. J* 2009 (15), 3960), documentos EP 1 203 768 A1, EP 1 364 946 A1 y WO2008/000469.

Las 2-isoxazolininas 5,5-disustituidas de fórmula (I) son productos intermedios importantes para la preparación de principios activos agroquímicos y farmacéuticos.

45 Por consiguiente, era objetivo de la presente invención la provisión de un procedimiento económico, rentable y seguro, adecuado para la aplicación a escala industrial, para la preparación de 2-isoxazolininas 5,5-disustituidas de fórmula (I).

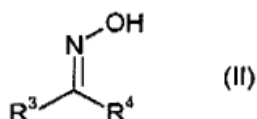
Sorprendentemente se descubrió que las 2-isoxazolininas 5,5-disustituidas de fórmula (I)



se obtienen en un procedimiento de una etapa con muy buen rendimiento a partir de aldehídos β -disustituídos, en la que

- 5 R^1, R^2 significan independientemente entre sí respectivamente alquilo C_1-C_6 o halogenoalquilo C_1-C_4 ; o R^1 y R^2 forman juntos una cadena de alcanodiilo C_2-C_5 , que puede estar sustituida de una a cuatro veces con alquilo C_1-C_4 y/o que puede estar interrumpida por oxígeno o por nitrógeno dado el caso alquil (C_1-C_4)-sustituido;

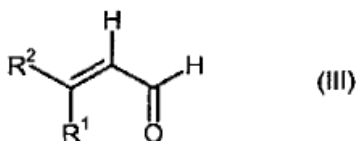
caracterizado porque se hace reaccionar una oxima de fórmula (II)



10 en la que

- R^3, R^4 significan independientemente entre sí respectivamente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_4 , hidroxiiimino-alquilo C_1-C_4 , fenilo, fenil-alquilo C_1-C_4 o fenil-alqueno C_2-C_4 , pudiendo estar sustituidos los anillos de fenilo una o varias veces con alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , di-alquilamino C_1-C_4 , halógeno, hidroxilo o nitro; o R^3 y R^4 forman juntos una cadena de alcanodiilo C_2-C_5 ;

15 con un compuesto carbonílico de fórmula (III),

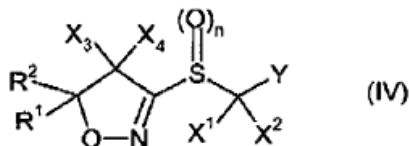


en la que R^1 y R^2 tienen los significados mencionados anteriormente;

en presencia de un catalizador ácido o de un catalizador ácido-base y dado el caso en presencia de un disolvente orgánico.

20 Por lo tanto, es objeto de la presente solicitud el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de 2-isoxazolinas 5,5-disustituídas de fórmula (I).

Las 2-isoxazolinas 5,5-disustituídas son productos intermedios en un procedimiento para la preparación de herbicidas de oxazol de fórmula (IV),



25 teniendo las variables los siguientes significados:

n 0, 1 o 2;

X^1, X^2, X^3, X^4 respectivamente independientemente entre sí hidrógeno, flúor o cloro; e

30 Y fenilo, heteroarilo de 6 miembros con uno a tres átomos de nitrógeno o heteroarilo de 5 miembros con uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar sustituidos fenilo y heteroarilo respectivamente con uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, nitro, ciano, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halogenoalquilo C_1-C_4 , carboxi-alquilo C_1-C_4 , sulfonil-alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_8 , alcoxilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , alquenoiloxilo C_2-C_6 , alquiniloxilo C_2-C_6 y alquilcarboniloxilo C_1-C_4 ; y

35 R^1, R^2 independientemente entre sí respectivamente alquilo C_1-C_6 o halogenoalquilo C_1-C_4 ; o R^1 y R^2 forman juntos una cadena de alcanodiilo C_2-C_5 , que puede estar sustituida de una a cuatro veces con alquilo C_1-C_4 y/o que puede estar interrumpida por oxígeno o por nitrógeno dado el

caso alquil (C₁-C₄)-sustituido.

Los herbicidas de oxazol de fórmula (IV) se conocen por los documentos WO 02/062770 y WO 01/012613.

Otras formas de realización de la presente invención se desprenden de las reivindicaciones, la descripción y los ejemplos. Se entiende que las características mencionadas anteriormente y las que se explicarán a continuación del objeto de acuerdo con la invención no sólo pueden emplearse en la combinación indicada en cada caso, sino también en otras combinaciones, sin abandonar el contexto de la invención.

Las partes de molécula mencionadas para los sustituyentes representan conceptos genéricos para las enumeraciones individuales de los miembros de los grupos individuales. Las cadenas de hidrocarburo pueden ser de cadena lineal o ramificadas. Siempre que no se indique lo contrario, los sustituyentes halogenados portan preferentemente de uno a cinco átomos de halógeno iguales o distintos.

El significado de halógeno representa en cada caso flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro.

Así mismo, significan por ejemplo:

alquilo o las partes de alquilo de carboxialquilo, sulfonilalquilo, fenilalquilo, aril-alquilo, heterociclicialquilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, alquilcarbonilo, hidroximiinoalquilo, alquilamino, alquilcarboniloxilo, alquilsililo y alquilsililoxilo significan un grupo hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetil-etilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo e isómeros de los mismos. Alquilo C₁-C₄ comprende por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetil-etilo.

