(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 482 144**

(51) Int. Cl.:

C07C 67/31 (2006.01)
C07C 67/327 (2006.01)
C07C 69/734 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2006** **E 10013918 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014** **EP 2308825**

(54) Título: **Procedimientos para la preparación de un intermedio para azoxistrobina**

(30) Prioridad:

26.04.2005 GB 0508422

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.08.2014

(73) Titular/es:

SYNGENTA LIMITED (100.0%)
European Regional Centre Priestley Road Surrey Research Park Guildford
Surrey GU2 7YH , GB

(72) Inventor/es:

BOYD, EWAN CAMPBELL;
VAAS, JACK HUGH y
WHITTON, ALAN JOHN

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 482 144 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

Procedimientos para la preparación de un intermedio para azoxistrobina

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un precursor del fungicida de estrobilurinas (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (azoxistrobina).

Los métodos para preparar azoxistrobina se describen en el documento WO 92/08703. En un método, la azoxistrobina se prepara haciendo reaccionar 2-cianofenol con (*E*)-2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo.

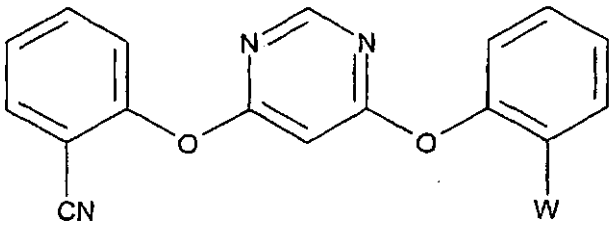
Un método de rendimiento elevado para producir derivados 4,6-bis(ariloxi)pirimidínicos asimétricos se describe en el documento WO 01/72719, en el que se hace reaccionar 6-cloro-4-ariloxipirimidina con un fenol, opcionalmente en presencia de un disolvente y/o una base, con la adición de 2 a 40% en peso de 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO).

El documento GB 2 255 092 A describe fungicidas de 1,2,3-triacina y procedimientos para prepararlos.

El documento EP 0 242 081 A1 describe derivados de ácido acrílico que son útiles en la agricultura, y procedimientos para prepararlos.

La presente descripción se basa en el descubrimiento de que, cuando se prepara azoxistrobina o un nuevo precursor acetálico de azoxistrobina usando DABCO como catalizador, se pueden usar cantidades de este catalizador relativamente caro significativamente menores que las que se contemplan en el documento WO 01/72719 sin comprometer el rendimiento. Aparte de reducir el coste de la fabricación, esto ha añadido el beneficio medioambiental de reducir la cantidad de catalizador descargada en el efluente acuoso del proceso.

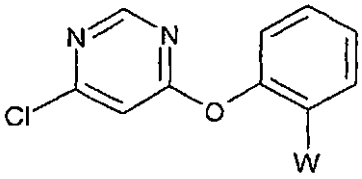
De este modo, según la presente descripción, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ o el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$, o una mezcla de los dos grupos, que comprende

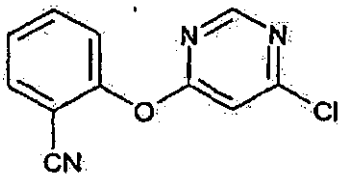
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

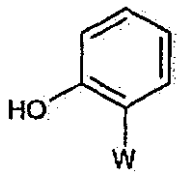
en la que W tiene el significado dado anteriormente, con 2-cianofenol, o una sal del mismo (adecuadamente 2-cianofenóxido de potasio), en presencia de entre 0,1 y 2% en moles de 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano, o

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III):



(III)

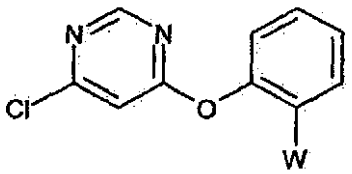
con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en la que W tiene el significado dado anteriormente, en presencia de entre 0,1 y 2% en moles de 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano.

En una realización particular, el procedimiento de la descripción comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

en la que W tiene el significado dado anteriormente, con 2-cianofenol, o una sal del mismo (adecuadamente 2-cianofenóxido de potasio), en presencia de entre 0,1 y 2% en moles de 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano.

El compuesto de fórmula (I) en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$ [esto es, el compuesto 2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3,3-dimetoxipropanoato de metilo (en lo sucesivo denominado como “acetal de azoxistrobina”)], es un compuesto nuevo. En particular, la descripción incluye acetal de azoxistrobina en forma sustancialmente pura [esto es, en una forma aislada que comprende de 85 a 100% en peso, preferiblemente de 90 a 100% en peso, de acetal de azoxistrobina].

Cuando el procedimiento de la descripción se lleva a cabo usando un compuesto de fórmula (II) en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo, o usando un compuesto de fórmula (IV) en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo, el producto obtenido puede incluir una proporción del compuesto de fórmula (I) en la que W es grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo. Esto puede ocurrir debido a que es posible que se elimine metanol del grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo en las condiciones del procedimiento. Por la misma razón, si el procedimiento se lleva a cabo usando un compuesto de fórmula (II) o un compuesto de fórmula (IV), en la que W es una mezcla del grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo y del grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo (y la invención incluye tal procedimiento), el producto obtenido será un compuesto de fórmula (I) en la que W es una mezcla del grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo y del grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo; sin embargo, el producto puede tener una mayor proporción del compuesto de fórmula (I) en la que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo que la esperada de la proporción de grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato en el material de partida mezclado, debido a esta eliminación potencial de metanol. Esto no tiene consecuencia real, debido a que normalmente será necesario convertir el producto de fórmula (I) en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo al compuesto de fórmula (I) en la que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo mediante eliminación de metanol, como se explicará más tarde.

Convenientemente, el procedimiento de la descripción se lleva a cabo en un disolvente o diluyente inerte adecuado. Estos incluyen, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos y aromáticos, tales como éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno y decalina; hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano y tricloroetano; disolventes heteroaromáticos tales como piridina o una piridina sustituida, por ejemplo 2,6-dimetilpiridina; éteres, tales como éter dietílico, éter di*iso*propílico, metil-*terc*-butil éter, metil-*terc*-amil éter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano y anisol; cetonas, tales como acetona, butanona, metil *iso*butil cetona y ciclohexanona; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, *n*- e *i*-butironitrilo y benzonitrilo; amidas, tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilformamida, *N*-metilpirrolidona y triamida hexametilfosfórica; aminas terciarias, en particular aminas de la fórmula $R^1R^2R^3N$ en la que R^1, R^2 y R^3 son cada uno independientemente alquilo de C_{1-10} (especialmente de C_{1-8}), cicloalquilo de C_{3-6}, arilo (especialmente fenilo) o aril-alquilo (C_{1-4}) (especialmente bencilo); o dos o tres de R^1, R^2 y R^3 se unen junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar uno, dos o tres anillos alicíclicos de 5, 6 ó 7 miembros opcionalmente fusionados y que contienen opcionalmente un segundo átomo de nitrógeno anular, siendo ejemplos de aminas terciarias adecuadas *N,N*-diisopropiletilamina (base de Hünig), *N,N*-dimetilanilina, trietilamina, *t*-butildimetilamina, *N,N*-diisopropilmetilamina, *N,N*-diisopropilisobutilamina, *N,N*-diisopropil-2-etilbutilamina, tri-*n*-butilamina, *N,N*-diciclohexilmetilamina, *N,N*-diciclohexiletilamina, *N*-*terc*-butilciclohexilamina, *N,N*-dimetilciclohexilamina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]-non-5-eno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o 2-dimetilaminopiridina; ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de isopropilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; sulfonas, tales como sulfolano; y mezclas de tales disolventes y diluyentes y mezclas de uno o más de ellos con agua. Los diluyentes particularmente adecuados son cetonas [tales como metil *iso*butil cetona y ciclohexanona], ésteres [tales como acetato de isopropilo], aminas

terciarias [tales como [*N,N*-diisopropiletilamina (base de Hünig)] y amidas [tales como *N,N*-dimetilformamida]. En un aspecto particular de la presente descripción, se usa metil isobutil cetona como diluyente. En un aspecto adicional de la presente descripción, se usa ciclohexanona como diluyente. En un aspecto adicional de la presente descripción, se usa acetato de isopropilo como diluyente. En un aspecto adicional de la presente descripción, se usa *N,N*-dimetilformamida como diluyente. En un aspecto adicional de la presente descripción, se usa *N,N*-di*iso*propiletilamina (base de Hünig)como diluyente. Lo más adecuado, el diluyente usado en la presente descripción es *N,N*-dimetilformamida.

