(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 485 590**

(21) Número de solicitud: 201231424

(51) Int. Cl.:

C07C 319/20 (2006.01)
C07C 323/58 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación:

14.09.2012

(30) Prioridad:

16.09.2011 JP 2011-202871

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

13.08.2014

(71) Solicitantes:

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED (100.0%)
27-1, Shinkawa 2-chome, chuo-ku
Tokyo 104-8260 JP

(72) Inventor/es:

HAGIYA, Koji y
TANI, Kazuyasu

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

(54) Título: **Método para producir metionina**

(57) Resumen:
Se ha demandado un método novedoso para producir metionina sin utilizar cianuro de hidrógeno como materia prima. Un método para producir metionina que incluye una etapa A en la que se oxida 4-metiltio-2-oxo-1-butanal en presencia de un alcohol; una etapa B en la que se hidroliza un éster de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico obtenido en la etapa A; y una etapa C en la que se somete el ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico obtenido en la etapa B a aminación reductiva.

ES 2 485 590 A1

DESCRIPCIÓN

Método Para Producir Metionina

Antecedentes de la Invención

La presente invención se refiere a un método para producir metionina.

Descripción de La Técnica Relacionada

La metionina es un aminoácido esencial y un compuesto importante que se va a utilizar también como aditivo alimentario.

En cuanto a los métodos para producir metionina, por ejemplo, Industrial Organic Chemistry, Tokyo Kagaku Dojin, págs. 273-275 (1978) describe un método para producir una reacción de 3-metiltiopropionaldehído obtenido añadiendo metanotiol a acroleína y cianuro de hidrógeno para obtener 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo, que se hace reaccionar con carbonato de amonio para producir una hidantoína sustituida, que a continuación se hidroliza con un álcali.

Compendio de la Invención

El método descrito en Industrial Organic Chemistry, Tokyo Kagaku Dojin, págs. 273-275 (1978) utiliza cianuro de hidrógeno, como materia prima, que requiere ser manipulado cuidadosamente, y cuando se manipula cianuro de hidrógeno, se requieren un manejo con suficiente atención y equipo para el manejo.

En la situación anteriormente mencionada, se ha demandado un método novedoso para producir metionina sin utilizar cianuro de hidrógeno como materia prima.

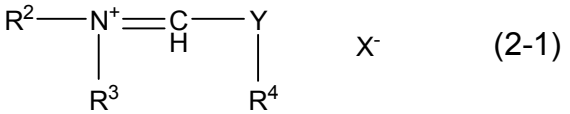
Los autores de la presente invención han realizado diversas investigaciones para resolver los problemas y como consecuencia han completado la presente invención.

Esto es, la presente invención es la siguiente.

[1] Un método para producir metionina que incluye
una etapa A en la que se oxida 4-metiltio-2-oxo-1-butanal en presencia de un alcohol;
una etapa B en la que se hidroliza un éster de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico obtenido en la etapa A; y
una etapa C en la que se somete el ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico obtenido en la etapa B a aminación reductiva.

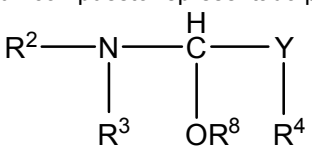
[2] El método de acuerdo con el apartado [1], donde la etapa A se lleva a cabo ocasionando una reacción de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, un alcohol, y un agente oxidante en presencia de un catalizador de carbeno.

[3] El método de acuerdo con el apartado [2], donde el catalizador de carbeno en la etapa A es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en:
un compuesto obtenido por medio de una reacción de un compuesto representado por una fórmula (2-1)



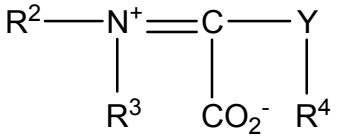
(2-1)

donde R^2 representa un grupo alquilo sustituido opcionalmente o un grupo arilo sustituido opcionalmente; R^3 y R^4 representan cada uno independientemente un grupo alquilo sustituido opcionalmente o un grupo arilo sustituido opcionalmente o R^3 y R^4 se pueden unir entre sí para formar un grupo hidrocarbonado divalente sustituido opcionalmente o un grupo sustituido opcionalmente representado por -CH=N-; Y representa un grupo representado por -S- o un grupo representado por $-N(R^5)-$; R^5 representa un grupo alquilo sustituido opcionalmente o un grupo arilo sustituido opcionalmente o R^5 se puede unir junto con R^4 para formar un grupo hidrocarbonado divalente sustituido opcionalmente; y X^- representa un anión
y una base;
un compuesto representado por una fórmula (2-2)



(2-2)

donde R^2, R^3, R^4, e Y son los mismos que se han descrito anteriormente, respectivamente; y R^8 representa un grupo alquilo;
un compuesto obtenido descomponiendo el compuesto representado por la fórmula (2-2);
un compuesto representado por una fórmula (2-3)



(2-3)

donde, R^2, R^3, R^4, e Y son los mismos que se han descrito anteriormente, respectivamente); y
un compuesto obtenido descomponiendo el compuesto representado por la fórmula (2-3).

[4] El método de acuerdo con el apartado [2] o [3], donde el agente oxidante en la etapa A es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y dióxido de carbono.

[5] El método de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [4], donde el alcohol es metanol o etanol.

[6] El método de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [5], donde la etapa C se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

[7] El método de acuerdo con el apartado [6], donde el disolvente en la etapa C es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en metanol y agua.

[8] El método de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [7], donde la etapa C se lleva a cabo ocasionando una reacción de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico, amoníaco, y un agente reductor en presencia de un metal de transición.

[9] El método de acuerdo con el apartado [8], donde el metal de transición en la etapa C es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en rutenio, rodio, paladio, platino, iridio, níquel, cobalto, y cobre.

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un método novedoso para producir metionina sin utilizar cianuro de hidrógeno como materia prima.

Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas

Más adelante, la presente invención se describirá en detalle.

El método para producir metionina de la presente invención tiene la característica de incluir una etapa A en la que se oxida 4-metiltio-2-oxo-1-butanal en presencia de un alcohol; una etapa B en la que se hidroliza un éster de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico obtenido en la etapa A; y una etapa C en la que se somete el ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico obtenido en la etapa B a aminación reductiva. La metionina se puede producir llevando a cabo la etapa A, la etapa B, y la etapa C sin utilizar cianuro de hidrógeno como materia prima.

En primer lugar, se describirá la etapa A en la que se oxida 4-metiltio-2-oxo-1-butanal en presencia de un alcohol. La ejecución de la etapa A produce un éster de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico.

La etapa A se lleva a cabo oxidando 4-metiltio-2-oxo-1-butanal en presencia de un alcohol, y preferiblemente se lleva a cabo oxidando 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, un alcohol, y un agente oxidante en presencia de un catalizador de carbeno. Más adelante, la reacción en la etapa A puede ser referida como una reacción de oxidación en algunos casos.

Los ejemplos del catalizador de carbeno que se va a utilizar en la etapa A incluyen al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un compuesto obtenido por medio de una reacción de un compuesto representado por una fórmula (2-1) (más adelante, puede ser referido como "compuesto (2-1)" en algunos casos) y una base; un compuesto representado por una fórmula (2-2) (más adelante, puede ser referido como "compuesto (2-2)" en algunos casos); un compuesto obtenido descomponiendo el compuesto representado por la fórmula (2-2); un compuesto representado por una fórmula (2-3) (más adelante, puede ser referido como "compuesto (2-3)" en algunos casos); y un compuesto obtenido descomponiendo el compuesto representado por la fórmula (2-3).

En la fórmula (2-1), ejemplos del grupo alquilo en el grupo alquilo sustituido opcionalmente representado por R^3 y el grupo alquilo sustituido opcionalmente representado por R^4 incluyen grupos alquilo C_1 a C_{12} lineales o ramificados tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, y un grupo decilo; y grupos cicloalquilo C_3

a C_{12} tales como un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, y un grupo mentilo.

Los ejemplos del sustituyente opcional del grupo alquilo en R^3 y R^4 incluyen grupos seleccionados del siguiente grupo G3:

<Grupo G3>
un grupo arilo C_6 a C_{10} que puede tener un grupo alcoxi C_1 a C_{10};
un grupo alcoxi C_1 a C_{10} que puede tener un átomo de flúor;
un grupo benciloxi que puede tener al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alcoxi C_1 a C_{10}, un grupo alquilo C_1 a C_{10}, y un grupo aril(C_1 a C_{10})oxi;
un grupo aril(C_1 a C_{10})oxi que puede tener un grupo alcoxi C_1 a C_{10};
un grupo aril(C_1 a C_{10})oxi que puede tener un grupo aril(C_1 a C_{10})oxi;
un grupo acilo C_2 a C_{10} que puede tener un grupo alcoxi C_1 a C_{10};
un grupo carboxilo; y
un átomo de flúor.

En el grupo G3, los ejemplos del grupo arilo C_6 a C_{10} que puede tener un grupo alcoxi C_1 a C_{10} incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo 4-metilfenilo, y un grupo 4-metoxifenilo;
los ejemplos del grupo alcoxi C_1 a C_{10} que puede tener un átomo de flúor incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, y un grupo trifluorometoxi;
los ejemplos del grupo benciloxi que puede tener al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alcoxi C_1 a C_{10}, un grupo alquilo C_1 a C_{10}, y un grupo aril(C_1 a C_{10})oxi incluyen un grupo benciloxi, un grupo 4-metilbenciloxi, un grupo 4-metoxibenciloxi, y un grupo 3-fenoxibenciloxi;
los ejemplos del grupo ariloxi C_6 a C_{10} que puede tener un grupo alcoxi C_1 a C_{10} incluyen un grupo fenoxi, un grupo 2-metilfenoxi, un grupo 4-metilfenoxi, y un grupo 4-metoxifenoxi;
los ejemplos del grupo ariloxi C_6 a C_{10} que puede tener un grupo aril(C_1 a C_{10})oxi incluyen un grupo 3-fenoxifenoxi; y
los ejemplos del grupo acilo C_2 a C_{10} acilo que puede tener un grupo alcoxi C_1 a C_{10} incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo bencilcarbonilo, un grupo 4-metilbencilcarbonilo, un grupo 4-metoxibencilcarbonilo, un grupo benzoilo, un grupo 2-metilbenzoilo, un grupo 4-metilbenzoilo, y un grupo 4-metoxibenzoilo.

Los ejemplos del grupo alquilo que tiene un grupo seleccionado del grupo G3 incluyen un grupo fluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo metoxietilo, un grupo bencilo, un grupo 4-fluorobencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo fenoximetilo, un grupo 2-oxopropilo, un grupo 2-oxobutilo, un grupo fenacilo, y un grupo 2-carboxietilo.

En la fórmula (2-1), los ejemplos del grupo arilo en el grupo arilo sustituido opcionalmente representado por R^3 y el grupo arilo sustituido opcionalmente representado por R^4 incluyen grupos arilo C_6 a C_{10} tales como un grupo fenilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo, y un grupo naftilo.

Los ejemplos del sustituyente opcional del grupo arilo incluyen grupos seleccionados del anterior grupo G3.

Los ejemplos del grupo arilo que tiene un grupo seleccionado del grupo G3 incluyen un grupo 4-clorofenilo y un grupo 4-metoxifenilo.

En la fórmula (2-1), los ejemplos del grupo hidrocarbonado divalente sustituido opcionalmente formado uniendo R^3 y R^4 entre sí incluyen un grupo etileno, un grupo vinileno, un grupo propano-1,2-diilo, un grupo propeno-1,2-diilo, un grupo butano-1,2-diilo, un grupo 2-buteno-1,2-diilo, un grupo ciclopentano-1,2-diilo, un grupo ciclohexano-1,2-diilo, un grupo o-fenileno, un grupo 1,2-difeniletileno, y un grupo 1,2-difenilvinileno. Los ejemplos del sustituyente opcional del grupo hidrocarbonado divalente incluyen grupos seleccionados del grupo G3 anteriormente mencionado. En la fórmula (2-1), los ejemplos del sustituyente opcional del grupo representado por -CH=N- y formado uniendo R^3 y R^4 entre sí incluyen un grupo alquilo que puede tener un grupo seleccionado del grupo G3 anteriormente mencionado y un grupo arilo que puede tener un grupo seleccionado del grupo G3 anteriormente mencionado. Los ejemplos del grupo alquilo en el grupo alquilo que puede tener un grupo seleccionado del grupo G3 anteriormente mencionado incluyen grupos alquilo C_1 a C_{12} lineales o ramificados tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, y un grupo decilo; y grupos cicloalquilo C_3 a C_{12} tales como un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, y un grupo mentilo. Los ejemplos del grupo arilo en el grupo arilo que puede tener un grupo seleccionado del grupo G3 anteriormente mencionado incluyen grupos arilo C_6 a C_{10} tales como un grupo fenilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo, y un grupo naftilo.