Cicloalquilo designa grupos hidrocarburo monocíclicos, saturados con tres o más átomos de C, por ejemplo de 3 a 6 miembros de anillo de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Halogenoalquilo o las partes de halogenoalquilo de haloalcoxilo representan alquilo parcial o completamente halogenado, siendo el / los átomo(s) de halógeno en particular flúor, cloro y/o bromo, por ejemplo clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-1,1,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2-bromo-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 1,1,2,2-tetracloroetilo, pentafluoroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propilo, 1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propilo, heptafluoro-1-propilo, heptafluoro-2-propilo, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-butilo o nonafluoro-1-butilo.

Alqueno o las partes de alqueno de fenilalqueno y alquenoiloxilo significan un grupo hidrocarburo monoinsaturado, de cadena lineal o ramificado con dos a seis o dos a cuatro átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, por ejemplo etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo, 1-etil-2-metil-2-propenilo.

Alquino o las partes de alquino de alquinoiloxilo designan grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificados con dos o más átomos de C, por ejemplo de 2 a 4, de 2 a 6, o de 3 a 6 átomos de carbono y un triple enlace, tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo, 1-etil-1-metil-2-propinilo.

Arilo designa un carbociclo aromático de uno a tres núcleos con 6 a 14 miembros de anillo, por ejemplo fenilo, naftilo y antraceno.

Heteroarilo designa un sistema de anillo aromático de 5 o 6 miembros con uno a cuatro átomos de nitrógeno o con uno a tres átomos de nitrógeno y un átomo de oxígeno o azufre, o con un átomo de oxígeno o de azufre.

5 Heterociclilo designa un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático con tres o más átomos de C, por ejemplo anillo heterocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos iguales o distintos, seleccionados del grupo oxígeno, azufre y nitrógeno, y puede estar unido a través de C o N; pudiendo estar oxidado un azufre en el heterociclilo dando S=O o S(=O)₂, y pudiendo formarse con un anillo de fenilo condensado o con un carbociclo C₃-C₆ o con otro heterociclo de 5 a 6 miembros, un sistema de anillo bicíclico.

En el procedimiento de acuerdo con la invención se utilizan preferentemente compuestos de fórmulas (II) y (III), teniendo las variables respectivamente por sí solas o en combinación los siguientes significados:

10 R¹ alquilo C₁-C₆ o halogenoalquilo C₁-C₄;
 R² alquilo C₁-C₆ o halogenoalquilo C₁-C₄;
 R³ hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₄, hidroxiiimino-alquilo C₁-C₄; y
 R⁴ alquilo C₁-C₆; o R³ y R⁴ forman una cadena de alcanodiilo C₂-C₅.

15 De manera especialmente preferente se utilizan compuestos de fórmulas (II) y (III), teniendo las variables respectivamente por sí solas o en combinación los siguientes significados:

R¹ alquilo C₁-C₄, en particular metilo o etilo, de manera especialmente preferente metilo;
 R² alquilo C₁-C₄, en particular metilo o etilo, de manera especialmente preferente metilo;
 R³ hidrógeno, alquilo C₁-C₄, en particular metilo, etilo, isopropilo o isobutilo, de manera especialmente preferente metilo y etilo; y
 20 R⁴ alquilo C₁-C₄, en particular metilo o etilo; o R³ y R⁴ forman una cadena de alcanodiilo C₂-C₅.

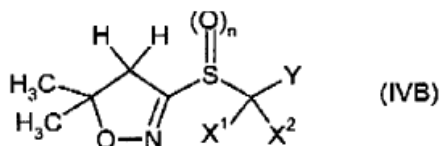
De manera extraordinariamente preferente se utilizan compuestos de fórmulas (II) y (III), teniendo las variables respectivamente por sí solas o en combinación los siguientes significados:

25 R¹ metilo;
 R² metilo;
 R³ metilo o etilo;
 R⁴ metilo o etilo.

Una 2-isoxazolina 5,5-disustituída especialmente preferida de fórmula (I), que se prepara de acuerdo con el procedimiento de acuerdo con la invención, es 5,5-dimetil-2-isoxazolina (Ia), significando R¹ y R² en la fórmula (I) respectivamente metilo.

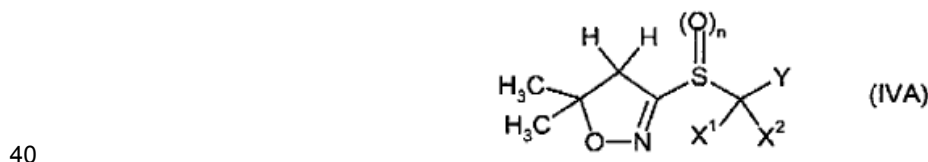


La 2-isoxazolina 5,5-disustituída de fórmula (Ia) con R¹ y R² con el significado de metilo se usa preferentemente como producto intermedio en procedimientos para la preparación de herbicidas de oxazol de fórmula (IVB) en la que