En una realización adicional de la presente descripción, el procedimiento se lleva a cabo en un sistema de disolventes de dos fases acuoso. De forma adecuada, en esta realización, cuando el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con 2-cianofenol, el 2-cianofenol está presente como una sal. Lo más adecuado, la sal es 2-cianofenóxido de potasio. Ventajosamente, el agua se elimina a lo largo de la reacción. Los codisolventes adecuados para uso en tal procedimiento acuoso son disolventes que son al menos parcialmente inmiscibles en agua, tales como ciclohexanona, metil isobutil cetona y acetato de isopropilo. Lo más adecuado, cuando se usa un sistema acuoso, la sal de 2-cianofenol es 2-cianofenóxido de potasio y el diluyente es ciclohexanona, metil *iso*butil cetona o acetato de isopropilo. Se observa que, cuando se añade el 2-cianofenol al procedimiento como una disolución acuosa de 2-cianofenóxido de potasio, es posible reducir la cantidad de aceptor de ácido (véase más abajo) usada.

Además, el procedimiento de la descripción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un aceptor de ácido. Los aceptores de ácido adecuados son todas las bases inorgánicas y orgánicas habituales. Estas incluyen, por ejemplo, hidróxidos, acetatos, carbonatos, bicarbonatos e hidruros de metales alcalino-térreos y de metales alcalinos [tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidruro de calcio, hidruro de sodio e hidruro de potasio], guanidinas, fosfazinas (véase, por ejemplo, Liebigs Ann. 1996, 1055-1081), profosfatranos (véase, por ejemplo, JACS 1990, 9421-9422) y aminas terciarias [tales como las descritas anteriormente como posibles disolventes o diluyentes]. Los aceptores de ácido particularmente adecuados son los carbonatos de metales alcalino-térreos y de metales alcalinos, especialmente carbonato de potasio y carbonato de sodio, y las aminas terciarias 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno. De forma más adecuada, el aceptor de ácido es carbonato de potasio. Lo más adecuado, el procedimiento de la descripción se lleva a cabo en presencia de metil isobutil cetona, ciclohexanona, acetato de isopropilo, *N,N*-diisopropiletilamina (base de Hünig) o *N,N*-dimetilformamida, con carbonato de potasio como el aceptor de ácido.

El procedimiento de la descripción se lleva a cabo en presencia de entre 0,1 y 2% en moles de 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), que es más de 0,1 pero menos de 2% en moles de DABCO. Preferiblemente, se lleva a cabo en presencia de entre 0,2 y 2% en moles de DABCO. Es adecuada cualquier cantidad de DABCO entre 0,1 ó 0,2 y 2, 0,1 ó 0,2 y 1,9, 0,1 ó 0,2 y 1,8, 0,1 ó 0,2 y 1,7, 0,1 ó 0,2 y 1,6, y 0,1 ó 0,2 y 1,5% en moles, pero la invención es de beneficio especial por cuanto la cantidad de DABCO usada puede estar entre 0,2 y 1,4% en moles. Normalmente estará entre 0,5 y 1,4% en moles, típicamente entre 0,8 y 1,2% en moles, por ejemplo alrededor de 1% en moles.

En una realización particular de la descripción, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de alrededor de 1% en moles de DABCO con metil *iso*butil cetona, ciclohexanona, acetato de isopropilo, *N,N*-diisopropiletilamina (base de Hünig), o *N,N*-dimetilformamida como diluyente. Lo más adecuado, el diluyente es *N,N*-dimetilformamida. Adecuadamente el aceptor de ácido será carbonato de potasio.

Cuando se lleva a cabo el procedimiento de la descripción, la temperatura de la reacción se puede variar en un intervalo relativamente amplio. La temperatura escogida dependerá de la naturaleza del disolvente o diluyente, por ejemplo de su punto de ebullición y/o su eficacia para promover la reacción deseada, y de la velocidad a la que se va a llevar a cabo la reacción. En cualquier disolvente o diluyente dado, la reacción tenderá a progresar más lentamente a temperaturas más bajas. En general, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 0 a 120ºC, adecuadamente a una temperatura de 40 a 100ºC, y típicamente a una temperatura de 45 a 95ºC, por ejemplo de 60 a 85ºC.

Para llevar a cabo el procedimiento de la descripción, se emplea de 0,8 a 4 moles, habitualmente de 0,95 a 1,2 moles, de 2-cianofenol por mol de compuesto de fórmula (II); y se emplean cantidades similares (0,8 a 4 moles, habitualmente de 0,95 a 1,2 moles) de un compuesto de fórmula (IV) por mol del compuesto de fórmula (III).

Convenientemente, el procedimiento de la descripción se lleva a cabo mezclando uno de los componentes de la reacción, preferiblemente en presencia de un disolvente o diluyente, con una base. Después se añade el otro componente, si es apropiado en presencia de un disolvente o diluyente, y la mezcla se agita, normalmente a una temperatura elevada. El catalizador DABCO se puede añadir en cualquier etapa, pero se añade preferiblemente como el último componente, ya que esto tiende a promover mayores rendimientos de producto. Después de que se juzga que la reacción está terminada, la mezcla de reacción se trata y el producto se aísla usando técnicas convencionales bien conocidas por el químico experto.

2-Cianofenol es un material comercialmente disponible.

El compuesto de fórmula (II), en la que W es (E)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$, y el compuesto de fórmula (II) en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$, se pueden preparar como se describen en el documento WO 92/08703 a partir de la reacción de 3-(α-metoxi)metilenbenzofuran-2(3*H*)-ona (derivada de benzofuran-2(3*H*)-ona) con 4,6-dicloropirimidina. El compuesto de fórmula (II), en la que W es el grupo (E)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo, también se puede preparar eliminando metanol de (esto es, mediante la desmetanolisis de) el compuesto de fórmula (II) en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo, como se describe en los documentos WO 92/08703 o WO 98/07707. El compuesto de fórmula (II), en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo, se puede preparar como se describe en el documento GB-A-2291874 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV), en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo, con 4,6-dicloropirimidina. Se puede purificar antes del uso mediante técnicas conocidas, o se puede usar en un estado no purificado desde una reacción previa, por ejemplo en una reacción de "una cazuela".

El compuesto de fórmula (IV), en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo, se puede preparar como se describe en el documento GB-A-2291874 a partir de 3-(α-metoxi)metilenbenzofuran-2(3*H*)-ona. El compuesto de fórmula (IV), en la que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo, se puede preparar mediante la desmetanolisis del compuesto de fórmula (IV) en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo. En este caso, es necesario que el grupo fenólico sea protegido, por ejemplo mediante bencilación antes de la desmetanolisis, y posteriormente se desproteja después.