R^3 y R^4 se unen entre sí preferiblemente para formar un grupo hidrocarbonado divalente sustituido

opcionalmente.

En la fórmula (2-1), los ejemplos del grupo alquilo en el grupo alquilo sustituido opcionalmente representado por R^2 y el grupo alquilo sustituido opcionalmente representado por R^5 incluyen grupos alquilo C_1 a C_{12} lineales o ramificados tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, y un grupo decilo; y grupos cicloalquilo C_3 a C_{12} tales como un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo mentilo, y un grupo adamantilo.

Los ejemplos del sustituyente opcional del grupo alquilo incluyen grupos seleccionados del siguiente grupo G4:

<Grupo G4>
un grupo arilo C_6 a C_{10} que puede tener un grupo alcoxi C_1 a C_{10};
un grupo alcoxi C_1 a C_{10} que puede tener un átomo de flúor;
un grupo aralquiloxi C_7 a C_20 que puede tener un grupo alcoxi C_1 a C_{10};
un grupo aralquiloxi C_7 a C_20 que puede tener un grupo aril(C_1 a C_{10})oxi;
un grupo aril(C_1 a C_{10})oxi que puede tener un grupo alcoxi C_1 a C_{10};
un grupo aril(C_1 a C_{10})oxi que puede tener un grupo aril(C_1 a C_{10})oxi; y
un grupo acilo C_2 a C_{10} que puede tener un grupo alcoxi C_1 a C_{10}.

En el grupo G4, los ejemplos del grupo arilo C_6 a C_{10} que puede tener un grupo alcoxi C_1 a C_{10} incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo 4-metilfenilo, y un grupo 4-metoxifenilo;

los ejemplos del grupo alcoxi C_1 a C_{10} que puede tener un átomo de flúor incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, y un grupo trifluorometoxi;

los ejemplos del grupo aralquiloxi C_7 a C_20 que puede tener un grupo alcoxi C_1 a C_{10} incluyen un grupo benciloxi, un grupo 4-metilbenciloxi, y un grupo 4-metoxibenciloxi;

los ejemplos del grupo aralquiloxi C_7 a C_20 que puede tener un grupo aril(C_1 a C_{10})oxi incluyen un grupo 3-fenoxibenciloxi;

los ejemplos del grupo ariloxi C_6 a C_{10} que puede tener un grupo alcoxi C_1 a C_{10} incluyen un grupo fenoxi, un grupo 2-metilfenoxi, un grupo 4-metilfenoxi, y un grupo 4-metoxifenoxi;

los ejemplos del grupo ariloxi C_6 a C_{10} que puede tener un grupo aril(C_1 a C_{10})oxi incluyen un grupo 3-fenoxifenoxi; y

los ejemplos del grupo acilo C_2 a C_{10} que puede tener un grupo alcoxi C_1 a C_{10} incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo bencilcarbonilo, un grupo 4-metilbencilcarbonilo, un grupo 4-metoxibencilcarbonilo, un grupo benzoilo, un grupo 2-metilbenzoilo, un grupo 4-metilbenzoilo, y un grupo 4-metoxibenzoilo.

Los ejemplos del grupo alquilo que tiene un grupo seleccionado del grupo G4 incluyen un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo metoxietilo, un grupo bencilo, un grupo 4-fluorobencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo fenoximetilo, un grupo 2-oxopropilo, un grupo 2-oxobutilo, y un grupo fenacilo.

En la fórmula (2-1), los ejemplos del grupo arilo en el grupo arilo sustituido opcionalmente representado por R^2 y el grupo arilo sustituido opcionalmente representado por R^5 incluyen grupos arilo C_6 a C_20 tales como un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, y un grupo 2,6-diisopropilfenilo.

Los ejemplos del sustituyente opcional del grupo arilo incluyen grupos seleccionados del siguiente grupo G5:

<Grupo G5>
un grupo alcoxi C_1 a C_{10} que puede tener un átomo de flúor o un grupo alcoxi C_1 a C_{10}; y
un átomo de halógeno.

En el grupo G5, los ejemplos del grupo alcoxi C_1 a C_{10} que puede tener un átomo de flúor o un grupo alcoxi C_1 a C_{10} incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo fluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo metoximetoxi, un grupo etoximetoxi, y un grupo metoxietoxi; y los ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de flúor y un átomo de cloro.

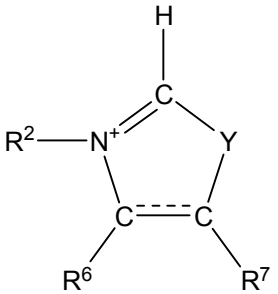
Los ejemplos del arilo que tiene un grupo seleccionado del grupo G5 incluyen un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-metoxifenilo, y un grupo 2,6-diclorofenilo.

En la fórmula (2-1), R^5 se puede junto con R^4 para formar un grupo hidrocarbonado divalente sustituido opcionalmente. Los ejemplos del grupo hidrocarbonado divalente incluyen grupos polimetileno tales como un grupo

etileno, un grupo trimetileno, y un grupo tetrametileno; un grupo vinileno, un grupo propano-1,2-diilo, un grupo propeno-1,2-diilo, un grupo butano-1,2-diilo, un grupo 2-buteno-1,2-diilo, un grupo ciclopentano-1,2-diilo, un grupo ciclohexano-1,2-diilo, y un grupo o-fenileno. Los ejemplos del sustituyente opcional del grupo hidrocarbonado divalente incluyen grupos seleccionados del grupo G3 anteriormente mencionado.

En la fórmula (2-1), los ejemplos del anión representado por X^- incluyen iones haluro tales como un ión cloruro, un ión bromuro, y un ión yoduro; iones alcanosulfonalcansulfonato que pueden tener un átomo de flúor tales como metanosulfonato y trifluorometanosulfonato; iones acetato que pueden tener un átomo de halógeno tales como trifluoroacetato y tricloroacetato; un ión nitrato; un ión perclorato; iones tetrahaloborato tales como tetrafluoroborato y tetracloroborato; iones hexahalofosfato tales como hexafluorofosfato; iones hexahaloantimonato tales como hexafluoroantimonato y hexacloroantimonato; pentahaloestannato tales como pentafluoroestannato y pentacloroestannato; y tetraarilboratos opcionalmente sustituidos tales como tetrafenilborato, tetrakis(pentafluorofenil)borato, y tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato.

El compuesto (2-1) es preferiblemente un compuesto representado por una fórmula (2-4)



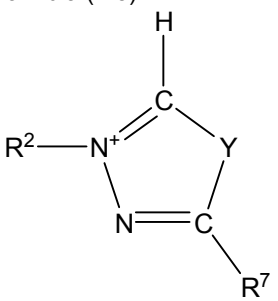
X^- (2-4)

donde, R^2, e Y X^- son los mismos que se han descrito anteriormente, respectivamente; R^6 y R^7 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido opcionalmente o un grupo arilo sustituido opcionalmente o R^6 y R^7 se pueden unir entre sí para formar un anillo junto con átomos de carbono a los que están unidos R^6 y R^7 o R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido opcionalmente o un grupo arilo sustituido opcionalmente y R^7 se puede unir junto con R^5 para formar un grupo hidrocarbonado divalente sustituido opcionalmente, y

------

representa un enlace sencillo o un enlace doble

(más adelante, puede ser referido como "compuesto (2-4)" en algunos casos), o un compuesto representado por una fórmula (2-5)



X^- (2-5)

donde, R^2, Y, y X^- son los mismos que se han descrito anteriormente, respectivamente; R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido opcionalmente o un grupo arilo sustituido opcionalmente o R^7 se puede unir junto con R^5 para formar un grupo hidrocarbonado divalente sustituido opcionalmente (más adelante, puede ser referido como "compuesto (2-5)" en algunos casos); y más preferiblemente un compuesto (2-4).

Más adelante, se describirán el compuesto (2-4) y el compuesto (2-5).

En la fórmula (2-4) y la fórmula (2-5), R^2 es el mismo que R^2 en la fórmula (2-1) e Y es el mismo que Y en la fórmula (2-1). En el caso en el que Y en la fórmula (2-4) y la fórmula (2-5) es un grupo representado por $-N(R^5)-$, R^5 es el mismo que R^5 en la fórmula (2-1). En la fórmula (2-4) y la fórmula (2-5), X^- es el mismo que X^- en la fórmula (2-1).

En la fórmula (2-4), es preferible que R^2 sea un grupo voluminoso, y en caso de que Y sea un grupo representado por $-N(R^5)-$, es preferible que uno cualquiera de R^2 y R^5 sea un grupo voluminoso, y es más preferible que ambos de R^2 y R^5 sean grupos voluminosos. R^2 y R^5 pueden ser los mismos grupos o diferentes grupos.

Los ejemplos del grupo voluminoso para R^2 y R^5 incluyen grupos alquilo terciarios C_4 a c12 tales como un

grupo terc-butilo y grupo terc-pentilo; grupos cicloalquilo C_3 a C_{10} tales como un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo mentilo, y un grupo adamantilo; grupos fenilo que tienen sustituyentes al menos en las posiciones 2 y 6 (un grupo fenilo 2,6-disustituido) tales como un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, y un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2 tal como un grupo 2-metilnaftilo. Los ejemplos del sustituyente del grupo fenilo 2,6-disustituido incluyen un grupo alquilo C_1-C_{12} y un átomo de halógeno.

El grupo voluminoso para R^2 y R^5 es preferiblemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, o un grupo fenilo 2,6-disustituido; más preferiblemente un grupo fenilo 2,6-disustituido; y más preferiblemente un grupo 2,6-di-bromofenilo y un grupo 2,6-di-isopropilfenilo.

Los ejemplos del grupo alquilo en el grupo alquilo sustituido opcionalmente representado por R^6 en la fórmula (2-4) y el grupo alquilo sustituido opcionalmente representado por R^7 en la fórmula (2-4) y la fórmula (2-5) incluyen grupos alquilo C_1- a C_{10} lineales, ramificados o cíclicos tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo decilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, y un grupo mentilo.

Los ejemplos del sustituyente opcional del grupo alquilo incluyen grupos seleccionados del grupo G3 anteriormente mencionado. Los ejemplos del grupo alquilo que tiene un grupo seleccionado del grupo G3 incluyen un grupo fluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo metoxietilo, un grupo bencilo, un grupo 4-fluorobencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo fenoximetilo, un grupo 2-oxopropilo, un grupo 2-oxobutilo, un grupo fenacilo, y un grupo 2-carboxietilo.

Los ejemplos del grupo arilo en el grupo arilo sustituido opcionalmente representado por R^6 en la fórmula (2-4) y el grupo arilo sustituido opcionalmente representado por R^7 en la fórmula (2-4) y la fórmula (2-5) incluyen grupos arilo C_6 a C_{10} tales como un grupo fenilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo, y un grupo naftilo.

Los ejemplos del sustituyente opcional del grupo arilo incluyen grupos seleccionados del grupo G3 anteriormente mencionado.

Los ejemplos del grupo arilo que tiene un grupo seleccionado del grupo G3 incluyen un grupo 4-clorofenilo y un grupo 4-metoxifenilo.

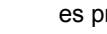
En la fórmula (2-4), R^6 y R^7 se pueden unir entre sí para formar un anillo junto con átomos de carbono al que están unidos R^6 y R^7. Los ejemplos del anillo incluyen un anillo de ciclopentano, un anillo de ciclohexano, y un anillo de benceno.

En la fórmula (2-4), se prefiere que R^6 y R^7 sean cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido opcionalmente, y es más preferible que R^6 y R^7 sean ambos un átomo de hidrógeno.