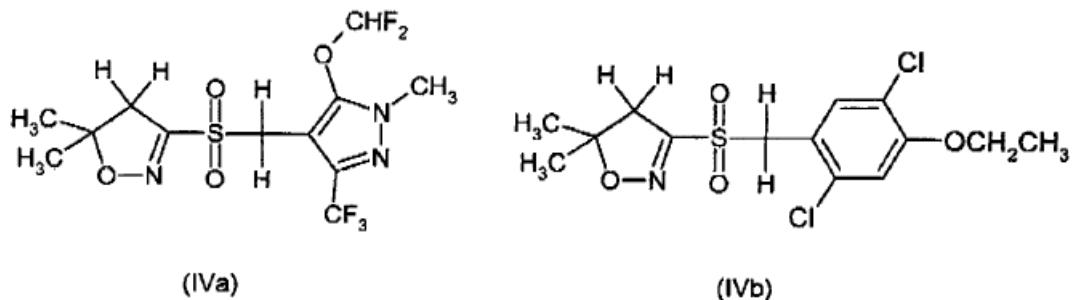
35 n significa 1 o 2;
 X¹, X² significan respectivamente independientemente entre sí hidrógeno o flúor; y
 Y significa fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ y alcoxilo C₁-C₄.

En particular, la 2-isoxazolina 5,5-disustituída de fórmula (Ia) con R¹ y R² con el significado de metilo como producto intermedio se usa en procedimientos para la preparación también de herbicidas de oxazol de fórmula (IVA) en la que



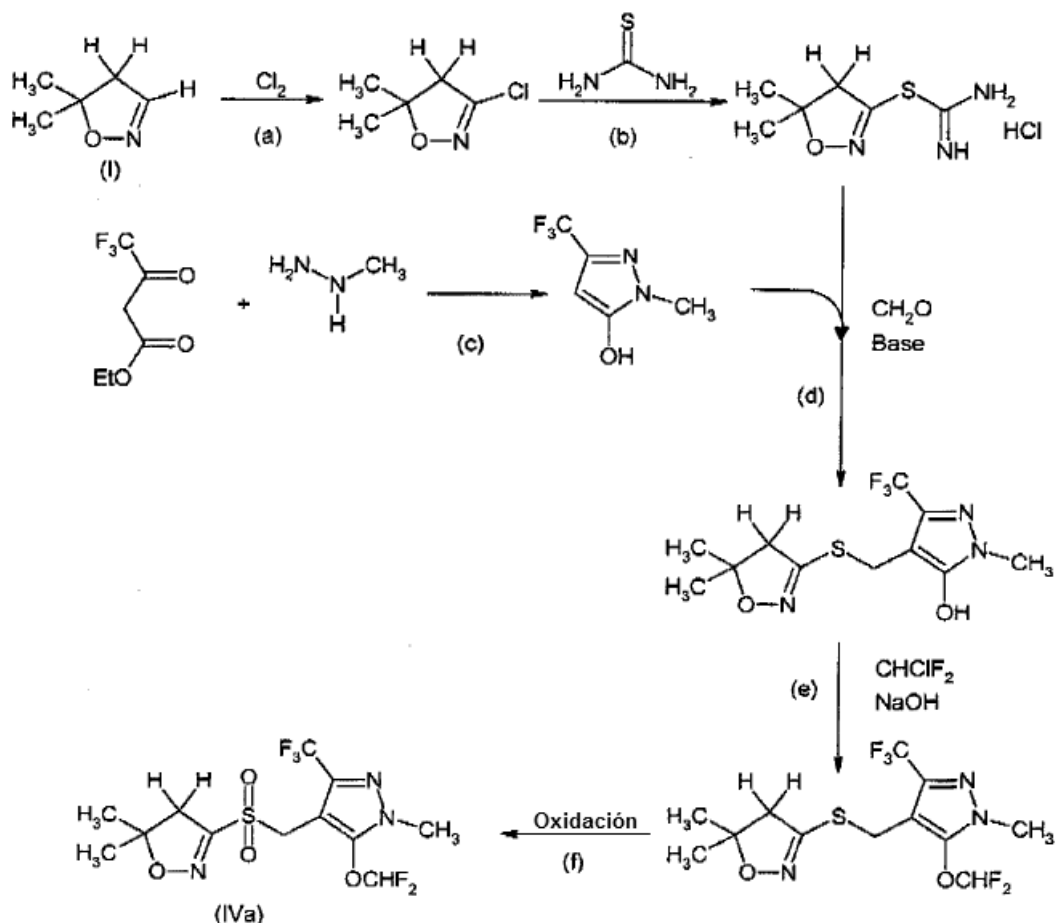
n significa 1 o 2;
 X^1, X^2 significan respectivamente independientemente entre sí hidrógeno o flúor; y
 Y significa pirazolilo, que puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo alquilo C_1-C_4 , halogenoalquilo C_1-C_4 y halogenoalcoxilo C_1-C_4 .

5 De manera extraordinariamente preferente se usa la 2-isoxazolina 5,5-disustituida de fórmula (Ia) como producto intermedio en procedimientos para la preparación de los herbicidas de oxazol de fórmulas (IVa) y (IVb).