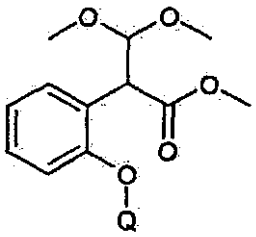
La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IV) en la que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo, el cual comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo con un reactivo que protegerá de la reacción al grupo hidroxilo de ese compuesto durante la desmetanolisis subsiguiente;

(ii) eliminar metanol del compuesto con el hidroxilo protegido formado en la etapa (i); y

(iii) eliminar el grupo protector de hidroxilo formado en la etapa (i) para formar un compuesto de fórmula (IV) en la que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo.

En la etapa (i) del procedimiento, el compuesto de fórmula (IV) en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo se hace reaccionar con un reactivo protector estándar, tal como un haluro de bencilo o un haluro de bencilo sustituido [tal como un haluro de 2-nitrobencilo], por ejemplo bromuro de bencilo o bromuro de 2-nitrobencilo, convenientemente en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, y una base adecuada, tal como carbonato de potasio, para formar un compuesto de fórmula (V):



(V)

en la que Q es un grupo protector, tal como bencilo o 2-nitrobencilo.

En la etapa (ii) del procedimiento, se elimina metanol por cualquier medio físico o químico adecuado, por ejemplo como se describe en el documento WO 92/08703 o WO 98/07707. Convenientemente, se elimina tratando un compuesto de fórmula (V) con ácido metanosulfónico en presencia de anhídrido acético a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 20ºC a 110ºC, típicamente de 20ºC a 80ºC, y preferiblemente de 30ºC a 60ºC, por ejemplo a alrededor de 40ºC.

En la etapa (iii) del procedimiento, el grupo protector se puede eliminar mediante cualquier técnica estándar para eliminar grupos protectores, por ejemplo mediante una técnica de reducción usando hidrógeno con un catalizador de paladio al 10%/carbón en acetato de etilo a temperatura ambiente.

La descripción también incluye nuevos intermedios de fórmula (V) en la que Q es un grupo protector, y particularmente el intermedio de fórmula (V) en la que Q es bencilo [esto es, el compuesto 2-(2-benciloxi)fenil-3,3-dimetoxipropanoato de metilo]. Más particularmente, la descripción incluye 2-(2-benciloxi)fenil-3,3-dimetoxipropanoato de metilo aislado en forma sustancialmente pura [esto es, en una forma aislada que comprende de 85 a 100% en peso, preferiblemente de 90 a 100% en peso, de 2-(2-benciloxi)fenil-3,3-dimetoxipropanoato de metilo].

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención. A lo largo de los Ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas:

DMF = dimetilformamida	DABCO = 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano
MIBK = metil *iso*butil cetona	RMN = resonancia magnética nuclear
MHz = megahercio Ar = arilo	Py = pirimidinilo

Los ejemplos, que no están comprendidos en la reivindicación aneja, sirven como ejemplos de referencia.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia)

Este ejemplo describe una secuencia de experimentos diseñada para mostrar el efecto de la disminución de la concentración de DABCO.

a) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en DMF con 2% en moles de DABCO

Una suspensión que contiene (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (80,9 g al 99%, 0,25 moles), carbonato de potasio (52,8 g al 98%, 0,375 moles) y 2-cianofenol (33,6 g al 97,5%, 0,275 moles) en DMF (130 ml) se calentó hasta aproximadamente 60ºC. Se añadió una disolución de DABCO (0,56 g, 0,005 moles) en DMF (10 ml). La mezcla se calentó hasta 80ºC, y se mantuvo a esta temperatura durante 60 minutos. La DMF se eliminó mediante destilación a vacío. A los restos de la destilación se añadieron tolueno (160 ml) y agua (265 ml), y la mezcla de las dos fases se calentó hasta 70-80ºC. La mezcla se agitó durante 40 minutos, después se sedimentó, y la fase acuosa inferior se separó. La disolución toluénica (237,8 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (41,3% p/p), 97,5% de teoría.

b) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en DMF con 1% en moles de DABCO.

Una suspensión que contiene (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (80,9 g al 99%, 0,25 moles), carbonato de potasio (52,8 g al 98%, 0,375 moles) y 2-cianofenol (33,6 g al 97,5%, 0,275 moles) en DMF (130 ml) se calentó hasta aproximadamente 60ºC. Se añadió una disolución de DABCO (0,28 g, 0,0025 moles) en DMF (10 ml). La mezcla se calentó hasta 80ºC, y se mantuvo a esta temperatura durante 60 minutos. La DMF se eliminó mediante destilación a vacío. A los restos de la destilación se añadieron tolueno (160 ml) y agua (265 ml), y la mezcla de las dos fases se calentó hasta 70-80ºC. La mezcla se agitó durante 40 minutos, después se sedimentó, y la fase acuosa inferior se separó. La disolución toluénica (227,9 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (43,6% p/p), 98,7% de teoría.

c) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en DMF con 0,2% en moles de DABCO.

Una suspensión que contiene (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (80,9 g al 99%, 0,25 moles), carbonato de potasio (52,8 g al 98%, 0,375 moles) y 2-cianofenol (33,6 g al 97,5%, 0,275 moles) en DMF (130 ml) se calentó hasta aproximadamente 60ºC. Se añadió una disolución de DABCO (0,056 g, 0,0005 moles) en DMF (10 ml). La mezcla se calentó hasta 80ºC, y se mantuvo a esta temperatura durante 300 minutos. La DMF se eliminó mediante destilación a vacío. A los restos de la destilación se añadieron tolueno (160 ml) y agua (265 ml) a 60ºC, y la mezcla de las dos fases se calentó hasta 70-80ºC. La mezcla se agitó durante 40 minutos, después se sedimentó, y la fase acuosa inferior se separó. La disolución toluénica (243,1 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (38,6% p/p), 93,1% de teoría.

d) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en DMF con 0,1% en moles de DABCO.

Una suspensión que contiene (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (80,9 g al 99%, 0,25 moles), carbonato de potasio (52,8 g al 98%, 0,375 moles) y 2-cianofenol (33,6 g al 97,5%, 0,275 moles) en DMF (130 ml) se calentó hasta aproximadamente 60ºC. Se añadió una disolución de DABCO (0,028 g, 0,00025 moles) en DMF (10 ml). La mezcla se calentó hasta 80ºC, y se mantuvo a esta temperatura durante 300 minutos. La DMF se eliminó mediante destilación a vacío. A los restos de la destilación se añadió tolueno (160 ml), manteniendo la temperatura entre 70-80ºC, seguido de agua (265 ml), que se había calentado hasta 60ºC. La mezcla se agitó durante 40 minutos a 80ºC y después se sedimentó, y la fase acuosa inferior se separó. La disolución toluénica (226,7 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-ciano-fenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (41,5% p/p), 93,4% de teoría.

e) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en DMF sin DABCO presente.