En la fórmula (2-4) y la fórmula (2-5), en el caso en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-, R^5 y R^7 se pueden unir entre sí para formar un grupo hidrocarbonado divalente sustituido opcionalmente. Los ejemplos del grupo hidrocarbonado divalente incluyen grupos polimetileno tales como un grupo etileno, un grupo trimetileno, y un grupo tetrametileno; un grupo vinileno, un grupo propano-1,2-diilo, un grupo propeno-1,2-diilo, un grupo butano-1,2-diilo, un grupo 2-buteno-1,2-diilo, un grupo ciclopentano-1,2-diilo, un grupo ciclohexano-1,2-diilo, y un grupo o-fenileno. Los ejemplos del sustituyente opcional del grupo hidrocarbonado divalente incluyen grupos seleccionados del grupo G3 anteriormente mencionado.

En la fórmula (2-4), en el caso en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-,

es preferiblemente un enlace sencillo y en el caso en el que Y es un grupo representado por -S-,



es preferiblemente un enlace doble.

Los ejemplos del compuesto (2-4) incluyen
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)- y R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2; y

es un enlace sencillo;
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)- y R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2; y

---

es un enlace sencillo;
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)- y R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y

---

es un enlace sencillo;
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;

---

es un enlace sencillo; y R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 a C_{10} lineal, ramificado o cíclico que puede tener un grupo seleccionado del grupo G3 anteriormente mencionado;
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;

---

es un enlace sencillo; y R^6 y R^7 are un átomo de hidrógeno;
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)- y R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;

---

es un enlace sencillo; y R^6 y R^7 are un átomo de hidrógeno;
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -S-; R^2 es un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -S-; R^2 es un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2; y

---

es un enlace doble;
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -S- y R^2 es un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -S-; R^2 es independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2; y

---

es un enlace doble;
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -S- y R^2 es un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -S-; R^2 es un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y

---

es un enlace doble;
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -S-; R^2 es independientemente un grupo alquilo

terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;

---

es un enlace doble; y R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 a C_{10} lineal, ramificado o cíclico que puede tener un grupo seleccionado del grupo G3 anteriormente mencionado;
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo decilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, o un grupo mentilo; y
un compuesto (2-4) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;

---

es un enlace sencillo; R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo decilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, o un grupo mentilo.

Los ejemplos del compuesto (2-4) incluyen cloruro de 1,3-di-terc-butilimidazolio, cloruro de 1,3-di-terc-butilimidazolinio, cloruro de 1,3-diciclohexilimidazolio, cloruro de 1,3-diciclohexilimidazolinio, cloruro de 1,3-diadamantilimidazolio, cloruro de 1,3-diadamantilimidazolinio, cloruro de 1,3-difenilimidazolio, cloruro de 1,3-difenilimidazolinio, cloruro de 1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, cloruro de 1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolinio, cloruro de 1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, cloruro de 1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolinio, cloruro de 1,3-bis[(2,6-dibromo)fenil]imidazolinio, cloruro de 1,3-bis[(2,4,6-tribromo)fenil]imidazolinio, cloruro de 4,5-dimetil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, cloruro de 4,5-dimetil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolinio, cloruro de 4,5-dimetil-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, cloruro de 4,5-dimetil-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolinio, cloruro de 4,5-dicloro-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, cloruro de 4,5-dicloro-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolinio, cloruro de 4,5-difenil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, cloruro de 4,5-difenil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolinio, cloruro de 4,5-difluoro-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, cloruro de 4,5-difluoro-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolinio, cloruro de 4-metil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, cloruro de 4-metil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolinio, cloruro de 1,3-bis[(2,6-dicloro)fenil]imidazolio, cloruro de 1,3-bis[(2,6-dicloro)fenil]imidazolinio, cloruro de 1-terc-butil-3-fenilimidazolio, cloruro de 1-terc-butil-3-fenilimidazolinio, cloruro de 1-ciclohexil-3-[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, cloruro de 1-ciclohexil-3-[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolinio, cloruro de 1-fenil-3-[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, cloruro de 1-fenil-3-[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolinio, cloruro de 1-terc-butil-3-[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, cloruro de 1-terc-butil-3-[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolinio, cloruro de 1-terc-butil-3-[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, cloruro de 1-terc-butil-3-[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolinio, bromuro de 3-etilbenzotiazolio, cloruro de 3-butilbenzotiazolio, cloruro de 3-(2,6-diisopropil)fenil-4,5-dimetiltiazolio, cloruro de 3-fenil-4,5-dimetiltiazolio, cloruro de 3-benciltiazolio, cloruro de 3-bencil-4-metiltiazolio, cloruro de 3-n-butil-4-metiltiazolio, cloruro de 3-n-hexil-4-metiltiazolio, cloruro de 3-ciclohexil-4-metiltiazolio, cloruro de 3-n-octil-4-metiltiazolio, y cloruro de 3-(2,4,6-trimetil)fenil-4,5-dimetiltiazolio.

Los ejemplos del compuesto (2-5) incluyen
un compuesto (2-5) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 es un grupo alquilo C_1 a C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6 a C_{20}; y R^5 un grupo alquilo C_1 a C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6 a C_20;
un compuesto (2-5) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 representa un grupo alquilo C_1 a C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6 a C_20; R^5 es un grupo alquilo C_1 a C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6 a C_20; y R^7 es un grupo alquilo C_1 a C_{10} o un grupo arilo C_6 a C_{10};
un compuesto (2-5) en el que Y es un grupo representado por -S- y R^2 es un grupo alquilo C_1 a C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6 a C_20; y
un compuesto (2-5) en el que Y es un grupo representado por -S-; R^2 es un grupo alquilo C_1 a C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6 a C_20; y R^7 es un grupo alquilo C_1 a C_{10} o un grupo arilo C_6 a C_{10}.

Los ejemplos del compuesto (2-5) incluyen cloruro de 1,4-dimetil-1H-1,2,4-triazol-4-io, 1,3, cloruro de 4-trifenil-1H-1,2,4-triazol-4-io, cloruro de 3,5-difenil-1,3,4-tiadiazolio, cloruro de 3-metil-5-fenil-1,3,4-tiadiazolio, y cloruro de 6,7-dihidro-2-pentafluorofenil-5H-pirrolo[2,1-c]-1,2,4-triazolio.

Los ejemplos de los mismos incluyen un compuesto (2-4) y un compuesto (2-5) obtenido remplazando "cloruro" en este compuesto (2-4) y compuesto (2-5) por "yoduro", "bromuro", "metanosulfonato", "trifluorometanosulfonato", "nitrato", "perclorato", "tetrafluoroborato", "tetracloroborato", "hexafluorofosfato", "hexafluoroantimonato", "hexacloroantimonato", "pentafluoroestannato", "pentacloroestannato", "tetrafenilborato", "tetrakis(pentafluorofenil)borato", y "tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato".

El compuesto (2-1) puede ser un producto comercializado o se puede producir de acuerdo con los métodos descrito, por ejemplo, en J. Organometallic. Chem. Soc., 606, 49(2000) y J. Org. Chem. Soc., 73, 2784(2008).

La base que se va a hacer reaccionar con el compuesto (2-1) en la etapa A es preferiblemente al menos una base seleccionada del grupo que consiste en una base orgánica y un alcóxido de metal alcalino.

Los ejemplos de la base orgánica incluyen aminas terciarias tales como trietilamina, trioctilamina, diisopropiletilamina, y 4-dimetilaminopiridina; compuestos cíclicos alifáticos que contienen nitrógeno tales como 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno y 1,5,7-triazabiciclo[4,4,0]-5-deceno; y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno tales como piridina e imidazol.

Los ejemplos del metal alcalino del alcóxido de metal alcalino incluyen litio, sodio, y potasio. Los ejemplos del alcóxido incluyen metóxido, etóxido, n-propóxido, isopropóxido, terc-butóxido, y sec-butóxido. El alcóxido de metal alcalino es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en alcóxido de litio, alcóxido de sodio, y alcóxido de potasio.

El alcóxido de metal alcalino puede ser un producto de alta pureza o estar en forma de una solución alcohólica. En esta caso, el disolvente alcohólico que está contenido en la solución alcohólica es preferiblemente el mismo que el que se va a utilizar en la etapa A en términos de la obtención de un éster de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico con alta pureza.

La cantidad de uso de la base que se va a hacer reaccionar con el compuesto (2-1) en la etapa A se encuentra, por ejemplo, en un intervalo de 0,1 a 10 moles y preferiblemente en un intervalo de 0,5 a 3 moles por 1 mol del compuesto (2-1).

Más adelante, se describirá un método para generar un catalizador de carbeno ocasionando una reacción del compuesto (2-1) y la base.

La generación del catalizador de carbeno se puede llevar a cabo simultáneamente a la reacción de oxidación en la etapa A como se describe más abajo o se genera previamente el catalizador de carbeno y a continuación el catalizador de carbeno se añade a la reacción de oxidación en la etapa A.

En caso de generar el catalizador de carbeno simultáneamente a la reacción de oxidación en la etapa A, se puede utilizar o se puede no utilizar un disolvente. En caso de generar previamente el catalizador de carbeno, es preferible generar el catalizador de carbeno en presencia de un disolvente. El disolvente utilizado preferiblemente es un disolvente que no reaccione con el catalizador de carbeno generado y sus ejemplos incluyen disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentil metil éter, y diisopropil éter; ésteres disolventes tales como acetato de etilo y acetato de butilo; disolventes aromáticos tales como tolueno y clorobenceno; nitrilos disolventes tales como acetonitrilo y propionitrilo; y sus mezclas disolventes.

La cantidad de uso del disolvente no está limitada y en la práctica, por ejemplo, es de 100 partes en peso o menos por 1 parte en peso del compuesto (2-1).

El orden de mezcla de los reactivos de reacción no está limitado en la generación del catalizador de carbeno. Los ejemplos de una realización preferible incluyen métodos en los que se mezclan el compuesto (2-1) y el disolvente y se añade la base a la mezcla que se va a obtener.

La generación del catalizador de carbeno se lleva a cabo en cualquier condición de presión reducida, presión normal, y presión aplicada y preferiblemente se lleva a cabo en condiciones de presión normal o presión aplicada.

La temperatura de reacción en la generación del catalizador de carbeno es diferente dependiendo del tipo del compuesto (2-1), el tipo de la base, la cantidad de uso, el tipo del catalizador de carbeno que se vaya a generar y similares, peso se encuentra preferiblemente en un intervalo de -20°C a 100°C y más preferiblemente en un intervalo de 0°C a 50°C. En el caso en el que la temperatura de reacción es inferior a -20°C, la velocidad de generación del catalizador de carbeno tiende a ser baja y en el caso en el que la temperatura de reacción es superior a 100°C, el catalizador de carbeno que se va a producir tiende a descomponerse.

El progreso de la reacción en la generación del catalizador de carbeno se puede confirmar por medios analíticos, por ejemplo, cromatografía en capa fina, análisis espectroscópico de resonancia magnética nuclear, espectrometría de absorción infrarroja, etc.

Una vez completada la reacción en la generación del catalizador de carbeno, la solución de reacción que contiene el catalizador de carbeno se puede utilizar tal cual para la reacción de oxidación de la etapa A y para la producción del compuesto (2-2) y el compuesto (2-3) descrita más abajo. Adicionalmente, después de eliminar una

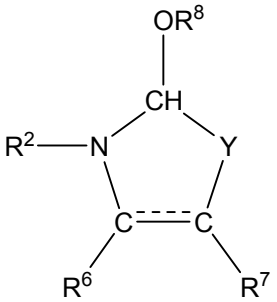
sal producida en la reacción con la base que se va a utilizar mediante filtración si fuera necesario, la mezcla de reacción que se va a obtener se puede someter, por ejemplo, a un tratamiento de concentración si fuera necesario y se puede someter con posterioridad a un tratamiento de refrigeración o similares para recoger el catalizador de carbeno.

A continuación, se describirán el compuesto (2-2) y el compuesto (2-3).

El compuesto (2-2) se obtiene ocasionando una reacción del compuesto, que se obtiene ocasionando una reacción del compuesto (2-1) y la base, y un alcohol representado por R^8OH. El compuesto (2-3) se obtiene ocasionando una reacción del compuesto, que se obtiene ocasionando una reacción del compuesto (2-1) y la base, y dióxido de carbono. Esto es, R^2, R^3, R^4, e Y en la fórmula (2-2) y la fórmula (2-3) son respectivamente los mismos que se han definido en la fórmula (2-1).

En la fórmula (2-2), los ejemplos del grupo alquilo representado por R^8 incluyen grupos alquilo C_1 a C_6 lineales o ramificados tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo pentilo, y un grupo hexilo.