10 Partiendo de productos intermedios de fórmula (I) las etapas adicionales en el procedimiento para la preparación de herbicidas de oxazol de fórmula (IV) son en sí conocidas para el experto o se describieron en la bibliografía. Para el compuesto de fórmula (IVa) puede representarse una síntesis posible tal como sigue:

Esquema 1a:

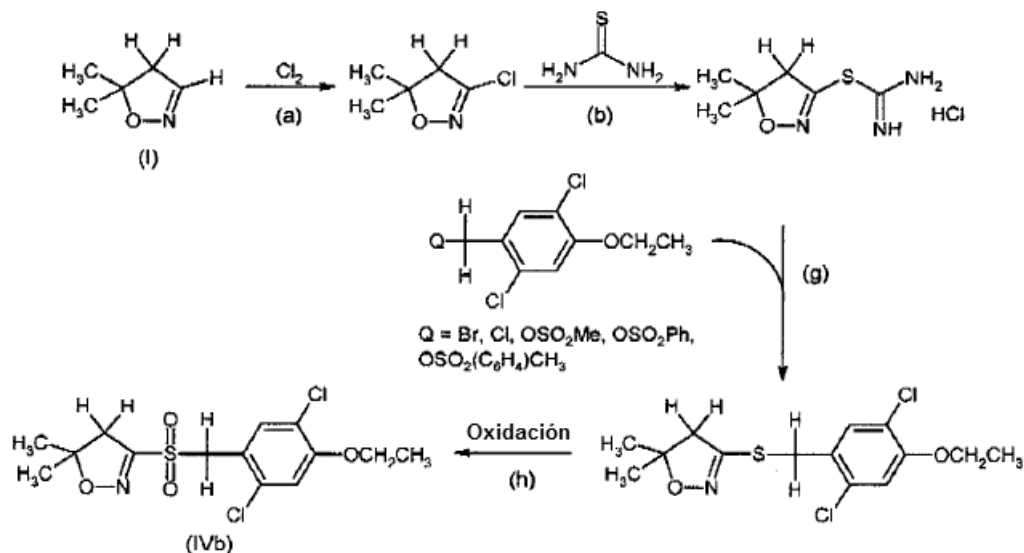


15 La cloración (a) de isoxazolin-3-insustituidas con gas cloro es conocida para el experto (J. Org. Chem. 53 (1988), 4074-81). La siguiente reacción con tiourea para dar sales de tiocarboxamida (b) se describe en el documento EP 1 829 868. La preparación del pirazol (c) a partir de compuestos de dicarbonilo e hidracinas se demuestra por ejemplo en el documento JP2007/031343. La reacción del pirazol hidroxilado con formaldehído, seguida de la reacción con sales de tiocarboxamida (d) se describe en el documento CA 2 560 936 (documento

WO2005/095352). La alquilación del grupo hidroxilo (e) es conocida por el experto por el documento JP2007/246396. La oxidación final del azufre para dar sulfona (f) se emplea por ejemplo en el documento EP 1 405 853.

Para el compuesto de fórmula (IVb) puede representarse una síntesis posible tal como sigue:

Esquema 1b:



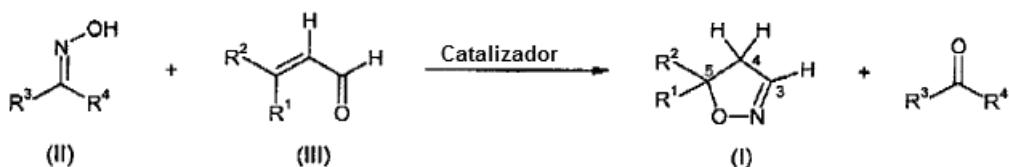
5

La cloración (a) de isoxazolin-3-insustituidas con gas cloro es conocida para el experto (J. Org. Chem. 53 (1988), 4074-81). La reacción posterior con tiourea para dar sales de tiocarboxamida (b) se describe en el documento EP 1 829 868. La sustitución nucleófila de bromuros bencílicos (g) se demostró por ejemplo en el documento WO2007/096576. La oxidación final del azufre para dar la sulfona (h) se emplea por ejemplo en el documento EP 1 405 853.

10

En el procedimiento de acuerdo con la invención se hace reaccionar la oxima de fórmula (II) con el compuesto carbonílico de fórmula (III) en presencia de un catalizador ácido o de un catalizador ácido-base y dado el caso en presencia de un disolvente orgánico (esquema 2):

Esquema 2:



15 Las oximas de fórmula (II) o bien se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse por ejemplo según Yamane, M.; Narasaka, K., en Science of Synthesis, 27 (2004), pág. 605. Así mismo, los compuestos carbonílicos de fórmula (III) se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse por ejemplo según Escher, I.; Glorius, F., en Science of Synthesis, 25 (2006), pág. 733.

20 Por regla general, el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación del compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo en las siguientes condiciones:

la oxima de fórmula (II) y el compuesto carbonílico de fórmula (III) se utilizan en el procedimiento de acuerdo con la invención en una relación molar de 3:1 a 1:3. Preferentemente el exceso de uno de los dos componentes asciende hasta el 20 % en moles, en particular del compuesto carbonílico de fórmula (III). La relación molar preferida de la oxima (II) con respecto al compuesto carbonílico (III) se encuentra correspondientemente en de 1,0:0,8 a 1,0:1,2, de manera especialmente preferente en aproximadamente de 1,0:1,0 a 1,0:1,1.