Una suspensión que contiene (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (80,9 g al 99%, 0,25 moles), carbonato de potasio (52,8 g al 98%, 0,375 moles) y 2-cianofenol (33,6 g al 97,5%, 0,275 moles) en DMF (130 ml) se calentó hasta aproximadamente 80ºC, y se mantuvo a esta temperatura durante 8 horas. La DMF se eliminó mediante destilación a vacío hasta una temperatura máxima de 100ºC. A los restos de la destilación se añadió tolueno (160 ml), manteniendo la temperatura entre 60-70ºC, seguido de agua (265 ml) que se había calentado hasta 60ºC, manteniendo nuevamente la temperatura entre 60-70ºC. La mezcla se agitó durante 40 minutos a 80ºC y después se sedimentó, y la fase acuosa inferior se separó. La disolución toluénica (223,3 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (38,8% p/p), 86,6% de teoría.

En la siguiente tabla se muestra un resumen de los resultados de estos experimentos:

TABLA 1

Concentración de DABCO	Azoxistrobina recuperada (% de teoría)
2,0 % en moles	97,5
1,0 % en moles	98,7
0,2 % en moles	93,1
0,1 % en moles	93,4
Cero	86,6

Como se puede observar, sorprendentemente, el rendimiento de azoxistrobina formada en el procedimiento no disminuyó enormemente cuando la concentración de DABCO disminuyó por debajo de 2% en moles: incluso concentraciones de DABCO tan bajas como 0,1% en moles fueron suficientes para dar un rendimiento de 93,4% de teoría. Además, se observa que el experimento que no contiene DABCO no sólo dio un rendimiento mucho menor, sino también necesitó 8 horas para alcanzar este punto en comparación con 5 horas para 0,1% en moles y 0,2% en moles de DABCO y 60 minutos para 1,0% en moles y 2,0% en moles de DABCO (a este respecto, también se observa que el experimento que contiene 1,0% en moles de DABCO dio sorprendentemente un rendimiento similar en el mismo tiempo que el experimento que contiene 2,0% en moles de DABCO).

Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia)

Se llevaron a cabo experimentos individuales adicionales para investigar el rendimiento obtenido con niveles bajos de DABCO cuando se usó una variedad de disolventes. Además, en el Ejemplo 2c), se dan datos caracterizantes para 2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3,3-dimetoxipropanoato de metilo.

a) La preparación de azoxistrobina mediante el acoplamiento de 2-cianofenol y (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en DMF con 1% en moles de DABCO.

A una disolución de (*E*)-2-{2-[r6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (96,2 g; preparado como se describe en el documento WO 92/08703) en DMF (aproximadamente 100 g) se añadió una disolución en DMF de 2-cianofenol (78,5 g al 50% p/p de 2-cianofenol) seguido de carbonato de potasio (63,5 g) y DABCO (0,34 g). La mezcla se calentó hasta 80ºC, y se mantuvo durante 75 minutos. La DMF se eliminó mediante destilación a vacío hasta una temperatura final de 100ºC. Se cargó tolueno (165,8 g) a los restos de la destilación, y la temperatura se llevó hasta 75ºC antes de añadir agua caliente (318,6 g) y agitar durante 30 minutos a 80ºC. La fase acuosa se eliminó, y después se tomó muestras de la capa toluénica y se analizaron. El rendimiento de la disolución de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (azoxistrobina) fue 90,0%. El tolueno se separó por destilación a vacío. Se añadió metanol (88 g) a los restos de la destilación a 70ºC, y la mezcla se enfrió a <5ºC, se filtró, y la torta se lavó con metanol (2 x 30 m1) para dar, después de secar, (*E*)- 2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (83,2% de rendimiento).

b) La preparación de azoxistrobina mediante el acoplamiento de 2-cianofenol y (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en ciclohexanona con 0,9% en moles de DABCO.

A una disolución de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (64,4 g; preparado como se describe en el documento WO 92/08703) en ciclohexanona (aproximadamente 80 g) se añadió 2-cianofenol (26,6 g) y ciclohexanona (26,6 g). La mezcla se calentó hasta 50ºC y se cargaron DABCO (0,2 g) en ciclohexanona (2 g) y carbonato de potasio (42,4 g). La reacción se calentó hasta 90ºC, y se mantuvo durante tres horas. La temperatura se ajustó hasta 50-60ºC, y se añadió agua caliente (88 g), se agitó durante 15 minutos, y la fase acuosa se separó. El análisis de la capa de ciclohexanona dio un 91,3% de rendimiento de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (azoxistrobina). La ciclohexanona se eliminó mediante destilación a vacío, y a los restos de la destilación a 80ºC se añadió metanol (59 g). La disolución metanólica se enfrió lentamente hasta 0-

5ºC, se filtró, y la torta se lavó con metanol (2 x 15,8 g) para dar, después de secar, (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (87,0% de rendimiento).

c) La preparación de azoxistrobina y acetal de azoxistrobina mediante el acoplamiento de 2-cianofenol y 2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3,3-dimetoxipropanoato de metilo en ciclohexanona con 1,0% en moles de DABCO.

Una mezcla bruta (53 g) que contiene 2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3,3-dimetoxipropanoato de metilo (43 g) y (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (6,1 g) (preparado como se describe en el documento WO 92/08703) se disolvió en ciclohexanona (156 g). Se añadieron carbonato de potasio (21,9 g), 2-cianofenol (15,6 g) y DABCO (0,14 g), y la mezcla se calentó hasta 90ºC, y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas. Se añadió agua (100 m1) a 90ºC, y la mezcla se agitó durante 10 minutos, se sedimentó, y la fase acuosa se separó. Se añadieron ácido clorhídrico acuoso (1%) y cloruro de sodio (10 g), y la mezcla se agitó, se sedimentó, y la capa acuosa se eliminó. El análisis de la disolución de ciclohexanona reveló 2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3,3-dimetoxipropanoato de metilo (73%) y (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (27%).

Datos caracterizantes para 2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxilfenil}-3,3-dimetoxipropanoato de metilo (el compuesto (I) en el que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo) que tiene la fórmula:

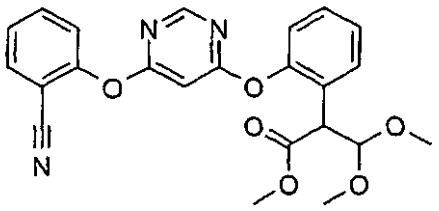


TABLA 2: RMN ^{1}H, 200 MHz en $CDCl_3$

Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	Integral	Constante de acoplamiento (Hz)	Asignación
8,32	s	1H	--	PyH2
7,66 - 7,55	m	3H	--	ArH
7,31 - 7,09	m	5H	--	ArH
6,44	s	1H	--	PyH5
4,95	d	1H	9	$(CH_3O)_2CHCH$
4,18	d	1H	9	$(CH_3O)_2CHCH$
3,50	s	3H	--	OCH_3
3,35	s	3H	--	OCH_3
3,11	s	3H	--	OCH_3

En la tabla anterior:

ArH son hidrógenos enlazados a anillos fenílicos;

Los hidrógenos mostrados en negrita en la columna de asignación son aquellos que se refieren a esa señal particular;

“m” significa señales de multiplete; las señales de los hidrógenos individuales no están completamente resueltas;

“d” significa dobletes;

“s” significa singletes;

Las integrales indican el número de hidrógenos asociados con la señal;

Los hidrógenos pirimidínicos se representan como PyHx, en los que x se refiere a la posición de unión del hidrógeno al anillo de pirimidina

La calorimetría diferencial de barrido de algunas muestras de 2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3,3-dimetoxipropanoato de metilo muestra una endotermia de fusión a aproximadamente 129ºC, seguido de forma cercana por una transición exotérmica y otra endotermia de fusión a aproximadamente 139ºC. Este comportamiento indica fuertemente la existencia de una (o más) formas polimórficas de este material, y el polimorfo predominante depende del disolvente y de las condiciones de cristalización. La difracción de rayos X de polvo antes y después de la transición a 129ºC muestra que están presentes formas cristalinas diferentes.

d) La preparación de azoxistrobina mediante el acoplamiento de 2-cianofenol y (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en MIBK/agua con 1% en moles de DABCO.