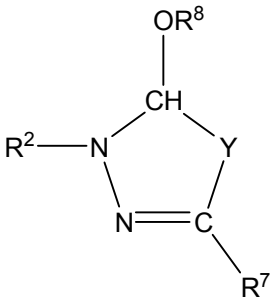
El compuesto representado por la fórmula (2-2) es preferiblemente un compuesto representado por una fórmula (2-6)



(2-6)

donde, R^2, R^8, R^6, R^7, e Y son los mismos que se han descrito anteriormente, respectivamente; y

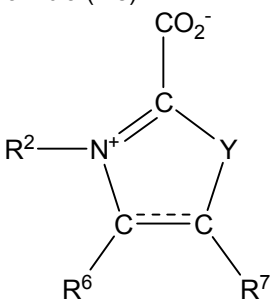
representa un enlace sencillo o un enlace doble
(más adelante, puede ser referido como "compuesto (2-6)" en algunos casos), o
un compuesto representado por una fórmula (2-7)



(2-7)

donde, R^2, R^7, R^8, e Y son los mismos que se han descrito anteriormente, respectivamente
(más adelante, puede ser referido como "compuesto (2-7)" en algunos casos); y más preferiblemente un compuesto (2-6).

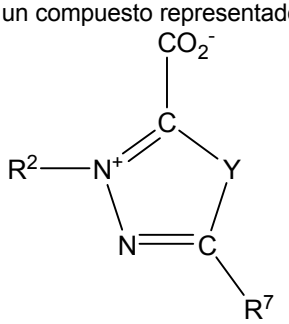
El compuesto representado por la fórmula (2-3) es preferiblemente un compuesto representado por una fórmula (2-8)



(2-8)

donde, R^2, R^6, R^7, Y, y

se definen como antes, respectivamente
(más adelante, puede ser referido como "compuesto (2-8)" en algunos casos), o
un compuesto representado por una fórmula (2-9)



(2-9)

donde, R^2, R^7, e Y son los mismos que se han descrito anteriormente, respectivamente
(más adelante, puede ser referido como "compuesto (2-9)" en algunos casos); y más preferiblemente un compuesto (2-8).

Más adelante, se describirán el compuesto (2-6), el compuesto (2-7), el compuesto (2-8) y el compuesto (2-9).

En la fórmula (2-6), la fórmula (2-7), la fórmula (2-8), y la fórmula (2-9), R^2 es el mismo que R^2 en la fórmula (2-1) e Y es el mismo que Y en la fórmula (2-1). En el caso en el que Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$, R^5 es el mismo que R^5 en la fórmula (2-1).

En la fórmula (2-6) y la fórmula (2-7), R^8 es el mismo que R^8 en la fórmula (2-2).

En la fórmula (2-6), la fórmula (2-7), la fórmula (2-8), y la fórmula (2-9), Y es preferiblemente un grupo representado por $-N(R^5)-$.

En la fórmula (2-6), la fórmula (2-7), la fórmula (2-8), y la fórmula (2-9), es preferible que al menos uno de R^2 y R^5 sea un grupo voluminoso, y es más preferible que ambos de R^2 y R^5 sean grupos voluminosos. R^2 y R^5 pueden ser los mismos grupos o diferentes grupos.

Los ejemplos del grupo voluminoso para R^2 y R^5 incluyen
grupos alquilo terciarios C_4 a C_{12} tales como un grupo terc-butilo y grupo terc-pentilo;
grupos cicloalquilo C_3 a C_{10} tales como un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo mentilo, y un grupo adamantilo;
grupos fenilo que tienen sustituyentes al menos en las posiciones 2 y 6 (un grupo fenilo 2,6-disustituido) tales como un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, y un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y
un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2 tal como un grupo 2-metilnaftilo. Los ejemplos del sustituyente en el grupo fenilo 2,6-disustituido incluyen un grupo alquilo C_1-C_{12} y un átomo de halógeno.

El grupo voluminoso es preferiblemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, o un grupo fenilo 2,6-disustituido; más preferiblemente a un grupo fenilo 2,6-disustituido; y más preferiblemente un grupo 2,6-di-isopropilfenilo.

En la fórmula (2-6) y la fórmula (2-8), R^6 es el mismo que R^6 en la fórmula (2-4); y en la fórmula (2-6), la fórmula (2-7), la fórmula (2-8), y la fórmula (2-9), R^7 es el mismo que R^7 en la fórmula (2-5).

En la fórmula (2-6) y la fórmula (2-8), es preferible que R^6 y R^7 sean cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido opcionalmente, y es más preferible que R^6 y R^7 sean ambos un átomo de hidrógeno.

En la fórmula (2-6) y la fórmula (2-8),

es preferiblemente un enlace sencillo.

Los ejemplos del compuesto (2-6) incluyen
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$ y R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en las

posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2; y

---

es un enlace sencillo;
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)- y R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2; y

---

es un enlace sencillo;
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)- y R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y

---

es un enlace sencillo;
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;

---

es un enlace sencillo; y R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 a C_{10} lineal, ramificado o cíclico que puede tener un grupo seleccionado del grupo G3 anteriormente mencionado;
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;

---

es un enlace sencillo; y R^6 y R^7 son un átomo de hidrógeno;
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)- y R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;

---

es un enlace sencillo; y R^6 y R^7 son un átomo de hidrógeno;
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por -S-; R^2 es un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por -S-; R^2 es un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2; y

---

es un enlace doble;
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por -S- y R^2 es un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por -S-; R^2 es independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2; y

---

es un enlace doble;
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por -S- y R^2 es un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por -S-; R^2 es un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un

grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y

------

es un enlace doble;
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por -S-; R^2 es independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;

------

es un enlace doble; y R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 a C_{10} lineal, ramificado o cíclico que puede tener un grupo seleccionado del grupo G3 anteriormente mencionado;
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo decilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, o un grupo mentilo; y
un compuesto (2-6) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;

------

es un enlace sencillo; R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo decilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, o un grupo mentilo.

Los ejemplos del compuesto (2-6) incluyen 2-metoxi-1,3-di-terc-butilimidazolidina, 2-etoxi-1,3-di-terc-butilimidazolidina, 2-n-propoxi-1,3-di-terc-butilimidazolidina, 2-metoxi-1,3-diciclohexilimidazolidina, 2-etoxi-1,3-diciclohexilimidazolidina, 2-propoxi-1,3-diciclohexilimidazolidina, 2-metoxi-1,3-diadamantilimidazolidina, 2-metoxi-1,3-difenilimidazolidina, 2-metoxi-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-etoxi-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-etoxi-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-propoxi-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-propoxi-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-butoxi-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-butoxi-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-isopropoxi-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-isopropoxi-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-etoxi-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-etoxi-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-4,5-dicloro-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-4,5-difenil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-4,5-difluoro-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-4-metil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-1,3-bis[(2,6-dicloro)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-1-terc-butil-3-fenilimidazolidina, 2-metoxi-1-ciclohexil-3-[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-1-fenil-3-[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-etoxi-1-terc-butil-3-[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, y 2-etoxi-1-terc-butil-3-[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina.

Los ejemplos del compuesto (2-7) incluyen
un compuesto (2-7) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 es un grupo alquilo C_1 a C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6 a C_20; y R^5 es un grupo alquilo C_1 a C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6 a C_20;
un compuesto (2-7) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 representa un grupo alquilo C_1 a C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6 a C_20; R^5 es un grupo alquilo C_1 a C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6 a C_20; y R^7 es un grupo alquilo C_1 a C_{10} o un grupo arilo C_6 a C_{10};
un compuesto (2-7) en el que Y es un grupo representado por -S- y R^2 es un grupo alquilo C_1 a C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6 a C_20; y
un compuesto (2-7) en el que Y es un grupo representado por -S-; R^2 es un grupo alquilo C_1 a C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6 a C_20; y R^7 es un grupo alquilo C_1 a C_{10} o un grupo arilo C_6 a C_{10}.

Los ejemplos del compuesto (2-7) incluyen 5-metoxi-1,4-dimetil-1,2,4(5H)-triazolina, y 5-metoxi-1,3,4-trifenil-1,2,4(5H)-triazolina.

Los ejemplos del compuesto (2-8) incluyen
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)- y R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2; y

---

es un enlace sencillo;
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)- y R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2; y

---

es un enlace sencillo;
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)- y R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y

---

es un enlace sencillo;
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;

---

es un enlace sencillo; y R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 a C_{10} lineal, ramificado o cíclico que puede tener un grupo seleccionado del grupo G3 anteriormente mencionado;
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;

---

es un enlace sencillo; y R^6 y R^7 son un átomo de hidrógeno;
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)- y R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;

---

es un enlace sencillo; y R^6 y R^7 son un átomo de hidrógeno;
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -S-; R^2 es un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -S-; R^2 es un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2; y

---

es un enlace doble;
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -S- y R^2 es un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -S-; R^2 es independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2; y

---

es un enlace doble;
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -S- y R^2 es un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -S-; R^2 es un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y

---

es un enlace doble;
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -S-; R^2 es independientemente un grupo alquilo terciario C_4 a C_{12}, un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10}, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{12} o un átomo de halógeno al menos en las posiciones 2 y 6, o un grupo naftilo que tiene un alquilo C_1 a C_{10} en la posición 2;
------

es un enlace doble; y R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 a C_{10} lineal, ramificado o cíclico que puede tener un grupo seleccionado del grupo G3 anteriormente mencionado;
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo decilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, o un grupo mentilo; y
un compuesto (2-8) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;
------

es un enlace sencillo; R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo decilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, o un grupo mentilo.

Los ejemplos del compuesto (2-8) incluyen 2-carboxi-4,5-dihidro-1,3-di-terc-butilimidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1,3-dicicloheximidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1,3-diadamantilimidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1,3-difenilimidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-4,5-dicloro-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-4,5-difenil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-4,5-difluoro-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-4-metil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1,3-bis[(2,6-dicloro)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1-terc-butil-3-fenilimidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1-ciclohexil-3-[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1-fenil-3-[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1-terc-butil-3-[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, y 2-carboxi-4,5-dihidro-1-terc-butil-3-[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio.

Los ejemplos del compuesto (2-9) incluyen
un compuesto (2-9) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 es un grupo alquilo C_1 a C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6 a C_20; y R^5 es un grupo alquilo C_1 a C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6 a C_20;
un compuesto (2-9) en el que Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 representa un grupo alquilo C_1 a C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6 a C_20; R^5 es un grupo alquilo C_1 a C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6 a C_20; y R^7 es un grupo alquilo C_1 a C_{10} o un grupo arilo C_6 a C_{10};
un compuesto (2-9) en el que Y es un grupo representado por -S- y R^2 es un grupo alquilo C_1 a C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6 a C_20; y
un compuesto (2-9) en el que Y es un grupo representado por -S-; R^2 es un grupo alquilo C_1 a C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6 a C_20; y R^7 es un grupo alquilo C_1 a C_{10} o un grupo arilo C_6 a C_{10}.

Los ejemplos del compuesto (2-9) incluyen 5-carboxi-1,3,4-trifenil-4H,1,2,4-triazolio.

Los ejemplos del compuesto (2-2) y el compuesto (2-3) incluyen productos comercializados y aquellos producidos de acuerdo con el método descrito, por ejemplo, en J. Am. Chem. Soc., vol. 127, pág. 9079(2005).

Más adelante, se describirá un método para generar un catalizador de carbeno por medio de la descomposición del compuesto (2-2).

Preferiblemente, el compuesto (2-2) se descompone a un catalizador de carbeno y un alcohol calentando el compuesto a una temperatura prescrita y el alcohol se elimina para generar el catalizador de carbeno.

La generación del catalizador de carbeno se puede llevar a cabo simultáneamente a la reacción de oxidación en la etapa A como se describe más abajo o el catalizador de carbeno se genera previamente y a continuación el catalizador de carbeno se añade a la reacción de oxidación en la etapa A.

En caso de generar el catalizador de carbeno simultáneamente a la reacción de oxidación en la etapa A, se puede utilizar o se puede no utilizar un disolvente. En caso de generar previamente el catalizador de carbeno, es preferible generar el catalizador de carbeno en presencia de un disolvente. El disolvente utilizado preferiblemente es un disolvente que no reaccione con el catalizador de carbeno generado y sus ejemplos incluyen disolventes etéricos

tales como tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentil metil éter, y diisopropil éter; ésteres disolventes tales como acetato de etilo y acetato de butilo; disolventes aromáticos tales como tolueno y clorobenceno; nitrilos disolventes tales como acetonitrilo y propionitrilo; y sus mezclas disolventes.