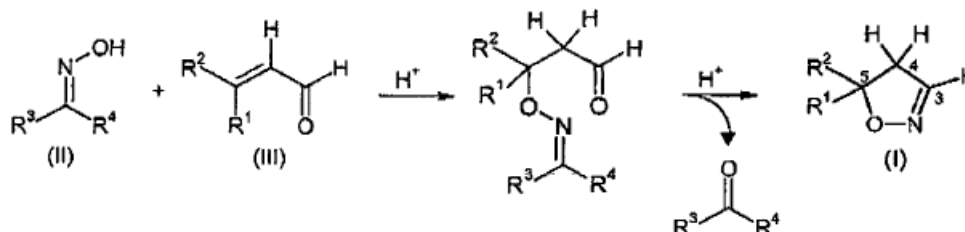
25

La reacción de la oxima de fórmula (II) y el compuesto carbonílico de fórmula (III) tiene lugar en presencia de un catalizador. Catalizadores adecuados son determinados ácidos (catalizador ácido) o mezclas de determinados

ácidos y determinadas bases (catalizador ácido-base).

El procedimiento catalizado con ácido de acuerdo con la invención puede representarse esquemáticamente tal como sigue:

Esquema 3:



- 5 Catalizadores ácidos adecuados son donadores de protones (ácidos de Brönstedt), por ejemplo ácidos inorgánicos y orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos son halohidrócidos y oxiácidos, en particular ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosfónico y ácido fosfínico.

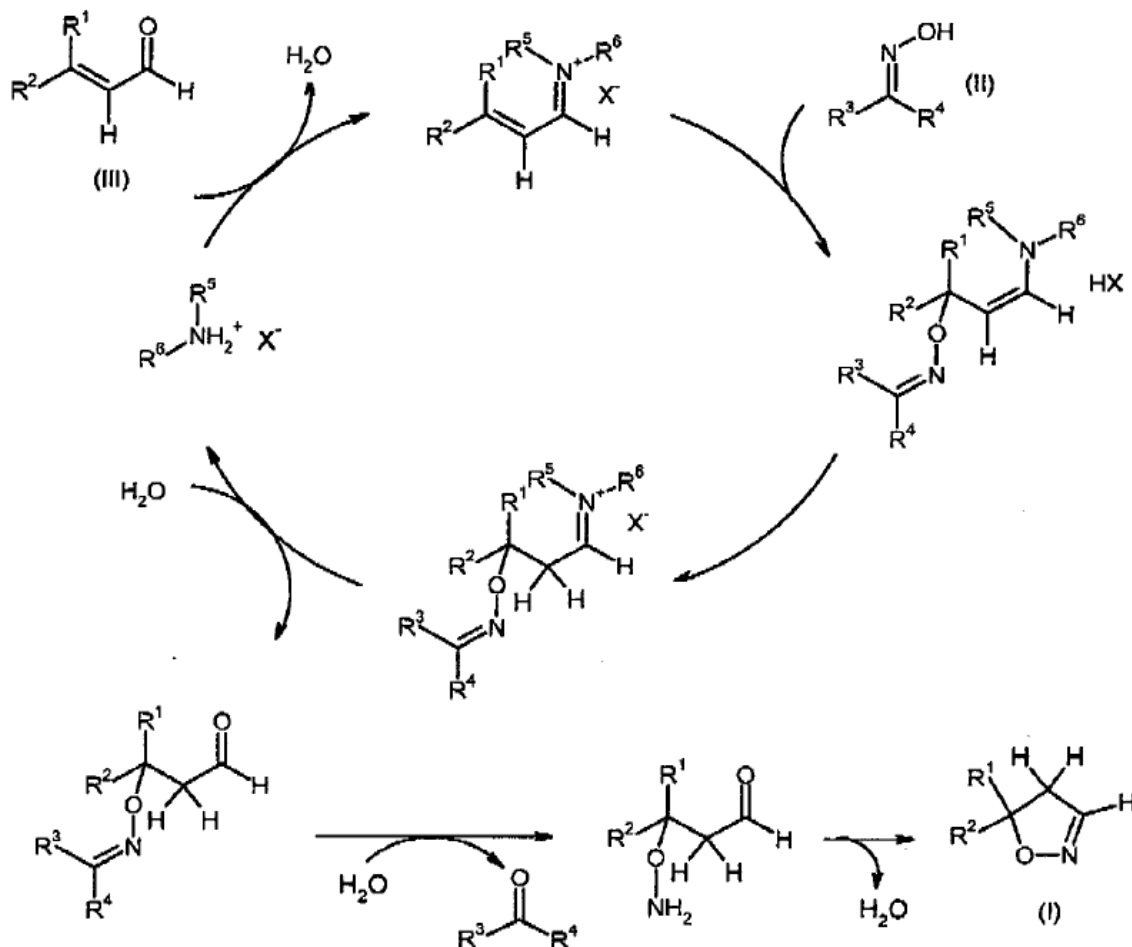
- 10 Ejemplos de ácidos orgánicos son ácidos alifáticos y aromáticos tales como ácidos alquilsulfónicos, ácidos arilsulfónicos, fosfatos de mono-alquilo C₁-C₆, fosfatos de di-alquilo C₁-C₆, fosfatos de monoarilo, fosfatos de diarilo, ácidos alquilcarboxílicos, ácidos halogenoalquilcarboxílicos y ácidos heterociclilcarboxílicos, en particular ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido trifluoroacético y prolina.