Se añadió (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (20 g a una fuerza del 97,1%; preparado como se describe en el documento WO 92/08703) a MIBK (77 ml) y agua (11 ml), seguido de 2-cianofenol (8,0 g), DABCO (0,07 g) y carbonato de potasio (14,1 g). La reacción se calentó hasta 80ºC y se monitorizó para determinar el final de la reacción (terminada tras 8 horas). La mezcla de reacción se lavó con agua a 80ºC. El análisis de la capa de MIBK reveló un 95,7% de rendimiento de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (azoxistrobina).

e) La preparación de azoxistrobina mediante el acoplamiento de 2-cianofenol y (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en MIBK con 1,5% en moles de DABCO.

Se añadió (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (98,4 g a una fuerza del 97,7%; preparado como se describe en el documento WO 92/08703) a MIBK (214 g), y se calentó hasta 45-50ºC. Se añadieron 2-cianofenol (40,1 g), carbonato de potasio (63,4 g) y DABCO (0,5 1 g), y la temperatura se elevó hasta 80ºC, y se mantuvo a esta temperatura durante 4,5 horas. Se añadió agua (316 g), y la agitación se continuó durante 30 minutos antes de sedimentar y separar la capa acuosa. El análisis de la disolución de MIBK reveló un 97,2% de rendimiento de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (azoxistrobina).

f) La preparación de azoxistrobina mediante el acoplamiento de 2-cianofenol y (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en MIBK/agua con 1,5% en moles de DABCO.

Se añadió (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (98,4 g a una fuerza del 97,7%; preparado como se describe en el documento WO 92/08703) a MIBK (210 g) y agua (38,3 g), y se calentó hasta 45-50ºC. Se añadieron 2-cianofenol (40,1 g), carbonato de potasio (63,4 g) y DABCO (0,51 g), y la temperatura se elevó hasta 80ºC, y se mantuvo durante 5,5 horas. Se añadió agua (316 g), y la agitación se continuó durante 30 minutos antes de sedimentar y separar la capa acuosa. El análisis de la disolución de MIBK reveló un 91,8% de rendimiento de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (azoxistrobina).

g) Acoplamiento de 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-33-dimetoxipropanoato de metilo con 2-cianofenol en acetato de isopropilo con 1,3% en moles de DABCO

A acetato de isopropilo (80 g) se añadió secuencialmente 2-cianofenol (15,02 g al 99%, 0,125 moles), carbonato de potasio (23,39 g, 0,169 moles), 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metilo (40,61 g al 98,3%, 0,113 moles) que contenía (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (0,69 g, 0,0022 moles), y finalmente DABCO (0,172 g, 0,0015 moles). Se añadió una carga adicional de acetato de isopropilo (80,3 g), y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 6,5 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y, tras reposar toda la noche, se enfrió adicionalmente hasta 5ºC, se mantuvo durante una hora, y después se filtró. La torta del filtro se lavó en suspensión con agua (2 x 100 g) y después se secó a vacío (45ºC, 400 mbares). El sólido seco contenía 2-[2-[6-(2-cianofenoxi)-pirimidin-4-iloxi]fenil]-3,3-dimetoxi-propanoato de metilo (90,8% p/p), 74,1% de teoría, y (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (2,41% p/p), 2,1 % de teoría. Los filtrados de acetato de isopropilo contenían 2-[2-[6-(2-cianofenoxi)-pirimidin-4-iloxi]fenil]-3,3-dimetoxi-propanoato de metilo (3,44% p/p), 8,75% de teoría, y (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (1,8% p/p), 4,95% de teoría. El rendimiento combinado del compuesto (I), en el que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ o el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$, fue 89,8% de teoría.

h) Acoplamiento de 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metilo con 2-cianofenol en ciclohexanona con 1,3% en moles de DABCO

A ciclohexanona (75,6 g) se añadió secuencialmente 2-cianofenol (15,02 g al 99%, 0,125 moles), carbonato de potasio (23,39 g, 0,169 moles), 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metilo (40,61 g al 98,3%, 0,113 moles), que contenía (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (0,69 g, 0,0022 moles), y finalmente DABCO (0,172 g, 0,0015 moles). Se añadió una carga adicional de ciclohexanona (76,3 g), y la mezcla se calentó hasta 90ºC durante 140 minutos. La ciclohexanona se eliminó mediante destilación a vacío. Se añadieron agua (100 g) y diclorometano (200 g) a los restos de la destilación, y la mezcla resultante se calentó hasta 60ºC, y se mantuvo durante 30 minutos. La mezcla se filtró, y las fases se separaron. El diclorometano se destiló en

la fase orgánica para producir un sólido oleoso marrón que se trituró con metanol (20 ml) para dar un sólido beige claro. Algo del metanol se eliminó *a vacío*, y se añadió agua (125 g). La suspensión resultante se filtró, se secó por succión en el filtro y después se secó *a vacío* (45ºC, 400 mbares). El sólido seco contenía 2-[2-[6-(2-cianofenoxi)-pirimidin-4-iloxi]fenil]-3,3-dimetoxi-propanoato de metilo (81,19% p/p), 74,0% de teoría, y (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (18,55% p/p), 18,3% de teoría. El rendimiento combinado del compuesto (I) en el que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ o el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$ fue 92,3% de teoría.

i) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Hünigs) con 1,0% en moles de DABCO y usando 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) como la base.

Una suspensión que contiene (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (65,4 g al 98%, 0,2 moles), 2-cianofenol (26,8 g al 97,5%, 0,22 moles) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (36,9 g al 99%, 0,24 moles) en *N,N*-diisopropiletilamina (105 mls) se calentó hasta 50-60ºC. Se añadió una disolución de DABCO (0,224 g, 0,002 moles) en *N,N*-diisopropiletilamina (10 ml). La mezcla se agitó a esta temperatura hasta que la reacción estuvo terminada (3 horas). El disolvente se eliminó mediante destilación a vacío hasta 90ºC. Se añadió tolueno (130 moles) a los restos de la destilación, manteniendo la temperatura entre 70-80ºC, seguido de agua (210 ml), manteniendo la temperatura como anteriormente. La mezcla se agitó durante 10 minutos a 80ºC y después se sedimentó, y la fase acuosa inferior se separó. La disolución toluénica (180,2 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (39,1% p/p), 87,4% de teoría.

j) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en acetato de isopropilo con 1,0% en moles de DABCO.