La cantidad de uso del disolvente no está limitada y en la práctica, por ejemplo, es de 100 partes en peso o menos por 1 parte en peso del compuesto (2-2).

El orden de mezcla de los reactivos de reacción no está limitado en la generación del catalizador de carbeno. Los ejemplos de una realización preferible incluyen métodos en los que se mezclan el compuesto (2-2) y el disolvente, calentando la mezcla que se vaya a obtener a una temperatura prescrita, y eliminando el alcohol que se vaya a generar mediante destilación.

La generación del catalizador de carbeno se lleva a cabo en cualquier condición de presión reducida, presión normal, y presión aplicada y preferiblemente se lleva a cabo en condiciones de presión normal o presión aplicada.

La temperatura de reacción en la generación del catalizador de carbeno es diferente dependiendo del tipo del compuesto (2-2), el tipo del catalizador de carbeno que se vaya a generar y similares, pero se encuentra preferiblemente en un intervalo de -20°C a 100°C y más preferiblemente en un intervalo de 0°C a 50°C. En el caso en el que la temperatura de reacción es inferior a -20°C, la velocidad de generación del catalizador de carbeno tiende a ser baja y en el caso en el que la temperatura de reacción es superior a 100°C, el catalizador de carbeno que se va a producir tiende a descomponerse.

El progreso de la reacción en la generación del catalizador de carbeno se puede confirmar por medios analíticos, por ejemplo, cromatografía en capa fina, análisis espectroscópico de resonancia magnética nuclear, espectrometría de absorción infrarroja, etc.

Una vez completada la reacción en la generación del catalizador de carbeno, la solución de reacción que contiene el catalizador de carbeno se puede utilizar tal cual para la reacción de oxidación de la etapa A. Adicionalmente, la mezcla de reacción que se va a obtener se puede someter, por ejemplo, a un tratamiento de concentración si fuera necesario y se puede someter con posterioridad a un tratamiento de refrigeración o similares para recoger el catalizador de carbeno.

Más adelante, se describirá un método para generar un catalizador de carbeno por medio de la descomposición del compuesto (2-3).

Preferiblemente, el compuesto (2-3) se descompone a un catalizador de carbeno y dióxido de carbono calentando el compuesto a una temperatura prescrita y dióxido de carbono se elimina para generar el catalizador de carbeno.

La generación del catalizador de carbeno se puede llevar a cabo simultáneamente a la reacción de oxidación en la etapa A como se describe más abajo o el catalizador de carbeno se genera previamente y a continuación el catalizador de carbeno se añade a la reacción de oxidación en la etapa A.

En caso de generar el catalizador de carbeno simultáneamente a la reacción de oxidación en la etapa A, se puede utilizar o se puede no utilizar un disolvente. En caso de generar previamente el catalizador de carbeno, es preferible generar el catalizador de carbeno en presencia de un disolvente. El disolvente utilizado preferiblemente es un disolvente que no reaccione con el catalizador de carbeno generado y sus ejemplos incluyen disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentil metil éter, y diisopropil éter; ésteres disolventes tales como acetato de etilo y acetato de butilo; disolventes aromáticos tales como tolueno y clorobenceno; nitrilos disolventes tales como acetonitrilo y propionitrilo; y sus mezclas disolventes.

La cantidad de uso del disolvente no está limitada y en la práctica, por ejemplo, es de 100 partes en peso o menos por 1 parte en peso del compuesto (2-3).

El orden de mezcla de los reactivos de reacción no está limitado en la generación del catalizador de carbeno. Los ejemplos de una realización preferible incluyen métodos en los que se mezclan el compuesto (2-3) y el disolvente, calentando la mezcla que se vaya a obtener a una temperatura prescrita, y eliminando dióxido de carbono.

La generación del catalizador de carbeno se lleva a cabo en cualquier condición de presión reducida, presión normal, y presión aplicada y preferiblemente se lleva a cabo en condiciones de presión normal o presión aplicada.

La temperatura de reacción en la generación del catalizador de carbeno es diferente dependiendo del tipo

del compuesto (2-3), el tipo del catalizador de carbeno que se vaya a generar y similares, pero se encuentra preferiblemente en un intervalo de -20°C a 100°C y más preferiblemente en un intervalo de 0°C a 50°C. En el caso en el que la temperatura de reacción es inferior a -20°C, la velocidad de generación del catalizador de carbeno tiende a ser baja y en el caso en el que la temperatura de reacción es superior a 100°C, el catalizador de carbeno que se va a producir tiende a descomponerse.

El progreso de la reacción en la generación del catalizador de carbeno se puede confirmar por medios analíticos, por ejemplo, cromatografía en capa fina, análisis espectroscópico de resonancia magnética nuclear, espectrometría de absorción infrarroja, etc.

Una vez completada la reacción en la generación del catalizador de carbeno, la solución de reacción que contiene el catalizador de carbeno se puede utilizar tal cual para la reacción de oxidación de la etapa A. Adicionalmente, la mezcla de reacción que se va a obtener se puede someter, por ejemplo, a un tratamiento de concentración si fuera necesario y se puede someter con posterioridad a un tratamiento de refrigeración o similares para recoger el catalizador de carbeno.

La etapa A se lleva a cabo preferiblemente como se ha descrito anteriormente ocasionando una reacción de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, un alcohol, y un agente oxidante en presencia de un catalizador de carbeno, más preferiblemente ocasionando una reacción de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, un alcohol, y un agente oxidante en presencia de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un compuesto obtenido ocasionando una reacción de un compuesto representado por la fórmula (2-1) y una base, un compuesto representado por la fórmula (2-2), un compuesto obtenido descomponiendo el compuesto representado por la fórmula (2-2), un compuesto representado por la fórmula (2-3), y un compuesto obtenido descomponiendo el compuesto representado por la fórmula (2-3), y más preferiblemente ocasionando una reacción de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, un alcohol, y un agente oxidante en presencia del compuesto obtenido ocasionando una reacción de un compuesto representado por la fórmula (2-1) y una base.

La cantidad de uso del catalizador de carbeno es preferiblemente de 0,001 moles a 0,5 moles y más preferiblemente de 0,01 moles a 0,3 moles por 1 mol de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal.

A continuación, se describirá el alcohol que se va a utilizar en la etapa A.

En la etapa A, el tipo del alcohol no está limitado y se utiliza preferiblemente un alcohol inferior con 1 a 8 átomos de carbono como alcohol. Los ejemplos de los mismos incluyen metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, isobutanol, 1-pentanol, 1-hexanol, ciclohexanol, y alcohol bencílico. El más preferible el metanol o el etanol.

Los ejemplos del alcohol que se va a utilizar en la etapa A incluyen un producto comercializado y los producido de acuerdo con métodos conocidos cualesquiera. Los ejemplos del método conocido incluyen un método de oxidación parcial de un alcano o un benceno sustituido con alquilo; un método de adición de agua a un enlace doble; y un método de fermentación.

La cantidad de uso del alcohol en la etapa A es preferiblemente de 1 mol o más por 1 mol de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, y su límite superior no está limitado, pero en términos de economía, es preferiblemente de 100 moles o menos.

El agente oxidante que se va a utilizar en la etapa A no está particularmente limitado a no ser que promueva una reacción secundaria preferentemente, y sus ejemplos incluyen oxígeno, dióxido de carbono, dióxido de manganeso, azobenceno, quinona, benzoquinona, y antraquinona. El agente oxidante es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y dióxido de carbono.

El oxígeno que se puede utilizar como agente oxidante en la etapa A puede ser gas oxígeno, o gas oxígeno diluido con un gas inerte tal como nitrógeno, u oxígeno contenido en aire atmosférico. También se puede utilizar oxígeno contenido en ácido atmosférico y diluido con un gas inerte tal como nitrógeno. La cantidad de uso del oxígeno se encuentra preferiblemente en un intervalo de 1 mol a 100 moles por 1 mol de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal.

El dióxido de carbono que se puede utilizar como agente oxidante en la etapa A puede ser dióxido de carbono gaseoso, dióxido de carbono en fase sólida (hielo seco) y dióxido de carbono en estado supercrítico. El dióxido de carbono gaseoso se puede diluir con un gas inerte tal como nitrógeno.

La cantidad de uso del dióxido de carbono es preferiblemente de 1 mol o más por 1 mol de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, y su límite superior no está limitado, pero en términos de productividad, puede ser de 100 moles o menos.

La etapa A se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente.

Se pueden utilizar sin limitación disolventes que no inhiban la producción de un éster de ácido 4-metiltio-2-

oxo-butanoico en la etapa A, y sus ejemplos incluyen disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentil metil éter, y diisopropil éter; ésteres disolventes tales como acetato de etilo y acetato de butilo; disolventes aromáticos tales como tolueno y clorobenceno; nitrilos disolventes tales como acetonitrilo y propionitrilo; y sus mezclas disolventes.

La cantidad de uso del disolvente no está limitada y en la práctica, es de 100 partes en peso o menos por 1 parte en peso de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal.

El orden de mezcla de los reactivos de reacción no está limitado en la etapa A. Los ejemplos de una realización preferible incluyen, en el caso en el que se utiliza el compuesto (2-1), un método en el que se mezclan 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, el compuesto (2-1), el agente oxidante, el alcohol, y si fuera necesario el disolvente y se añade la base a la mezcla que se va a obtener y, en el caso en el que al menos uno seleccionado del grupo que consiste en el compuesto (2-2) y el compuesto (2-3), un método en el que se mezclan 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, el alcohol, al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el compuesto (2-2) y el compuesto (2-3), y si fuera necesario el disolvente y se añade el agente oxidante a la mezcla que se va a obtener.

La etapa A se lleva a cabo en cualquier condición de presión reducida, presión normal, y presión aplicada y preferiblemente se lleva a cabo en condiciones de presión normal o presión aplicada.

La temperatura de reacción en la etapa A es diferente dependiendo del tipo, la cantidad de uso y similares del catalizador de carbeno y dependiendo adicionalmente del tipo, la cantidad de uso y similares de la base en caso de utilizar el compuesto (2-1), pero se encuentra preferiblemente en un intervalo de -20°C a 150°C y más preferiblemente en un intervalo de 0°C a 100°C. En el caso en el que la temperatura de reacción es inferior a -20°C, la velocidad de la reacción de oxidación tiende a ser baja y en el caso en el que la temperatura de reacción es superior a 150°C, tiende a reducirse la selectividad de la reacción.

El progreso de la reacción en la etapa A se puede confirmar por medios analíticos, por ejemplo, cromatografía de gases, cromatografía líquida de alta resolución, cromatografía en capa fina, análisis espectroscópico de resonancia magnética nuclear, espectrometría de absorción infrarroja, etc.

Una vez completada la reacción en la etapa A, el agente oxidante utilizado se elimina mediante desgasificación, filtración o similares, y a continuación la mezcla de reacción que se va a obtener se puede someter, por ejemplo, a un tratamiento de concentración si fuera necesario y se puede someter con posterioridad a un tratamiento de refrigeración o similares para recoger un éster de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico.

El éster de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico que se va a recoger se puede purificar por medio de métodos de purificación tales como destilación, cromatografía en columna, cristalización, etc.

A continuación, se describirá la etapa B de hidrolización del éster de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico obtenido en la etapa A. La ejecución de la etapa B produce ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico. El ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico puede formar una sal. La sal representa una sal obtenida remplazando H^+ disociado de un grupo representado por -COOH contenido en el ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico por cualquier catión. Los ejemplos del catión incluyen iones de metales alcalinos tales como un ión litio, un ión sodio, y un ión potasio; iones de metales alcalinotérreos tales como un ión calcio y un ión magnesio; iones amonio cuaternario tales como un ión tetrametilamonio y un ión tetrabutilamonio; y un ión amonio.

La hidrólisis en la etapa B puede ser cualquiera de hidrólisis ácida e hidrólisis alcalina. En caso de llevar a cabo la hidrólisis ácida, los ácidos que se pueden utilizar son, por ejemplo, ácidos minerales tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y ácido fosfórico; ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico; y una resina de intercambio catiónico ácida. En caso de llevar a cabo la hidrólisis alcalina, los álcalis que se pueden utilizar son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; carbonates de metales alcalinos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; y amoníaco.