En general la reacción discurre catalizada con ácido con tales ácidos con un buen rendimiento, cuyo valor de pKa es inferior a 3,5.

- 15 Si el procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo sólo con catálisis con ácido, entonces se usan preferentemente ácidos fuertes tales como ácido fosfórico, fosfatos de mono-alquilo C₁-C₆, fosfatos de di-alquilo C₁-C₆, fosfatos de monoarilo, fosfatos de diarilo, ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos o ácido trifluoroacético.

El procedimiento catalizado con ácido-base de acuerdo con la invención podría transcurrir de acuerdo con el siguiente esquema:

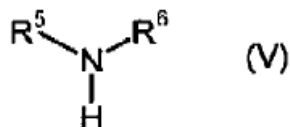
Esquema 4:



Catalizadores ácido-base adecuados son mezclas de los ácidos descritos anteriormente y determinadas bases, pudiendo utilizarse ácido y base separados uno de otro o como sal de adición de ácido.

5 Como bases adecuadas han dado buen resultado compuestos que contienen uno o varios heteroátomos, por ejemplo nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo, siendo nitrógeno un heteroátomo preferido.

Ejemplos de tales bases son aminas primarias o secundarias de fórmula (V)

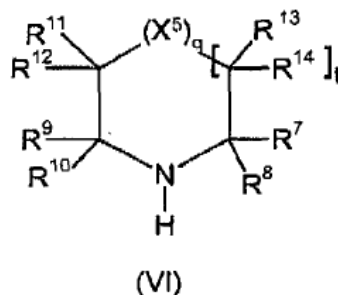


10 en la que R⁵ y R⁶ significan independientemente entre sí respectivamente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, tri-alquil C₁-C₆-sililo, arilo, aril-alquilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁-C₆, y pudiendo estar sustituido el arilo y las partes de heteroarilo de los propios sustituyentes con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halogenoalquilo C₁-C₄, carboxi-alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, alquenoiloxilo C₂-C₆, alquinoiloxilo C₂-C₆, alquilcarboniloxilo C₁-C₄; y pudiendo significar R⁵ adicionalmente hidrógeno.

15 Se prefieren compuestos de fórmula (V) en los que R⁵ y R⁶ signifiquen independientemente entre sí respectivamente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, tri-alquil C₁-C₆-sililo, arilo o aril-alquilo C₁-C₆; y pudiendo estar sustituidas las partes de arilo de los propios sustituyentes con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halogenoalquilo C₁-C₄, carboxi-alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, alquenoiloxilo C₂-C₆, alquinoiloxilo C₂-C₆, alquilcarboniloxilo C₁-C₄; y pudiendo significar R⁵ adicionalmente hidrógeno.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (V) en los que R^5 y R^6 signifiquen independientemente entre sí respectivamente metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo, bencilo o trimetilsililo; y pudiendo significar R^5 adicionalmente hidrógeno; por ejemplo N-metilanilina.

Como alternativa R^5 y R^6 pueden formar juntos una estructura de anillo de fórmula (VI),



5

en la que

X^5 representa O, S, NR^{15} o $CR^{16}R^{17}$;

q es 0 o 1;

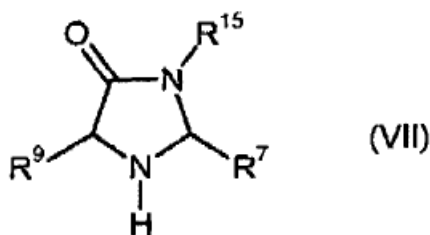
t es 0 o 1; y

10 $R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{16}, R^{17}$ se seleccionan independientemente entre sí de hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, nitro, aminocarbonilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -carbonilo, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, arilo, heteroarilo, aril-alcóxilo C_1-C_6 , y pudiendo estar sustituido el propio alquilo C_1-C_6 con arilo, heteroarilo, heterociclilo o trimetilsililoxilo y pudiendo estar sustituidos los arilo, heterociclilo y partes de heteroarilo de los propios sustituyentes con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo

15 halógeno, nitro, ciano, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halogenoalquilo C_1-C_4 , carboxi-alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , alquenoiloxilo C_2-C_6 , alquiniloxilo C_2-C_6 y alquilcarboniloxilo C_1-C_4 ;

o R^{11} y R^{12} y/o R^{13} y R^{14} forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo ceto; y R^{15} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , aril-alquilo C_1-C_6 .

20 Se prefieren aminas de fórmula (V) o (VI) en las que R^5 y R^6 junto con el grupo NH forman un anillo de imidazolin-5-ona de fórmula (VII),



en la que los sustituyentes tienen la definición mencionada anteriormente.

25 En este sentido se prefieren especialmente compuestos en los que R^7 y R^9 se seleccionan independientemente entre sí de alquilo C_1-C_6 y aril-alquilo C_1-C_6 , preferentemente de metilo, etilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo y fenilmetilo.

Por regla general se añaden los catalizadores a la mezcla de reacción en una cantidad catalítica. En una forma de realización de acuerdo con la invención, la relación molar del compuesto de fórmula II con respecto a los catalizadores ácidos o con respecto a los catalizadores ácido-base se encuentra por debajo de 1:0,1. En una forma de realización preferida, la relación molar se encuentra por debajo de 1:0,05, en una forma de realización especialmente preferida por debajo de 1:0,02.

30

La oxima de fórmula (II) y el compuesto carbonílico de fórmula (III) pueden hacerse reaccionar de acuerdo con la invención tanto sin adición de un disolvente como con adición de un disolvente adecuado.

De acuerdo con una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, la oxima de fórmula (II) y el compuesto carbonílico de fórmula (III) se hacen reaccionar con adición de un disolvente.

35 Disolventes adecuados son disolventes orgánicos, por ejemplo hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, o-, m-, p-dimetilbenceno, 1,3,5-trimetilbenceno, etilbenceno, clorobenceno, o-, m-, p-diclorobenceno, hidrocarburos

alifáticos halogenados tales como tetracloroetano, triclorometano, diclorometano y dicloroetano, hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, heptano, octano, ciclopentano, metilciclopentano y ciclohexano, éteres tales como dietil éter, metil-terc-butil éter, tetrahidrofurano y dioxano, alcoholes tales como metanol y etanol, ésteres tales como éster etílico del ácido acético, nitrilos tales como acetonitrilo o mezclas de los disolventes mencionados.

- 5 Disolventes preferidos son hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos halogenados, hidrocarburos alifáticos, éteres y alcoholes.

Disolventes especialmente preferidos son hidrocarburos aromáticos, en particular tolueno, clorobenceno, diclorobenceno y mezclas de estos disolventes.

- 10 En una forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, el porcentaje del disolvente en la mezcla de reacción, es decir, antes del inicio de la reacción, asciende a menos del 80 % en peso. En una forma de realización especialmente preferida el porcentaje del disolvente asciende a menos del 50 % en peso, de manera especialmente muy preferente a menos del 10 % en peso.

- 15 De acuerdo con una forma de realización especialmente preferida adicional del procedimiento de acuerdo con la invención la oxima de fórmula (II) y el compuesto carbonílico de fórmula (III) se hacen reaccionar entre sí sin adición de un disolvente.

- 20 Por regla general no depende de en qué orden se disponen previamente o añaden la oxima de fórmula (II), el compuesto carbonílico de fórmula (III), el catalizador y dado el caso el disolvente en el recipiente de reacción. De acuerdo con una forma de realización de la invención, la oxima de fórmula (II) y el compuesto carbonílico de fórmula (III) y dado el caso el disolvente se disponen previamente y se ajusta la temperatura deseada. A continuación se añade el catalizador. De acuerdo con otra forma de realización de la invención, la oxima de fórmula (II), el catalizador y dado el caso el disolvente se disponen previamente y se ajusta la temperatura deseada. A continuación se añade el compuesto carbonílico de fórmula (III).

- 25 Por adición se entiende a este respecto tanto la adición en porciones como la adición continua de una sustancia. La adición del catalizador o del compuesto carbonílico de fórmula (III) se realiza preferentemente sin disolvente o disueltos en un disolvente orgánico tal como se definió anteriormente en el transcurso de la reacción. Normalmente se trabaja a una temperatura de reacción de -40 a 100 °C, preferentemente de -20 a 60 °C, en particular de 0 a 30 °C. La mezcla de reacción puede alimentarse sin tratamiento adicional directamente a otros procedimientos. El producto de reacción, la 2-isoxazolina 5,5-disustituida de fórmula (I), puede separarse también de la mezcla de reacción, por ejemplo mediante destilación directa, extracción o cromatografía, preferentemente mediante destilación.

30 Ejemplos de realización:

Ejemplo 1: (Catálisis con ácido-base)

Síntesis de 5,5-dimetil-2-isoxazolina

- 35 Se mezclaron 10,0 g (0,137 moles; 100 % en moles) de acetoxima con 12,7 g (0,151 moles, 110 % en moles) de 3-metil-2-butenal y se enfrió hasta 10 °C. A esta mezcla se añadió en el transcurso de 3 h en porciones una mezcla de 0,13 g (1,2 mmoles, 0,9 % en moles) de N-metilanilina y 0,14 g (1,2 mmoles, 0,9 % en moles) de ácido trifluoroacético, y la temperatura después el 20 % de la adición se aumentó hasta 22 °C. Después de 3 h se aisló el producto de valor a partir de la mezcla de reacción mediante destilación fraccionada a vacío. Punto de ebullición 44-48 °C a 1,7-1,8 kPa. Se obtuvieron 10,0 g de 5,5-dimetil-2-isoxazolina, de acuerdo con RMN de ¹H del 89 % (66 %).

- 40 RMN de ¹H (CDCl₃): 1,40 (s, 6H), 2,75 (d, 2H), 7,06 (s a, 1H).

Ejemplo 2: (Catálisis con ácido-base)

Síntesis de 5,5-dimetil-2-isoxazolina

- 45 Se mezclaron 50,0 g (0,684 moles, 100 % en moles) de acetoxima con 62,6 g (0,744 moles, 109 % en moles) de 3-metil-2-butenal y se enfrió hasta 10-15 °C. A esta mezcla se añadieron en el transcurso de 48 h 1,5 g (6,8 mmoles, 1 % en moles) de trifluoroacetato de N-metilanilinio en porciones de 0,1 g. El producto de valor se aisló a continuación a partir de la mezcla de reacción mediante destilación fraccionada a vacío. Punto de ebullición 44-48 °C a 1,7-1,8 kPa. Se obtuvieron 56,9 g de 5,5-dimetil-2-isoxazolina, de acuerdo con RMN de ¹H > del 91 % (76 %). RMN de ¹H (CDCl₃): 1,40 (s, 6H), 2,75 (d, 2H), 7,06 (s a, 1 H).

Ejemplo 3: (Catálisis con ácido)

- 50 Síntesis de 5,5-dimetil-2-isoxazolina

Se mezclaron 4,35 g de acetoxima (59,5 mmoles, 100 % en moles) y 5,27 g de 3-metil-2-butenal (62,6 mmoles, 105 % en moles) y se mezclaron con 0,13 g de ácido trifluoroacético (1,1 mmoles, 1,9 % en moles). Se agitó durante 60 h a temperatura ambiente y se destiló el producto a vacío (46 °C, 1,8 kPa). Se obtuvieron 4,7 g de aceite incoloro,

según RMN con una pureza de > 95 % (45,0 mmoles, 76 %).

Ejemplo 4: (Catálisis con ácido-base)

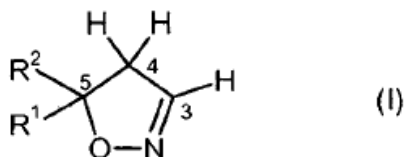
Síntesis de 5,5-dimetil-2-isoxazolina

5 Se dispusieron previamente 0,4 g (2S,5S)-2-terc-butil-3-metil-5-bencil-4-imidazolinona (1,6 mmoles, 1 % en moles) en 50 ml de n-pentano y se mezclaron a 0 °C con 0,19 g de ácido trifluoroacético (1,6 mmoles, 1 % en moles). Se agitó durante 30 min a -3 - 0 °C. A la suspensión generada se añadieron a 0 °C 11,9 g de acetoxima (0,163 moles, 100 % en moles), se calentó la mezcla hasta 20 °C, y se añadieron gota a gota 16,5 g de 3-metil-2-butenal (0,196 moles, 120 % en moles) en el plazo de 5 min. Se agitó durante 16 h a esta temperatura, y el producto se aisló mediante destilación. Se obtuvieron 15,5 g de 5,5-dimetil-2-isoxazolina con una pureza (CG) del 88 %, correspondiente a un rendimiento del 84 %.

10

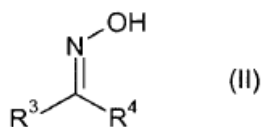
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 2-isoxazolinas 5,5-disustituidas de fórmula (I),



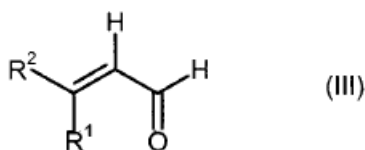
en la que

- 5 R^1 , R^2 significan independientemente entre sí respectivamente alquilo C_1-C_6 o halogenoalquilo C_1-C_4 ; o R^1 y R^2 forman juntos una cadena de alcanodiilo C_2-C_5 , que puede estar sustituida de una a cuatro veces con alquilo C_1-C_4 y/o que puede estar interrumpida por oxígeno o por nitrógeno dado el caso alquil (C_1-C_4)-sustituido; **caracterizado porque** se hace reaccionar una oxima de fórmula (II)



en la que

- 10 R^3 , R^4 significan independientemente entre sí respectivamente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_4 , hidroxiiimino-alquilo C_1-C_4 , fenilo, fenil-alquilo C_1-C_4 o fenil-alquenilo C_2-C_4 , pudiendo estar sustituidos los anillos de fenilo una o varias veces con alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , di-alquilamino C_1-C_4 , halógeno, hidroxilo o nitro; o R^3 y R^4 forman juntos una cadena de alcanodiilo C_2-C_5 ;
- 15 con un compuesto carbonílico de fórmula (III),



en la que R^1 y R^2 tienen los significados mencionados anteriormente;

en presencia de un catalizador ácido o de un catalizador ácido-base y dado el caso en presencia de un disolvente orgánico.

- 20 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 significa alquilo C_1-C_6 o halogenoalquilo C_1-C_4 ; R^2 significa alquilo C_1-C_6 o halogenoalquilo C_1-C_4 ; R^3 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_4 , hidroxiiimino-alquilo C_1-C_4 ; y R^4 significa alquilo C_1-C_6 ; o R^3 y R^4 forman una cadena de alcanodiilo C_2-C_5 .
- 25 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^1 y R^2 significan en cada caso metilo.
4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3 y R^4 significan respectivamente independientemente entre sí metilo o etilo.
5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** la reacción de los compuestos de fórmula (II) y (III) se inicia con menos del 80 % en peso de disolvente orgánico en la mezcla de
- 30 reacción.
6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** la reacción de los compuestos de fórmula (II) y (III) se inicia sin adición de un disolvente orgánico en la mezcla de reacción.
7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** como catalizador se utiliza un catalizador ácido.
- 35 8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** como catalizador se utiliza un catalizador ácido-base.
9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** la relación molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al catalizador se encuentra por debajo de 1:0,1.

10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** la relación molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al catalizador se encuentra por debajo de 1: 0,02.