Una suspensión que contiene (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (80,9 g al 99%, 0,25 moles), carbonato de potasio (52,8 g al 98%, 0,375 moles) y 2-cianofenol (33,6 g al 97,5%, 0,275 moles) en acetato de isopropilo (130 ml) se calentó hasta aproximadamente 60ºC. Se añadió una disolución de DABCO (0,28 g, 0,0025 moles) en acetato de isopropilo (10 ml). La mezcla se calentó hasta 80ºC, y se mantuvo a esta temperatura durante 360 minutos. El acetato de isopropilo se eliminó mediante destilación a vacío hasta una temperatura máxima de 80ºC. Se añadió tolueno (160 ml) a los restos de la destilación, manteniendo la temperatura entre 60-70ºC, seguido de agua (265 ml) que se había calentado hasta 60ºC, manteniendo nuevamente la temperatura entre 60-70ºC. La mezcla se agitó durante 40 minutos a 80ºC y después se sedimentó, y la fase acuosa inferior se separó. La disolución toluénica (229,8 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (41,2% p/p), 94,2% de teoría.

k) Acoplamiento de 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metilo con 2-cianofenol en acetato de isopropilo con 1,3% en moles de DABCO

A acetato de isopropilo (160,3 g) a temperatura ambiente, se añadió, secuencialmente, 2-cianofenol (15,02 g al 99%, 0,125 moles), carbonato de potasio (18,3 g, a 98%, 0,13 moles) y 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metilo (40,39 g al 98,84%, 0,113 moles), que contenía (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (0,29 g, 9,1 x 10^{-4} moles). La mezcla se calentó hasta 60ºC, y se mantuvo durante 10 minutos. Se añadió DABCO (0,172 g, 0,0015 moles), y la mezcla se calentó hasta reflujo (~90ºC). La reacción estuvo terminada en 6 horas. La mezcla se enfrió hasta 85ºC, y se añadió lentamente agua (100 g) de manera que la temperatura no bajó por debajo de 75ºC. Tras agitar durante 15 minutos, la reacción se dejó sedimentar, y la fase acuosa se separó. De la misma manera, se aplicó un segundo lavado con agua (100 g). La fase orgánica lavada (201,6 g) contenía 2-[2-[6-(2-cianofenoxi)-pirimidin-4-iloxi]fenil]-3,3-dimetoxi-propanoato de metilo (22,5% p/p), 91,45% de teoría, y (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (1,00% p/p), 4,4% de teoría. El rendimiento combinado del compuesto (I) en el que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ o el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$ fue 95,85% de teoría.

Como se puede ver, las condiciones usadas en los procedimientos descritos en los Ejemplos 2a) a k) dan un buen rendimiento de azoxistrobina.

Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia)

Este ejemplo implica experimentos llevados a cabo para investigar si el orden de adición de los componentes marca una diferencia al rendimiento de azoxistrobina obtenido. En particular, este ejemplo investiga si los rendimientos son mayores si el DABCO se añade como el último componente.

a) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en MIBK con 1% en moles de DABCO añadido después del 2-cianofenol, esto es, el último.

Una suspensión que contiene (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (80,9 g al 99%, 0,25 moles), carbonato de potasio (52,8 g al 98%, 0,375 moles) y 2-cianofenol (33,6 g al 97,5%, 0,275 moles) en MIBK (160 ml) se calentó hasta aproximadamente 60ºC. Se añadió una disolución de DABCO (0,28 g, 0,0025 moles) en MIBK (10 ml). La mezcla se calentó hasta 80ºC, y se mantuvo a esta temperatura durante 360 minutos. Se cargó

agua (300 ml) a la reacción, manteniendo la temperatura en el intervalo de 70-80ºC. La mezcla se agitó durante 70 minutos, después se sedimentó, y la fase acuosa inferior se separó. La disolución en MIBK (235,3 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (41,0% p/p), 95,8% de teoría.

b) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en MIBK con 1% en moles de DABCO añadido antes del 2-cianofenol.

A una suspensión que contiene (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (80,9 g al 99%, 0,25 moles) y carbonato de potasio (52,8 g al 98%, 0,375 moles) en MIBK (160 ml) se añadió una disolución de DABCO (0,28 g, 0,0025 moles) en MIBK (10 ml). La mezcla se calentó hasta alrededor de 60ºC, y después se cargó 2-cianofenol (33,6 g al 97,5%, 0,275 moles). La mezcla se calentó hasta 80ºC, y se mantuvo a esta temperatura durante 350 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente toda la noche, y después se volvió a calentar hasta 80ºC. Se cargó agua (300 ml) a la reacción, manteniendo la temperatura en el intervalo de 70-80ºC. La mezcla se agitó durante 40 minutos, después se sedimentó, y la fase acuosa inferior se separó. La disolución en MIBK (237,5 g) contenía (*E*)-2-{2-(6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (39,0% p/p), 91,9% de teoría.

c) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en MIBK con 1% en moles de DABCO añadido después del 2-cianofenol, esto es, el último.

Una suspensión que contiene (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (80,9 g al 99%, 0,25 moles), carbonato de potasio (52,8 g al 98%, 0,375 moles) y 2-cianofenol (33,6 g al 97,5%, 0,275 moles) en MIBK (160 ml) se calentó hasta aproximadamente 60ºC. Se añadió una disolución de DABCO (0,28 g, 0,0025 moles) en MIBK (10 ml). La mezcla se calentó hasta 80ºC, y se mantuvo a esta temperatura durante 240 minutos (el (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato residual al final de la reacción fue 4,4% mediante el área en GC). Se cargó agua (300 ml), a 60ºC, a la reacción, manteniendo la temperatura en el intervalo de 70-80ºC. La mezcla se agitó durante 40 minutos, después se sedimentó, y la fase acuosa inferior se separó. La disolución en MIBK (237,1 g) contenía (*E*)-2-12-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (38,7% p/p), 89 1% de teoría.

d) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en MIBK con 1% en moles de DABCO añadido antes del 2-cianofenol.

A una suspensión que contiene (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (80,9 g al 99%, 0,25 moles) y carbonato de potasio (52,8 g al 98%, 0,375 moles) en MIBK (160 ml) se añadió una disolución de DABCO (0,28 g, 0,0025 moles) en MIBK (10 ml). La mezcla se calentó hasta alrededor de 60ºC, y después se cargó 2-cianofenol (33,6 g al 97,5%, 0,275 moles). La mezcla se calentó hasta 80ºC, y se mantuvo a esta temperatura durante 360 minutos (el (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato residual al final de la reacción fue 5,8% mediante el área en GC). Se cargó agua (300 ml), a 60ºC, a la reacción, manteniendo la temperatura en el intervalo de 70-80ºC. La mezcla se agitó durante 40 minutos, después se sedimentó, y la fase acuosa inferior se separó. La disolución en MIBK (232,6 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (35,3% p/p), 81,6% de teoría.

Además, a fin de proporcionar una comparación, el Ejemplo 3e), a continuación, da una indicación del rendimiento esperado cuando se usaron mayores concentraciones de DABCO (2% en moles):

e) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en MIBK con 2% en moles de DABCO.

A una suspensión que contiene (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (80,9 g al 99%, 0,25 moles) y carbonato de potasio (52,8 g al 98%, 0,375 moles) en MIBK (160 ml) se añadió una disolución de DABCO (0,56 g, 0,005 moles) en MIBK (10 ml). La mezcla se calentó hasta aproximadamente 60ºC, y después se cargó 2-cianofenol (33,6 g al 97,5%, 0,275 moles). La mezcla se calentó hasta 80ºC, y se mantuvo a esta temperatura durante 280 minutos. Se cargó agua (300 ml) a la reacción, manteniendo la temperatura en el intervalo de 70-80ºC. La mezcla se agitó durante 40 minutos, después se sedimentó, y la fase acuosa inferior se separó. La disolución de MIBK (237,0 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (40,2% p/p), 94,5% de teoría.

En la siguiente tabla se muestra un resumen de los resultados de estos experimentos:

TABLA 3

Ejemplo	Concentración de DABCO	Disolvente	DABCO añadido	Azoxistrobina recuperada (% de teoría)
3a	1,0 mol%	MIBK	Último	95,8
3b	1,0 mol%	MIBK	Antes de 2-cianofenol	91,9
3c	1,0 mol%	MIBK	Ultimo	89,1[1]

Ejemplo	Concentración de DABCO	Disolvente	DABCO añadido	Azoxistrobina recuperada (% de teoría)
3d	1,0 mol%	MIBK	Antes de 2-cianofenol	81,6[1]
3e	2,0 mol%	MIBK	Antes de 2-cianofenol	94,5

El rendimiento global en estos experimentos no es indicativo del rendimiento obtenible con 1,0% en moles de DABCO en MIBK, ya que las reacciones no alcanzaron la terminación.