La hidrólisis en la etapa B se puede llevar a cabo, por ejemplo, mezclando el éster de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico obtenido en la etapa A con el ácido o el álcali en presencia de agua. La temperatura de reacción de la hidrólisis se encuentra, por ejemplo, en un intervalo de 20°C a 100°C y preferiblemente en un intervalo de 40°C a 80°C. Mientras los alcoholes producidos mediante hidrólisis se eliminan mediante destilación, se puede llevar a cabo la hidrólisis.

Una vez completada la reacción de hidrólisis, la mezcla de reacción que se va a obtener se puede usar tal cual para la reacción de aminación reductiva en la etapa C, o después de recoger el ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico o su sal, se puede utilizar para la reacción de aminación reductiva en la etapa C.

Una vez completada la reacción de hidrólisis, la mezcla de reacción que se va a obtener se puede someter, por ejemplo, a un post-tratamiento tal como filtración, neutralización, extracción, lavado con agua o similares, y a un tratamiento de aislamiento tal como destilación, cristalización o separación sólido-líquido después del ajuste de temperatura si fuera necesario para recoger el ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico o su sal. El ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico aislado o su sal se pueden purificar por medio de un tratamiento de purificación de recristalización; purificación mediante extracción; destilación; tratamiento de adsorción con carbón activado, sílice, alúmina, etc.; cromatografía tal como cromatografía en columna de gel de sílice; o similares.

A continuación, se describirá la etapa C de aminación reductiva del ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico obtenido en la etapa B. La ejecución de la etapa C produce metionina.

La etapa C se lleva a cabo mediante aminación reductiva del ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico obtenido en la etapa B y se puede llevar a cabo utilizando un agente reductor tal como una sal de metal alcalino y aluminio hidrogenada o una sal de metal alcalino y boro hidrogenada o utilizando hidrógeno o ácido fórmico como agente reductor en presencia de un catalizador metálico. La etapa C se lleva a cabo preferiblemente ocasionando una reacción de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico, amoníaco, y agente reductor en presencia de un metal de transición.

El metal de transición que se va a utilizar en la etapa C (más adelante, puede ser referido como "catalizador metálico de transición" en algunos casos) es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en metales nobles, níquel, cobalto, y cobre, y también preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en rutenio, rodio, paladio, platino, iridio, níquel, cobalto, y cobre.

Los ejemplos del metal noble incluyen rutenio, rodio, paladio, platino, e iridio, y el metal noble es depositado preferiblemente sobre un soporte (más adelante, puede ser referido como "catalizador soportado" en algunos casos). El es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en, por ejemplo, carbón activado, alúmina, sílice, y zeolita.

Los ejemplos del níquel incluyen níquel reducido (más adelante, puede ser referido como "catalizador de níquel reducido" en algunos casos) y esponja de níquel (Níquel Raney (marca registrada) (más adelante, puede ser referido como "catalizador de esponja de níquel"); ejemplos del cobalto incluyen cobalto reducido (más adelante, puede ser referido como "catalizador de cobalto reducido" en algunos casos) y esponja de cobalto (Cobalto Raney (marca registrada) (más adelante, puede ser referido como "catalizador de esponja de cobalto"); y los ejemplos del cobre incluyen esponja de cobre (Cobre Raney (marca registrada) (más adelante, puede ser referido como " catalizador de esponja de cobre"). Catalizadores metálicos reducidos tales como el catalizador de níquel reducido y el catalizador de cobalto reducido son catalizadores preparados reduciendo un óxido metálico o un hidróxido metálico, o catalizadores preparados reduciendo un óxido metálico depositado sobre un soporte o un hidróxido metálico depositado sobre un soporte. Los catalizadores de esponja metálica tales como el catalizador de esponja de níquel, el catalizador de esponja de cobalto, y el catalizador de esponja de cobre son catalizadores preparados causando la acción de una solución acuosa de hidróxido de sodio sobre una aleación de níquel y aluminio, una aleación de cobalto y aluminio, o una aleación de cobre y aluminio para fundir el aluminio.

El catalizador metálico de transición en la etapa C es preferiblemente catalizador de esponja metálica o el metal noble, y más preferiblemente al menos un catalizador seleccionado del grupo que consiste en el catalizador de esponja de níquel, el catalizador de esponja de cobalto, y el catalizador de esponja de cobre, o el metal noble depositado sobre un soporte. Entre ellos, el catalizador metálico de transición es preferiblemente paladio depositado sobre carbón activado o rodio depositado sobre carbón activado.

El catalizador metálico de transición puede ser un producto comercializado o pueden ser aquellos preparados por medio de un método conocido.

La cantidad de uso del catalizador metálico de transición es preferiblemente de 2 partes en peso o menos del átomo metálico de transición, más preferiblemente se encuentra en un intervalo de 0,0001 a 0,2 partes en peso del átomo metálico de transición, y más preferiblemente en un intervalo de 0,001 a 0,1 partes en peso del átomo metálico de transición por 1 parte en peso de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico.

El amoníaco que se va a utilizar en la etapa C puede estar en cualquier forma de amoníaco licuado, gas amoníaco, y una solución de amoníaco, y preferiblemente una solución de amoníaco y más preferiblemente agua amoniacal o una solución metanólica de amoníaco. En el caso en el que se utiliza amoníaco agua, la concentración es preferiblemente de 10 a 35% en peso. Adicionalmente, el amoníaco puede formar una sal con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o un ácido carboxílico tal como ácido fórmico o ácido acético.

La cantidad de uso de amoníaco es preferiblemente de 1 mol o más por 1 mol de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico. El límite superior de la cantidad de uso de amoníaco no está limitado y es, por ejemplo, de 500 moles por 1 mol de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico.

El agente reductor que se va a utilizar en la etapa C es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y ácido fórmico. El hidrógeno que se va a utilizar puede ser gas hidrógeno comercializado, o se puede generar a partir de, por ejemplo, ácido fórmico o su sal por medio de cualquier método conocido. En el caso en el se utiliza gas hidrógeno, su presión parcial es preferiblemente de 10 MPa o inferior, más preferiblemente se encuentra en un intervalo de 0,01 a 5 MPa, más preferiblemente en un intervalo de 0,02 a 2 MPa, e incluso más preferiblemente en un intervalo de 0,05 a 0,8 MPa. El ácido fórmico que se va a utilizar puede ser, por ejemplo, un producto comercializado.

La aminación reductiva en la etapa C (más adelante, puede ser referida como "reacción de aminación reductiva" en algunos casos) se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente. El disolvente es preferiblemente inactivo para la reacción de aminación reductiva y sus ejemplos incluyen disolventes hidrocarbonados alifáticos tales como pentano, hexano, isohexano, heptano, isoheptano, octano, isooctano, nonano, isononano, decano, isodecano, undecano, dodecano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, terc-butilciclohexano, y éter de petróleo; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dietil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, dipentil éter, dihexil éter, diheptil éter, dioctil éter, terc-butil metil éter, ciclopentil metil éter, 1,2-dimetoxietano, y dimetiléter de dietilenglicol; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, alcohol isobutílico, alcohol terc-butílico, 1-pentanol, 2-pentanol, alcohol isopentílico, 1-hexanol, 2-hexanol, alcohol isohexílico, 1-heptanol, 2-heptanol, 3-heptanol, alcohol isoheptílico, monometiléter de etilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monopropiléter de etilenglicol, monoisopropiléter de etilenglicol, monobutiléter de etilenglicol, monoisobutiléter de etilenglicol, mono-terc-butiléter de etilenglicol, monometiléter de dietilenglicol, monoetiléter de dietilenglicol, monopropiléter de dietilenglicol, monoisopropiléter de dietilenglicol, monobutiléter de dietilenglicol, monoisobutiléter de dietilenglicol, y mono-terc-butiléter de dietilenglicol; ésteres disolventes tales como acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetato de terc-butilo, acetato de amilo, y acetato de isoamilo; disolventes polares apróticos tales como dimetilsulfóxido, sulfolano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilpropionamida, N-metilpirrolidona, γ-butirolactona, carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo, carbonato de etileno, carbonato de propileno, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirridinona; agua; y sus mezclas. Entre ellos, es preferible un disolvente alcohólico o agua, y es más preferible metanol o agua. La cantidad de uso del disolvente se encuentra preferiblemente en un intervalo de 1 a 200 mL y más preferiblemente en un intervalo de 10 a 150 mL por 1 g de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico.

El orden de mezcla de los reactivos de reacción en la etapa C no está particularmente definido, y sus ejemplos incluyen un método en el que se mezclan ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico, amoníaco, y el catalizador metálico de transición y se añade hidrógeno a la mezcla que se va a obtener; y un método en el que mezcla ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico y formiato de amonio, se añade ácido fórmico si fuera necesario para ajustar el pH a un valor arbitrario, y con posterioridad, se añade el catalizador metálico de transición a la mezcla que se va a obtener.

La temperatura de reacción en la etapa C se encuentra preferiblemente en un intervalo de 0°C a 100°C y más preferiblemente en un intervalo de 20°C a 90°C. El tiempo de reacción se encuentra, por ejemplo, en un intervalo de 1 a 24 horas, aunque depende de la temperatura de reacción, la cantidad de uso de los reactivos de reacción y el disolvente, la presión parcial de hidrógeno y similares. El progreso del reacción de aminación reductiva se puede confirmar por medios analíticos tales como cromatografía en capa fina, cromatografía de gases, cromatografía líquida de alta resolución, etc.

Una vez completada la reacción de aminación reductiva, la mezcla de reacción que se va a obtener se puede someter, por ejemplo, a un post-tratamiento tal como filtración, neutralización, extracción, lavado con agua o similares, y a un tratamiento de aislamiento tal como destilación, cristalización o separación sólido-líquido después del ajuste de temperatura si fuera necesario para recoger la metionina. Específicamente, por ejemplo, después del ajuste de temperatura a casi la temperatura ambiente o sin ajuste de temperatura, la mezcla de reacción que se va a obtener se somete a filtración para separar el catalizador metálico de transición y después de eso, el producto filtrado obtenido se neutraliza para precipitar la metionina, y la metionina precipitada se puede recuperar mediante filtración o similares. Por ejemplo, en el caso en el que la mezcla de reacción que se va a obtener es alcalina, la neutralización se lleva a cabo mezclando la mezcla de reacción con un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido carbónico; y en el caso en el que la mezcla de reacción que se va a obtener es ácida, la neutralización se lleva a cabo mezclando la mezcla de reacción con una base tal como carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, o carbonato de potasio. El catalizador metálico de transición separado mediante filtración y la metionina recuperada mediante filtración o similares se pueden lavar con el disolvente anteriormente mencionado. La metionina recuperada también se puede secar por medio de secado a vacío o similares. En el caso en el que está contenido amoníaco en la mezcla de reacción, el amoníaco se puede separar de la mezcla de reacción haciendo burbujear gas nitrógeno en la mezcla de reacción.

La metionina aislada se puede purificar mediante un tratamiento de purificación de recristalización; purificación mediante extracción; destilación; tratamiento de adsorción con carbón activado, sílice, alúmina, etc.; cromatografía tal como cromatografía en columna de gel de sílice; o similares.

Ejemplos

Más adelante, la presente invención se describirá por medio de ejemplos.

Ejemplo de producción de cloruro de 1,3-bis[(2,4,6-tribromo)fenil]imidazolinio para que sirva como catalizador de carbeno materia prima

(Ejemplo de Referencia 1)

Un matraz de 300 mL purgado con nitrógeno se cargó con 25 g de 2,4,6-tribromoanilina, 200 g de cloroformo, y 9,2 g de trietilamina. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo a una cantidad de 11,5 g a 0°C a lo largo de 30 minutos a la mezcla obtenida. La mezcla obtenida se agitó a 0°C durante 2 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua en una cantidad de 100 g a la mezcla de reacción obtenida para precipitar un cristal. A continuación, el cristal precipitado se recuperó mediante una operación de filtración y el producto recuperado se lavó con 10 g de agua y 20 g de dietil éter y a continuación se secó adicionalmente para obtener 20,4 g de un cristal de color blanco. Se confirmó que el cristal de color blanco obtenido era N,N'-bis(2,4,6-tribromofenil)etanodiamida por medio de cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC-MS). Rendimiento: 76%.

MS (m/z): 713 (M+)

Después de cargar 10,1 g de la N,N'-bis(2,4,6-tribromofenil)etanodiamida obtenida anteriormente y 85 mL de una solución 1 M de BH3-tetrahidrofurano en un autoclave de 200 mL fabricado de acero inoxidable, la mezcla se calentó y se agitó a 75°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se añadió gradualmente a una mezcla disolvente de 170 g de metanol y 8,5 g de ácido clorhídrico al 35% y se agitó. Las sustancias de bajo punto de ebullición se separaron mediante destilación de la solución de reacción obtenida, se añadieron adicionalmente 150 g de metanol a los residuos, y de nuevo las sustancias de bajo punto de ebullición se separaron mediante destilación para obtener 9,1 g de un cristal de color blanco. Rendimiento: 89%.

Se confirmó que el cristal obtenido era hidrocloruro de N,N'-bis(2,4,6-tribromofenil)-1,2-etanodiamina por medio de GC-MS.

MS (m/z): 685(M+, amina libre)

Un matraz purgado con nitrógeno de 200 mL se cargó con 9 g del hidrocloruro de N,N'-bis(2,4,6-tribromofenil)-1,2-etanodiamina obtenido antes y 100 g de ortoformiato de trietilo y la mezcla obtenida se sometió a reflujo durante 1 hora y después de eso se enfrió a temperatura ambiente para precipitar un cristal. A continuación, el cristal precipitado se recuperó mediante una operación de filtración y el producto recuperado se lavó con 10 g de tetrahidrofurano y se secó para obtener 3,1 g de un cristal de color blanco. Se confirmó que el cristal obtenido era cloruro de 1,3-bis[(2,4,6-tribromo)fenil]imidazolinio mediante RMN H^1. Rendimiento: 32%.

RMN H^1 (δ/ppm, DMSO-d6, basado en tetrametilsilano): 4,66 (s, 4H), 8,3 (s, 4H), 9,70 (s, 1H)

Ejemplo de producción de éster metílico de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico

<Etapa A-Ejemplo 1>

Un tubo de reacción resistente a la presión de 100 mL fabricado de acero inoxidable y equipado con un rotor magnético se cargó con 100 mg de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, 20 mg de cloruro de 3-(2,6-diisopropil)fenil-4,5-dimetiltiazolio, 500 mg de metanol, y 3 g de tetrahidrofurano y mientras se hacía burbujear gas nitrógeno, la mezcla obtenida se enfrió en un baño de hielo seco a -70°C. Después de añadir 2 g de hielo seco y 6 mg de metilato de sodio a la mezcla refrigerada, el tubo de reacción resistente a la presión se tapó herméticamente. La mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 4 horas para causar una reacción.

Una vez completada la reacción, el dióxido de carbono y el monóxido de carbono producidos como subproducto, ambos en estado gaseoso, se eliminaron de la mezcla de reacción, y a continuación cuando la mezcla de reacción obtenida se analizó por medio de un método con patrón interno en cromatografía de gases para medir el rendimiento de éster metílico de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico, el rendimiento fue de 50%. En la mezcla de reacción una vez completada la reacción, quedó 10% de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal que no había reaccionado.

Ejemplo de producción de éster metílico de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico

<Etapa A-Ejemplo 2>

Un tubo de reacción resistente a la presión de 100 mL fabricado de acero inoxidable y equipado con un rotor magnético se cargó con 100 mg de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, 18 mg de cloruro de 3-(2,6-diisopropil)fenil-4,5-dimetiltiazolio, 300 mg de metanol, y 3 g de tetrahidrofurano y mientras se hacía burbujear gas nitrógeno, la mezcla obtenida se enfrió en un baño de hielo seco a -70°C. Después de añadir 2 g de hielo seco y 10 mg de una solución de metilato de sodio al 28% en metanol a la mezcla refrigerada, el tubo de reacción resistente a la presión se tapó herméticamente. La mezcla obtenida se presurizó a 1 MPa con aire y se agitó a 60°C durante 3 horas para causar una reacción.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción obtenida se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se dejó que la presión volviera a presión normal mediante descarga de presión, y cuando la mezcla de reacción obtenida se analizó por medio de un método con patrón interno en cromatografía de gases para medir el rendimiento de éster metílico de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico, el rendimiento fue de 20%. En la mezcla de reacción una vez completada la reacción, quedó 20% de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal que no había reaccionado.

Ejemplo de producción de éster metílico de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico
<Etapa A-Ejemplo 3>

La producción se llevó a cabo de la misma manera que en <Etapa A-Ejemplo 2> excepto que se utilizaron 36 mg de cloruro de 1,3-bis[(2,4,6-tribromo)fenil]imidazolinio en lugar de 18 mg de cloruro de 3-(2,6-diisopropil)fenil-4,5-dimetiltiazolio en <Etapa A-Ejemplo 2>. Cuando se midió el rendimiento de éster metílico de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico, el rendimiento fue de 57%. En la mezcla de reacción una vez completada la reacción, quedó 6% de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal que no había reaccionado.

Ejemplo de producción de éster metílico de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico
<Etapa A-Ejemplo 4>

Un tubo Schlenk de 100 mL equipado con un rotor magnético se cargó con 100 mg de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, 36 mg de cloruro de 1,3-bis[(2,4,6-tribromo)fenil]imidazolinio, 300 mg de metanol, y 3 g de tetrahidrofurano, y después de añadir 10 mg de una solución de metilato de sodio al 28% en metanol, la mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 3 horas en aire atmosférico para causar una reacción.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción obtenida se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación cuando la mezcla de reacción obtenida se analizó por medio de un método con patrón interno en cromatografía de gases para medir el rendimiento de éster metílico de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico, el rendimiento fue de 65%. En la mezcla de reacción una vez completada la reacción, quedó 4% de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal que no había reaccionado.

Ejemplo de producción de éster metílico de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico
<Etapa A-Ejemplo 5>

Un tubo Schlenk de 100 mL equipado con un rotor magnético se cargó con 1 g de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, 300 mg de cloruro de 1,3-bis[(2,4,6-tribromo)fenil]imidazolinio, 3 g de metanol, y 10 g de tetrahidrofurano, y después de añadir 70 mg de una solución de metilato de sodio al 28% en metanol, la mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 3 horas en aire atmosférico para causar una reacción.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción obtenida se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación cuando la mezcla de reacción obtenida se analizó por medio de un método con patrón interno en cromatografía de gases para medir el rendimiento de éster metílico de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico, el rendimiento fue de 30%. En la mezcla de reacción una vez completada la reacción, quedó 40% de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal que no había reaccionado.

Ejemplo de producción de éster metílico de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico
<Etapa A-Ejemplo 6>

Un tubo de reacción resistente a la presión de 100 mL fabricado de acero inoxidable y equipado con un rotor magnético se cargó con 100 mg de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, 20 mg de 2-metoxi-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 500 mg de metanol, y 2 g de tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno y la mezcla obtenida se enfrió en un baño de hielo seco a -70°C. Después de añadir 2 g de hielo seco a la mezcla refrigerada, el tubo de reacción resistente a la presión se tapó herméticamente. La mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 6 horas para causar una reacción.

Una vez completada la reacción, el dióxido de carbono y el monóxido de carbono producidos como subproducto, ambos en estado gaseoso, se eliminaron de la mezcla de reacción, y a continuación cuando la mezcla de reacción obtenida se analizó por medio de un método con patrón interno en cromatografía de gases para medir el rendimiento de éster metílico de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico, el rendimiento fue de 20%. En la mezcla de reacción una vez completada la reacción, quedó 30% de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal que no había reaccionado.

Ejemplo de producción de éster metílico de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico
<Etapa A-Ejemplo 7>

Un tubo de reacción resistente a la presión de 100 mL fabricado de acero inoxidable y equipado con un rotor magnético se cargó con 100 mg de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, 10 mg de 2-carboxi-4,5-dihidro-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, 500 mg de metanol, y 3 g de tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno y la mezcla obtenida se enfrió en un baño de hielo seco a -70°C. Después de añadir 2 g de hielo seco a la mezcla refrigerada, el tubo de reacción resistente a la presión se tapó herméticamente. La mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 4 horas para causar una reacción.

Una vez completada la reacción, el dióxido de carbono y el monóxido de carbono producidos como

subproducto, ambos en estado gaseoso, se eliminaron de la mezcla de reacción, y a continuación cuando la mezcla de reacción obtenida se analizó por medio de un método con patrón interno en cromatografía de gases para medir el rendimiento de éster metílico de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico, el rendimiento fue de 10%.

Ejemplo de producción de sal de potasio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico
<Etapa B-Ejemplo 1>
Se obtiene una solución acuosa de la sal de potasio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico añadiendo 5 g de una solución acuosa de hidróxido de potasio al 10% a 100 mg de éster metílico de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico y eliminando el metanol que se vaya a generar mientras se calienta y se agita la mezcla a 70°C.

Método de análisis en etapa C
En la siguiente etapa C-1 a etapa C-12, la mezcla de reacción se analizó en las siguientes condiciones de análisis por medio de cromatografía líquida de alta resolución (fabricada por SHIMADZU CORPORATION) y la razón de conversión y la selectividad se calcularon de acuerdo con las siguientes expresiones. En la etapa C-12, se utilizó metionina preparada separadamente como sustancia patrón interno y el contenido de metionina se determinó por medio de un método con patrón interno en cromatografía líquida de alta resolución.

<Condiciones de análisis>
Columna LC: Lichrosorb-RP-8
Temperatura de la columna: 40°C
Fase móvil: acetonitrilo/agua = 5/95
Aditivo 1-pentanosulfonato sódico
Concentración de aditivo 2,5 mmoles/L
pH de la fase móvil 3 (ajustado añadiendo ácido fosfórico al 40%)
Velocidad de Flujo: 1,5 mL/minuto
Longitud de onda de detección: 210 nm
Tiempo de medición: 60 minutos
<Calculo de la razón de conversión>
Razón de conversión (%) = 100 (%) - (área de superficie del pico (%) de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico)
<Calculo de la selectividad>
Selectividad (%) = (área de superficie del pico de la metionina)/(área de superficie del pico de los productos completos) × 100

Ejemplo de producción de metionina
<Etapa C-Ejemplo 1>
Un autoclave con una capacidad interna de 60 mL se cargó con 50 mg de sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico, 126 mL de una solución metanólica de amoníaco de 7 moles/L, y 32 mg de Pd/C al 5% en peso (producido por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y la mezcla obtenida se agitó. Después de cargar el autoclave con hidrógeno a presión para incrementar la presión a 0,5 MpaG (presión manométrica), esto es, la presión parcial de gas hidrógeno a 0,5 MPa, la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 6 horas. Cuando una porción de la mezcla de reacción obtenida se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución, la razón de conversión de la sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico fue de 99% o superior y la selectividad de la metionina fue de 90%.

Ejemplo de producción de metionina
<Etapa C-Ejemplo 2>
Un autoclave con una capacidad interna de 60 mL se cargó con 50 mg de sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico, 12,6 mL de una solución metanólica de amoníaco de 7 moles/L, y 32 mg de Pd/C al 5% en peso (producido por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y la mezcla obtenida se agitó. La mezcla se agitó a 50°C durante 6 horas en atmósfera de hidrógeno (presión normal). Cuando una porción de la mezcla de reacción obtenida se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución, la razón de conversión de la sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico fue de 99% o superior y la selectividad de la metionina fue de 83%.

Ejemplo de producción de metionina
<Etapa C-Ejemplo 3>
Un autoclave con una capacidad interna de 60 mL se cargó con 50 mg de sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico, 5,4 g de agua amoniacal al 28% en peso, y 32 mg de Pd/C al 5% en peso (producido por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y la mezcla obtenida se agitó. Después de cargar el autoclave con hidrógeno a presión para aumentar la presión a 1,0 MPaG (presión manométrica), esto es, la presión parcial de gas hidrógeno a 1,0 MPa, la mezcla se calentó a 50°C y se agitó at 50°C durante 6 horas. Cuando una porción de la mezcla de reacción obtenida se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución, la razón de conversión de la sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico fue de 99% o superior y la selectividad de la metionina fue de 34%.

Ejemplo de producción de metionina
<Etapa C-Ejemplo 4>

Un autoclave con una capacidad interna de 60 mL se cargó con 44 mg de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico, 5,4 g de agua amoniacal al 28% en peso, y 32 mg de Pd/C al 5% en peso (producido por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y la mezcla obtenida se agitó. Después de cargar el autoclave con hidrógeno a presión para incrementar la presión a 0,5 MPaG (presión manométrica), esto es, la presión parcial de gas hidrógeno a 0,5 MPa, la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 6 horas. Cuando una porción de la mezcla de reacción obtenida se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución, la razón de conversión de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico fue de 99% o superior y la selectividad de la metionina fue de 70%.

Ejemplo de producción de metionina
<Etapa C-Ejemplo 5>

Un matraz de 10 ml se cargó con 50 mg de sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico, 370 mg de formiato de amonio, y 5,0 g de agua y se añadió ácido fórmico a la mezcla obtenida para ajustar el pH a 5,0. Después de añadir 60,5 mg de Rh/C al 5 en peso (producido por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), la mezcla se calentó a 80°C y se agitó a la misma temperatura durante 15 horas. Cuando una porción de la mezcla de reacción obtenida se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución, la razón de conversión de la sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico fue de 84% y la selectividad de la metionina fue de 42%.

Ejemplo de producción de metionina
<Etapa C-Ejemplo 6>

Un autoclave con una capacidad interna de 50 mL se cargó con 51 mg de sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico y 5,4 g de agua amoniacal al 28% en peso, y la mezcla obtenida se agitó, y a continuación se añadieron a la mezcla 51 mg (peso húmedo) de níquel Raney (marca registrada) (producido por Degussa). Después de cargar el autoclave con hidrógeno a presión para incrementar la presión a 0,5 MPaG (presión manométrica), esto es, la presión parcial de gas hidrógeno a 0,5 MPa, la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 6 horas. Cuando una porción de la mezcla de reacción obtenida se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución, la razón de conversión de la sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico fue de 94% y la selectividad de la metionina fue de 10%.

Ejemplo de producción de metionina
<Etapa C-Ejemplo 7>

Un autoclave con una capacidad interna de 50 mL se cargó con 51 mg de sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico y 5,4 g de agua amoniacal al 28% en peso, y la mezcla obtenida se agitó, y a continuación se añadieron a la mezcla 51 mg (peso húmedo) de cobalto Raney (marca registrada) (producido por Aldrich). Después de cargar el autoclave con hidrógeno a presión para incrementar la presión a 0,5 MPaG (presión manométrica), esto es, la presión parcial de gas hidrógeno a 0,5 MPa, la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 6 horas. Cuando una porción de la mezcla de reacción obtenida se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución, la razón de conversión de la sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico fue de 96% y la selectividad de la metionina fue de 27%.

Ejemplo de producción de metionina
<Etapa C-Ejemplo 8>

Un autoclave con una capacidad interna de 50 mL se cargó con 51 mg de sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico y 5,4 g de agua amoniacal al 28% en peso, y la mezcla obtenida se agitó, y a continuación se añadieron a la mezcla 51 mg (peso húmedo) de cobre Raney (marca registrada) (producido por Strem Chemicals Inc.). Después de cargar el autoclave con hidrógeno a presión para incrementar la presión a 0,5 MPaG (presión manométrica), esto es, la presión parcial de gas hidrógeno a 0,5 MPa, la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 6 horas. Cuando una porción de la mezcla de reacción obtenida se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución, la razón de conversión de la sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico fue de 93% y la selectividad de la metionina fue de 9,5%.

Ejemplo de producción de metionina
<Etapa C-Ejemplo 9>

Un autoclave con una capacidad interna de 60 mL se cargó con 50 mg de sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico y 12,6 mL de una solución metanólica de amoníaco de 7 moles/L, y la mezcla obtenida se agitó, y a continuación se añadieron a la mezcla 51 mg (peso húmedo) de níquel Raney (marca registrada) (producido por Degussa). Después de cargar el autoclave con hidrógeno a presión para incrementar la presión a 0,5 MPaG (presión manométrica), esto es, la presión parcial de gas hidrógeno a 0,5 MPa, la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 6 horas. Cuando una porción de la mezcla de reacción obtenida se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución, la razón de conversión de la sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico fue de 95% y la selectividad de la metionina fue de 50%.

Ejemplo de producción de metionina
<Etapa C-Ejemplo 10>

Un autoclave con una capacidad interna de 60 mL se cargó con 50 mg de sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico y 12,6 mL de una solución metanólica de amoníaco de 7 moles/L, y la mezcla obtenida se agitó, y a

continuación se añadieron a la mezcla 51 mg (peso húmedo) de cobalto Raney (marca registrada) (producido por Aldrich). Después de cargar el autoclave con hidrógeno a presión para incrementar la presión a 0,5 MPaG (presión manométrica), esto es, la presión parcial de gas hidrógeno a 0,5 MPa, la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 6 horas. Cuando una porción de la mezcla de reacción obtenida se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución, la razón de conversión de la sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico fue de 91% y la selectividad de la metionina fue de 52%.

Ejemplo de producción de metionina
<Etapa C-Ejemplo 11>

Un autoclave con una capacidad interna de 60 mL se cargó con 50 mg de sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico y 12,6 mL de una solución metanólica de amoníaco de 7 moles/L, y la mezcla obtenida se agitó, y a continuación se añadieron a la mezcla 51 mg (peso húmedo) de cobre Raney (marca registrada) (producido por Strem Chemicals Inc.). Después de cargar el autoclave con hidrógeno a presión para incrementar la presión a 0,5 MPaG (presión manométrica), esto es, la presión parcial de gas hidrógeno a 0,5 MPa, la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 6 horas. Cuando una porción de la mezcla de reacción obtenida se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución, la razón de conversión de la sal de sodio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico fue de 82% y la selectividad de la metionina fue de 13%.

Ejemplo de producción de metionina
<Etapa C-Ejemplo 12>

Un autoclave con una capacidad interna de 60 mL se cargó con una solución acuosa de sal de potasio de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico (2,116 g, contenido 14,5%), 1,58 g de agua amoniacal al 28% en peso, y 95 mg de Pd/C al 5% en peso (producido por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y la mezcla obtenida se agitó. Después de cargar el autoclave con hidrógeno a presión para incrementar la presión a 0,5 MPaG (presión manométrica), esto es, la presión parcial de gas hidrógeno a 0,5 MPa, la mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante 13 horas. Después la mezcla de reacción obtenida se enfrió a temperatura ambiente y la presión en el autoclave se descargó para permitir que la presión volviera a la presión normal, y a continuación la mezcla de reacción se filtró y la materia sólida eliminada mediante filtración se lavó con agua. El contenido de metionina en 7,921 g de una solución obtenida mezclando el producto filtrado y una solución de lavado se analizó por medio de un método con patrón interno en cromatografía de alta resolución, y cuando se midió la razón de producción de metionina, ésta fue de 72,9%.

A continuación, se hizo pasar una corriente de gas ácido carbónico (gas CO_2) durante 30 minutos por la solución obtenida para precipitar un sólido. El sólido precipitado se recuperó mediante filtración y el producto filtrado recuperado se lavó con 0,5 g de agua y se secó a presión reducida para obtener 0,121 g de metionina (contenido 96%, rendimiento 68%).

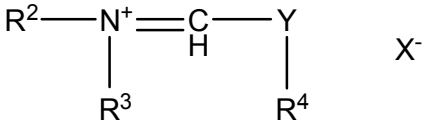
La presente invención es aplicable industrialmente como método para la producción de metionina.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir metionina que comprende
una etapa A en la que se oxida 4-metiltio-2-oxo-1-butanal en presencia de un alcohol;
una etapa B en la que se hidroliza un éster de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico obtenido en la etapa A; y
una etapa C en la que se somete el ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico obtenido en la etapa B a aminación reductiva.

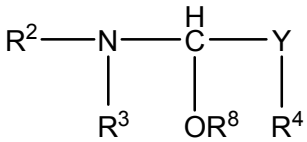
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa A se lleva a cabo ocasionando una reacción de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, un alcohol, y un agente oxidante en presencia de un catalizador de carbeno.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, donde el catalizador de carbeno en la etapa A es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en:
un compuesto obtenido por medio de una reacción de un compuesto representado por una fórmula (2-1)



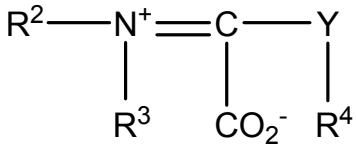
(2-1)

donde R^2 representa un grupo alquilo sustituido opcionalmente o un grupo arilo sustituido opcionalmente; R^3 y R^4 representan cada uno independientemente un grupo alquilo sustituido opcionalmente o un grupo arilo sustituido opcionalmente o R^3 y R^4 se pueden unir entre sí para formar un grupo hidrocarbonado divalente sustituido opcionalmente o un grupo sustituido opcionalmente representado por -CH=N-; Y representa un grupo representado por -S- o un grupo representado por $-N(R^5)-$; R^5 representa un grupo alquilo sustituido opcionalmente o un grupo arilo sustituido opcionalmente o R^5 se puede unir junto con R^4 para formar un grupo hidrocarbonado divalente sustituido opcionalmente; y X^- representa un anión
y una base;
un compuesto representado por una fórmula (2-2)



(2-2)

donde R^2, R^3, R^4, e Y son los mismos que se han descrito anteriormente, respectivamente; y R^8 representa un grupo alquilo;
un compuesto obtenido descomponiendo el compuesto representado por la fórmula (2-2);
un compuesto representado por una fórmula (2-3)



(2-3)

donde, R^2, R^3, R^4, e Y son los mismos que se han descrito anteriormente, respectivamente); y
un compuesto obtenido descomponiendo el compuesto representado por la fórmula (2-3).

4. El método de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, donde el agente oxidante en la etapa A es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y dióxido de carbono.

5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el alcohol es metanol o etanol.

6. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la etapa C se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, donde el disolvente en la etapa C es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en metanol y agua.

8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la etapa C se lleva a cabo ocasionando una reacción de ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico, amoníaco, y agente reductor en presencia de un metal de transición.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, donde el metal de transición en la etapa C es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en rutenio, rodio, paladio, platino, iridio, níquel, cobalto, y cobre.

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201231424

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 14.09.2012

(32) Fecha de prioridad: **16-09-2011**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** ***C07C319/20*** (2006.01)
C07C323/58 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	**(56) Documentos citados**	**Reivindicaciones afectadas**
A	WO 2005121068 A1 (DEGUSSA AG) 22.12.2005, reivindicaciones; ejemplos.	1-9

Categoría de los documentos citados
X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado
☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	**Examinador**	**Página**
08.02.2012	M. P. Fernández Fernández	1/4

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

C07C

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

INVENES, EPODOC, WPI, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 08.02.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-9	**SI**
	Reivindicaciones		**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	1-9	**SI**
	Reivindicaciones		**NO**

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2005121068 A1 (DEGUSSA AG)	22.12.2005

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

La solicitud se refiere a un procedimiento para producir metionina que comprende (reivindicación 1):

-una primera etapa en la que se oxida 4-metiltio-2-oxo-1-butanal en presencia de un alcohol
-una segunda etapa en la que se hidroliza el éster del ácido 4-metiltio-2-oxo-butanoico obtenido en la etapa anterior, y
-una tercera etapa en la que el ácido obtenido se somete a aminación reductora.

La primera etapa (reivindicaciones 2-5) se realiza en presencia de un catalizador de carbeno obtenido a partir de los compuestos de fórmula 2.1, 2.2 o 2.3 (reivindicación 3) y la aminación reductora (reivindicaciones 6-9) se realiza con amoniaco y un agente reductor en presencia de un metal de transición.

El documento D1 divulga (ver reivindicaciones) un procedimiento para la preparación de metionina por amidocarbonilación de 3-metiltio-propanal en presencia de un catalizador de Co y posterior hidrólisis del N-acil aminoácido.
Este procedimiento es distinto al propuesto en la solicitud tanto en los reactivos como en el producto de partida y por ello el esquema de síntesis descrito en la solicitud se considera nuevo e inventivo.

En consecuencia las reivindicaciones 1-9 de la solicitud cumplen los requisitos de novedad y actividad inventiva según lo dispuesto en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.