Como se puede observar, sorprendentemente, el rendimiento de azoxistrobina recuperada a partir del procedimiento, aumentó cuando el DABCO se añadió tras el 2-cianofenol.

Se observa que una comparación del Ejemplo 3e (2,0% en moles de DABCO) con los Ejemplos 3a y 3b (1,0% en moles de DABCO) confirma los resultados ya obtenidos en el Ejemplo 1 en un disolvente diferente (DMF): los rendimientos para experimentos que han llegado hasta la terminación con 1,0% en moles de DABCO, sorprendentemente, son comparables a los rendimientos obtenidos usando 2,0% en moles de DABCO.

Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)

Este ejemplo implica experimentos llevados a cabo en un sistema acuoso

a) Acoplamiento de 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metilo con 2-cianofenol en acetato de isopropilo con 1,0% en moles de DABCO añadido después de la disolución de 2-cianofenóxido de potasio, esto es, el último

Una disolución agitada de 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metilo (40,6 g al 99%, 0,113 moles) en acetato de isopropilo (161,3 g) se calentó hasta 50ºC, y después se añadió una disolución acuosa de 2-cianofenóxido de potasio (32,44 g a 46,0%, 0,126 moles), seguido de una disolución acuosa de carbonato de potasio (5,95 g a 40%, 0,017 moles) y una disolución acuosa de DABCO (0,644 g a 20%, 0,00115 moles). La mezcla se agitó a reflujo durante 5,5 horas, durante cuyo tiempo la temperatura de reflujo aumentó de 82ºC hasta 88ºC. El agua se eliminó en una trampa Dean and Stark. La mezcla de reacción se lavó con agua (100 moles) a 70ºC, seguido de HCl acuoso al 1% (100 moles) a 70ºC. La disolución en acetato de isopropilo (164,3 g) contenía 2-[2-[6-(2-cianofenoxi)-pirimidin-4-iloxi]fenil]-3,3-dimetoxi-propanoato de metilo (22,05% p/p), 75,4% de teoría, y (*E*)- 2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (3,04% p/p), 11% de teoría. El rendimiento combinado del compuesto (I) en el que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ o el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$ fue 86,4% de teoría.

b) Acoplamiento de 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metilo con 2-cianofenol en acetato de isopropilo con 1,4% en moles de DABCO añadido tras la disolución de 2-cianofenóxido de potasio, esto es, el último

Una mezcla de 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metilo (96,0 g al 83,72%, 0,228 moles) que contenía (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (8,52 g, 0,0266 moles) y acetato de isopropilo (305,4 g) se calentó hasta 50ºC. Se añadieron carbonato de potasio (27 g al 98%, 0,19 moles) y 2-cianofenóxido de potasio acuoso (90,0 g al 50%, 0,286 moles), seguido de una disolución acuosa de DABCO (8,17 g al 5%, 0,0036 moles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 225 minutos. El agua se eliminó en una trampa Dean and Stark durante la reacción.

La mezcla se enfrió hasta 75ºC, y se añadió agua (241,4 g) lentamente. La mezcla se agitó a 75ºC durante 20 minutos, se sedimentó, y la fase acuosa se eliminó. Se añadió una segunda carga de agua (99,2 g) a la disolución de acetato de isopropilo. La mezcla se agitó a 75ºC durante 30 minutos, se sedimentó, y la fase acuosa se eliminó. La fase orgánica (353,1 g) contenía 2-[2-[6-(2-cianofenoxi)-pirimidin-4-iloxi]fenil]-3,3-dimetoxi-propanoato de metilo (22,8% p/p), 72,6% de teoría, y (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (4,47% p/p), 15,4% de teoría. El rendimiento combinado del compuesto (I) en el que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ o el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$ fue 88% de teoría.

c) Acoplamiento de 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metilo con 2-cianofenol en acetato de isopropilo con 1,4% en moles de DABCO añadido tras la disolución de 2-cianofenóxido de potasio, esto es, el último

Una mezcla de 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metilo (69,4 g al 83,72%, 0,165 moles), que contenía (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (6,16 g, 0,019 moles) y acetato de isopropilo (220,8 g) se calentó hasta 50ºC, y se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. Carbonato de potasio (19,5 g al 40%, 0,0565 moles) seguido de 2-cianofenóxido de potasio acuoso (65,0 g al 50%, 0,207 moles). Finalmente se añadió una disolución acuosa de DABCO (5,9 1 g al 5,0%, 0,0026 moles). La mezcla de reacción se

calentó a reflujo durante 300 minutos. El agua se eliminó en una trampa Dean and Stark durante la reacción. La mezcla se enfrió hasta 70-75ºC, y se añadió agua (174,5 g) lentamente para mantener la temperatura. La mezcla se agitó a 75ºC durante 20 minutos, se sedimentó, y la fase acuosa se eliminó. Se añadió una segunda carga de agua (71,7 g) a la disolución de acetato de isopropilo. La mezcla se agitó a 75ºC durante 20 minutos, se sedimentó, y la fase acuosa se eliminó. La fase orgánica (233,1 g) contenía 2-[2-[6-(2-cianofenoxi)-pirimidin-4-iloxi]fenil]-3,3-dimetoxi-propanoato de metilo (25,09% p/p), 73% de teoría, y (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (4,96% p/p), 15,6% de teoría. El rendimiento combinado del compuesto (I) en el que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ o el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$ fue 88,6% de teoría.

d) Acoplamiento de 2-(2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metilo con 2-cianofenol en acetato de isopropilo con 1,4% en moles de DABCO añadido antes de la disolución de 2-cianofenóxido de potasio.

Una mezcla de 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metilo (99,0 g al 83,72%, 0,235 moles), que contenía (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (8,78 g, 0,0274 moles) y acetato de isopropilo (314,9 g) se calentó hasta 50ºC, y se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. Se añadió carbonato de potasio acuoso (27,8 g al 40%, 0,08 1 moles) seguido de una disolución acuosa de DABCO (8,42 g al 5%, 0,003 8 moles). Finalmente se cargó 2-cianofenóxido de potasio acuoso (92,8 g al 50%, 0,295 moles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 260 minutos. El agua se eliminó en una trampa Dean and Stark durante la reacción. La mezcla se enfrió hasta 70ºC, y se añadió agua (249 g) lentamente. La mezcla se agitó a 75ºC durante 20 minutos, se sedimentó, y la fase acuosa se eliminó. Se añadió una segunda carga de agua (102,3 g) a la disolución de acetato de isopropilo. La mezcla se agitó a 75ºC durante 20 minutos, se sedimentó, y la fase acuosa se eliminó. La fase orgánica (373,2 g) contenía 2-[2-[6-(2-cianofenoxi)-pirimidin-4-iloxi]fenil]-3,3-dimetoxi-propanoato de metilo (20,8% p/p), 68% de teoría, y (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (3,52% p/p), 12,4% de teoría. El rendimiento combinado del compuesto (I) en el que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ o el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$ fue 80,4% de teoría.

En la siguiente tabla se muestra un resumen de los resultados de estos experimentos:

TABLA 4

Ejemplo	Concentración de DABCO	Disolvente	DABCO añadido	Azoxistrobina recuperada (% de teoría)
4a	1,0 mol%	acetato de isopropilo	Último	86,4
4b	1,4 mol%	acetato de isopropilo	Último	88,0
4c	1,4 mol%	acetato de isopropilo	Último	88,6
4d	1,4 mol%	acetato de isopropilo	Antes de la sal de 2-cianofenol	80,4

Se puede ver a partir de estos resultados que el procedimiento de la presente invención también se puede llevar a cabo en un sistema acuoso. Además, el resultado sorprendente observado en el Ejemplo 3, con respecto al orden de adición de DABCO, también se observa en el sistema acuoso – la adición de DABCO tras el 2-cianofenol (en forma de 2-cianofenóxido de potasio), esto es, el último, proporciona un rendimiento mayor que si se añade antes.

Ejemplo 5

La preparación de (*E*)-2-(2-hidroxifenil)-3-(metoxi)acrilato de metilo.

Etapa 1: La preparación de 2-[(2-benciloxi)fenil]-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo.

Se agitaron a temperatura ambiente 2-(2-hidroxifenil)-3,3-(dimetoxi)propanoato de metilo bruto (15 g), DMF (82 g) y carbonato de potasio 8,7 g, y se añadió bromuro de bencilo (9,8 g) durante 15 minutos. Después de 6 horas, se añadió una carga adicional de bromuro de bencilo (1,0 g). Tras agitar toda la noche, se añadió agua (200 ml). El sólido que se formó se aisló mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó por succión en el filtro para dar 2-[(2-benciloxi)fenil]-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo (57%).

Etapa 2: La preparación de (*E*)-2-(2-benciloxi)fenil-3-metoxiacrilato de metilo.

Una disolución de 2-[(2-benciloxi)fenil]-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo (5 g; procedente de la Etapa 1) en anhídrido acético (7,0 g) se calentó hasta 40ºC, y se añadió ácido metanosulfónico (0,33 g). Después de 90 minutos, la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se añadió tolueno (25 ml). La disolución resultante se lavó con agua (3 x 75 ml), y después el tolueno se evaporó *a vacío* para dar un líquido. Tras dejar reposar toda la noche,

se formaron cristales. Estos se aislaron mediante filtración. Se aisló una segunda cosecha procedente de los filtrados tras una concentración adicional y trituración con etanol.

El rendimiento combinado de (*E*)-2-(2-benciloxi)fenil-3-metoxiacrilato de metilo fue 44%.

Etapa 3: La preparación de (*E*)-2-(2-hidroxi)fenil-3-metoxiacrilato de metilo.

Se desgasificó acetato de etilo (25 ml) mediante aplicación de vacío y se purgó con nitrógeno. Se añadió (*E*)-2-(2-benciloxi)fenil-3-metoxiacrilato de metilo (0,8 g) y paladio sobre carbón (0,02 g) en acetato de etilo (10 mol). La atmósfera de nitrógeno se sustituyó por hidrógeno, y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente. Tras aproximadamente 40 horas, el catalizador se separó por filtración, y la reacción se volvió a comenzar con catalizador reciente (0,02 g). Después de 2 horas, la reacción estuvo terminada. El matraz de reacción se purgó con nitrógeno. El catalizador se filtró, se lavó con acetato de etilo, y los filtrados y lavados combinados se evaporaron a vacío para dar (*E*)-2-(2-hidroxi)fenil-3-metoxiacrilato de metilo como un aceite, que cristalizó al dejar reposar.

Datos caracterizantes (véase la Tabla 5) para 2-(2-benciloxi)fenil-3,3-dimetoxipropanoato de metilo (el compuesto (V), en el que Q es bencilo) que tiene la fórmula:

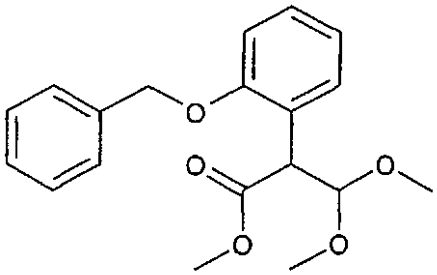


TABLA 5: RMN ^{1}H, 200 MHz en $CDCl_3$

Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	Integral	Constante de acoplamiento (Hz)	Asignación
7,44 - 7,13	m	7H	-	ArH
6,93 - 6,85	m	2H	-	ArH
5,04	s	2H	-	$ArCH_2O$
5,0	d	1H	9	$(CH_3O)_2CHCH$
4,56	d	1H	9	$(CH_3O)_2CHCH$
3,58	s	3H	-	OCH_3
3,38	s	3H	-	OCH_3
3,10	s	3H	-	OCH_3

Datos caracterizantes (véase la Tabla 6) para (*E*)-2-(2-benciloxi)fenil-3-metacrilato de metilo que tiene la fórmula:

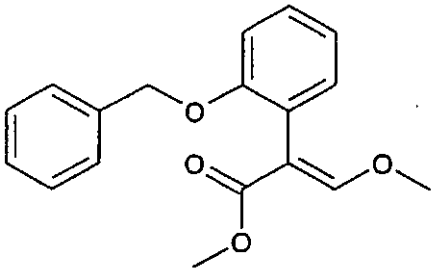


TABLA 6: RMN ^{1}H, 200 MHz en $CDCl_3$

Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	Integral	Constante de acoplamiento (Hz)	Asignación

Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	Integral	Constante de acoplamiento (Hz)	Asignación
7,43	s	1H	--	$CH_3OCH=$
7,3 - 6,85	m	~9H	--	ArH
4,99	s	2H	--	$ArCH_2O$
3,71	s	3H	--	OCH_3
3,57	s	3H	--	OCH_3

Datos caracterizantes (véase la Tabla 7) para (*E*)-2-(2-hidroxi)fenil-3-metoxiacrilato de metilo (el compuesto (IV) en el que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo) que tiene la fórmula:

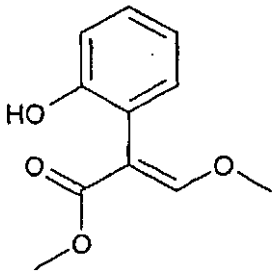


TABLA 7: RMN ^1H, 200 MHz en $CDCl_3$

Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	Integral	Constante de acoplamiento (Hz)	Asignación
7,56	s	1H	--	$CH_3OCH=$
7,2 - 7,06	m	~2H	--	ArH
6,9 - 6,8	m	2H	--	ArH
3,80	s	3H	--	OCH_3
3,69	s	3H	--	OCH_3

En las tablas anteriores:

En la tabla anterior:

ArH son hidrógenos enlazados a anillos fenílicos;

Los hidrógenos mostrados en negrita en la columna de asignación son aquellos que se refieren a esa señal particular;

“m” significa señales de multiplete; las señales de los hidrógenos individuales no están completamente resueltas;

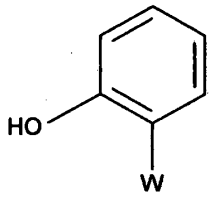
“d” significa dobletes;

“s” significa singletes;

Las integrales indican el número de hidrógenos asociados con la señal.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en la que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo, que comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV), en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)-propanoato de metilo, con un reactivo que protegerá el grupo hidroxilo de ese compuesto de la reacción durante la desmetanolisis subsiguiente;

(ii) eliminar metanol del compuesto protegido en el hidroxilo formado en la etapa (i); y

(iii) eliminar el grupo protegido en el hidroxilo formado en la etapa (i) para formar un compuesto de fórmula (IV), en la que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo.