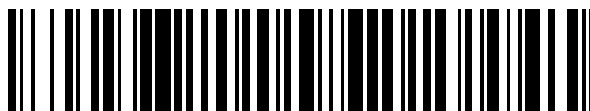


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 869**

51 Int. Cl.:

**C07D 307/68** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.02.2012 E 12706057 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2681202**

54 Título: **Procedimiento para preparar sales de sodio o de potasio de los ésteres 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofurano-3-carboxílicos**

30 Prioridad:

**03.03.2011 EP 11156806**  
**03.03.2011 US 201161448805 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.12.2014**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**  
**(100.0%)**  
**Alfred-Nobel-Str. 10**  
**40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**FUNKE, CHRISTIAN;**  
**FARIDA, TARANEH;**  
**BEECK, STEFAN;**  
**LUI, NORBERT y**  
**MAIWALD, BERNDT**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 525 869 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

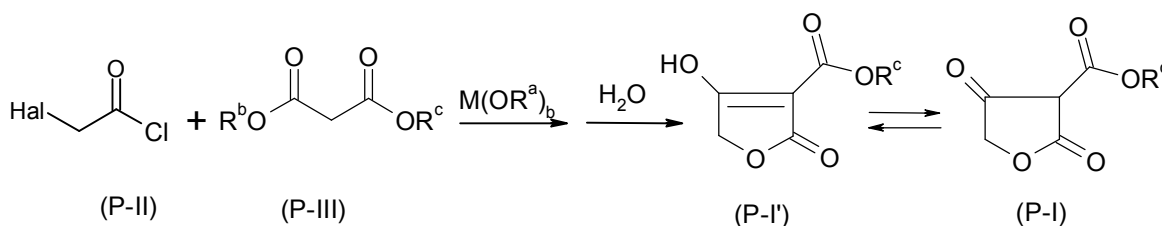
Procedimiento para preparar sales de sodio o de potasio de los ésteres 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofurano-3-carboxílicos

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar sales de sodio o potasio de ésteres 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofurano-3-carboxílicos procedentes de ésteres malónicos.

10 La preparación de ésteres hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofurano-3-carboxílicos, los tautómeros correspondientes o las sales de metales alcalinos de los mismos, y también el uso de los mismos como componente en la síntesis de compuestos biológicamente activos, es conocida (documentos WO 2011/018180, WO 2009/036899, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1985, páginas 1567 a 1576, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (1911), 44, 1759 – 1765). Sin embargo, los procedimientos conocidos tienen desventajas como se describen en lo sucesivo.

15 El documento WO 2011/018180 describe la preparación de éster hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofurano-3-carboxílico y procede de éster malónico en las síntesis descritas en su interior. El último se hace reaccionar con un compuesto de cloruro de haloacetilo en presencia de una base (véase el esquema de reacción 1). Después de adición de agua se obtiene el éster 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofurano-3-carboxílico deseado. La base está seleccionada de manera que pueda desprotonar el éster malónico, como resultado de lo cual se forma el enolato del éster malónico, que luego se acetila por el compuesto de cloruro de haloacetilo. Bases adecuadas son especialmente alcóxidos de la fórmula general  $M(OR^a)_b$  en la que M es  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ , b es 1 o 2 y  $R^a$  es metilo o etilo. El metóxido de sodio se especifica como preferente. Tras completarse el cierre de anillo, el producto deseado se obtiene junto con una sal inorgánica que se obtiene como subproducto (por ejemplo NaCl si se usa un alcóxido de sodio como base).

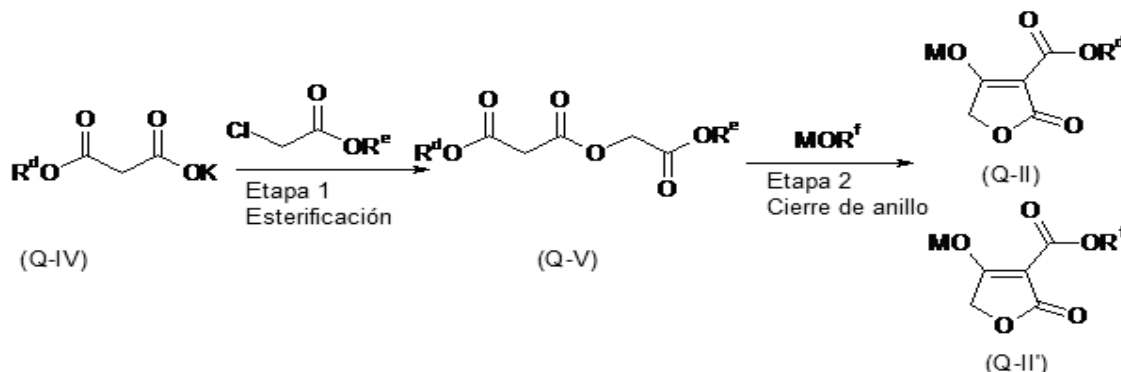
20 **Esquema de reacción 1:**



25 La eliminación de la sal inorgánica de la mezcla de reacción, especialmente cuando es NaCl, solo se puede alcanzar mediante un nivel muy alto de complejidad técnica, si se alcanza, ya que los compuestos de fórmula (P-I) y (P-I') son de muy buena solubilidad en agua. La destilación es imposible ya que los compuestos de fórmula (P-I) y (P-I') se descomponen a temperaturas relativamente altas con liberación de  $CO_2$ . Por tanto, la sal inorgánica no se elimina. Se introduce en la posterior reacción y solo se puede eliminar al completarse la posterior reacción de los compuestos de fórmula (P-I) y/o (P-I').

30 El documento WO 2009/036899 describe la síntesis de sales de ésteres 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofurano-3-carboxílicos, que procede de sal de potasio del éster malónico y en la que la sal correspondiente de éster 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofurano-3-carboxílico se prepara usando éster cloroacético y una base de alcóxido, por ejemplo, metóxido de sodio (véase el esquema de reacción 2). Esta reacción no da lugar a ninguna sal inorgánica que tenga que llevarse hacia adelante, pero la reacción usa dimetilformamida o dimetilacetamida como disolvente, que son en primer lugar caros y en segundo lugar difíciles de recuperar y solo pueden recuperarse con dificultad.

**Esquema de reacción 2:**



35

La etapa 1 de la reacción anteriormente mencionada es una esterificación en la que se obtiene cloruro de potasio como subproducto y posteriormente se tiene que separar de la mezcla de reacción. En la etapa 2 tiene lugar el cierre de anillo dando el compuesto deseado (Q-II), y en ella se puede producir una transesterificación, que produce aislamiento de un compuesto de fórmula (Q-II'). La transesterificación en la etapa 2 se puede suprimir usando alcóxidos que contienen radicales R<sup>f</sup> estéricamente exigentes (por ejemplo, un alcóxido de terc-butilo). Los compuestos de fórmula (Q-IV) son sólidos, están comercialmente disponibles o se pueden preparar por procedimientos conocidos (véase J. Am. Chem. Soc. 1944, nº 66, página 1286, documentos EP-A-950653, WO 2008/150487).

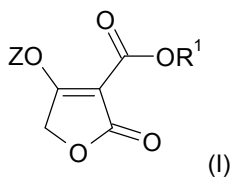
La reacción es desventajosa para uso industrial ya que procede de sales de potasio del éster malónico caras de fórmula (Q-IV) presentes en forma sólida. En el caso de preparación a escala industrial, el uso de sólidos como materiales de partida es fundamentalmente no deseable ya que la manipulación técnica de tales sólidos es difícil y frecuentemente hay cambios de disolventes, que conduce en general a considerable complejidad técnica en el rendimiento de la reacción.

A partir de los procedimientos conocidos para preparar sales de ésteres 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofurano-3-carboxílicos o los tautómeros enólicos de los mismos, el problema ahora surge de la preparación de éstos de un modo simple y barato, de tal forma que el procedimiento también se pueda usar para la preparación a escala industrial del compuesto deseado. También se desearía encontrar un procedimiento que al menos procediera en parte continuamente y en el que se evitaran complejos aislamientos de los productos intermedios. Se entiende por procedimientos baratos aquellos procedimientos que se pueden realizar sin ningún gran gasto financiero debido a que los materiales de partida son, por ejemplo, baratos y/o no peligrosos, el procedimiento necesita pocas etapas de procedimiento o incluso se puede realizar como una "reacción de una sola etapa" (es decir, sin necesidad de aislamiento de productos intermedios), y/o se obtiene la sal de sodio o potasio deseada de los ésteres 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofurano-3-carboxílicos con un rendimiento y pureza suficientemente alto. También es ventajoso proporcionar un procedimiento que sea protector de recursos, en el que, por ejemplo, se consuma menos energía y/o sea selectivo, es decir que los subproductos solo se forman en un menor grado.

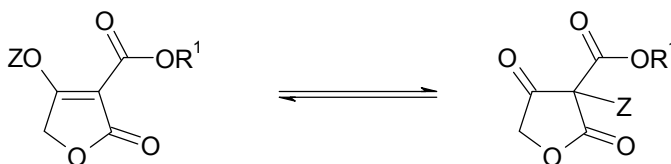
Ahora se ha encontrado un procedimiento para preparar sales de sodio o potasio de ésteres 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofurano-3-carboxílicos de la fórmula general (I) que evita las desventajas anteriormente mencionadas y se puede realizar de un modo más simple y barato, especialmente debido a que no necesita un aislamiento y/o purificación complejo de productos intermedios. Tampoco se usa ningún sólido como material de partida, y es posible prescindir de disolventes caros e inconvenientes. El procedimiento se puede realizar tanto continuamente como en lotes.

Se sabe que los ésteres hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofurano-3-carboxílicos también pueden estar presentes como tautómeros, concretamente en forma de ésteres 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxílicos. Cualquier referencia a ésteres hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofurano-3-carboxílicos también incluye el tautómero correspondiente.

Así, el objetivo de la invención es el procedimiento descrito en lo sucesivo para preparar sales de sodio o potasio de ésteres 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofurano-3-carboxílicos de fórmula (I)



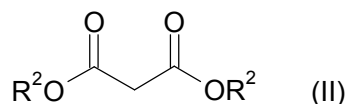
en la que Z es sodio o potasio y R<sup>1</sup> es como se define en lo sucesivo, y que, como ya se ha descrito, puede estar presente en las siguientes formas tautómeras:



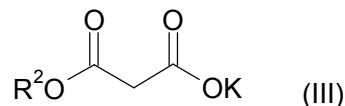
Por consiguiente, la solicitud se refiere a un procedimiento para preparar sales de sodio o potasio de ésteres 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofurano-3-carboxílicos de fórmula (I) que comprende las siguientes etapas:

#### Etapa (i):

Hacer reaccionar un éster malónico simétrico de fórmula (II)



con hidróxido potásico que se usa preferentemente en forma de una solución acuosa de hidróxido potásico, dando la sal de potasio del éster malónico correspondiente de fórmula (III)



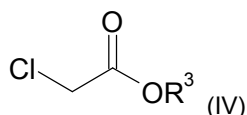
5 en la que, en las fórmulas (II) y (III),

$\text{R}^2$  representa alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ,  $\text{R}^2$  representa preferentemente alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $\text{R}^2$  representa más preferentemente metilo o etilo,

en un disolvente, preferentemente un alcohol, especialmente metanol o etanol;

**Etapla (ii):**

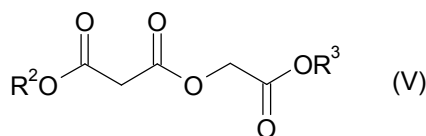
10 Hacer reaccionar la sal de potasio del éster malónico de fórmula (III) con un éster cloroacético de fórmula (IV)



en la que

$\text{R}^3$  representa alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ,  $\text{R}^3$  representa preferentemente alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $\text{R}^3$  representa más preferentemente metilo o etilo,

15 dando un compuesto de fórmula (V)



en la que

$\text{R}^2$  tiene las definiciones enumeradas en relación con la fórmula (III), y

$\text{R}^3$  tiene las definiciones enumeradas en relación con la fórmula (IV),

20 **Etapla (iii) reacción de cierre de anillo:**

Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un alcóxido de sodio o potasio de fórmula  $\text{ZOR}^1$ , en la que

$\text{R}^1$  representa alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ,  $\text{R}^1$  representa preferentemente alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $\text{R}^1$  representa más preferentemente etilo o metilo, y

Z representa sodio o potasio, preferentemente sodio,

25 en la que después de la adición del éster cloroacético en la etapa (ii), la mezcla de reacción se somete a deshidratación azeotrópica.

La sal de potasio del éster malónico de fórmula (III) preparada en la etapa (i) se puede separar directamente del éster malónico de fórmula (II), preferentemente por separación de fases, en cuyo caso la sal de potasio del éster malónico de fórmula (III) sigue en la fase acuosa y el éster malónico en la fase orgánica.

30 La sal de potasio del éster malónico se obtiene en la etapa (i) en una pureza tal que se puede usar en la etapa (ii) sin más etapas de purificación después de la separación de la mezcla de reacción. Así, el compuesto no se usa en forma sólida, sino en forma disuelta. Según la invención, el agua todavía presente de la etapa (i) de la sal de potasio

del éster malónico de fórmula (I) se elimina por deshidratación azeotrópica de la fase acuosa que comprende la sal de potasio del éster malónico de fórmula (III), después de la adición del éster cloroacético de fórmula (IV). Por consiguiente, la reacción en la etapa de procedimiento (ii) se realiza en sustancia.

5 Por deshidratación azeotrópica se entiende en este documento la eliminación de agua por destilación azeotrópica, preferentemente con la ayuda de un separador de fases y en presencia de un agente de arrastre adecuado que forma una mezcla azeotrópica con agua, por ejemplo, tolueno o xileno.

Después de la eliminación, el compuesto sin convertir de fórmula (II) está disponible sin procesamiento adicionalmente para otra reacción con hidróxido potásico, lo que constituye una gran ventaja para la operación continua.

10 El procedimiento según la invención tiene la ventaja con respecto al procedimiento descrito en el documento WO 2009/036899 de que en la reacción es posible prescindir de disolventes caros que son difíciles de eliminar y recuperar, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, y que la sal de potasio del éster malónico no se aísla en forma sólida en ningún momento.

15 La etapa (ii) se realiza preferentemente en presencia de una pequeña cantidad (catalítica) de agua como mediador de reacción. Se entiende por pequeñas cantidades de agua, basándose en el peso total de la mezcla de reacción después de la deshidratación azeotrópica, las siguientes cantidades de agua: aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 por ciento en peso (% en peso). Cantidades preferentes según la invención son aproximadamente 0,8 a aproximadamente 4,0 % en peso, aproximadamente 0,8 a aproximadamente 3,0 % en peso, aproximadamente 0,8 a aproximadamente 2,0 % en peso, y aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,5 % en peso.

20 Como resultado de la presencia de la pequeña cantidad (catalítica) de agua, la reacción en la etapa (ii) se acelera enormemente y se lleva a conversión completa.

25 El éster cloroacético de fórmula (IV) sin convertir en la etapa (ii) está disponible sin procesamiento adicional para otra reacción con la sal de potasio del éster malónico de fórmula (III), lo que constituye una gran ventaja para la operación continua.

El compuesto de fórmula (V) obtenido en la etapa (ii) se obtiene con una pureza tal que se puede usar en la etapa (iii) sin aislamiento intermedio. Sin embargo, es preferente someter el compuesto de fórmula (V), antes de la posterior reacción, a una destilación, separación de fases y secado azeotrópico.

30 Disolventes adecuados útiles en la etapa (i) son alcoholes, especialmente metanol y etanol. También es posible usar otros alcoholes conocidos. El disolvente se usa en una cantidad tal que la capacidad de agitación de la mezcla de reacción se mantiene bien durante la reacción. Ventajosamente, la etapa (i) se realiza en una mezcla de alcohol y agua, especialmente metanol y agua o etanol y agua. Normalmente, el agua se introduce en la mezcla de reacción usando una solución acuosa de hidróxido potásico. Si el agua así introducida es insuficiente, es por supuesto posible añadir agua a la mezcla de reacción. La cantidad de agua que se va a añadir puede variar y se puede determinar fácilmente por el experto en la materia.

35 Para la reacción de cierre de anillo en la etapa (iii) es posible usar cualquier alcóxido de sodio o alcóxido de potasio, especialmente metóxido de sodio o etóxido de sodio. Por motivos técnicos y económicos es preferente usar alcóxidos de sodio o alcóxidos de potasio que están presentes disueltos en el alcohol correspondiente y también están comercialmente disponibles (por ejemplo, metóxido de sodio disuelto en metanol), ya que entonces no se necesita usar ningún otro disolvente.

40 La reacción en la etapa (i), la etapa (ii) y la reacción de cierre de anillo de la etapa (iii) pueden realizarse a presión estándar. También es posible realizar la reacción a presión reducida o a presión elevada (presión superatmosférica).

Las reacciones en las etapas (i), (ii) y (iii) se realizan a una temperatura adecuada que depende de los sustratos usados. Temperaturas adecuadas se pueden determinar de un modo simple por pruebas rutinarias.

45 La etapa (i) se puede realizar, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 20 °C, preferentemente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 10 °C. Se da particular preferencia a realizar la reacción a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 0 °C, preferentemente bajo presión estándar.

50 La etapa (ii) se puede realizar, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 200 °C, preferentemente de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 150 °C. Se da particular preferencia a realizar la reacción a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente bajo presión estándar.

La etapa (iii) se puede realizar, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 120 °C, preferentemente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C. Se da particular preferencia a realizar la reacción a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C, preferentemente bajo presión estándar.

5 En las etapas (i), (ii) y (iii) del procedimiento según la invención, las relaciones molares del compuesto de fórmula (II) e hidróxido potásico, o del compuesto de fórmula (III) con respecto al compuesto de fórmula (IV), o del compuesto de fórmula (V) con respecto al alcóxido de metal alcalino ZOR<sup>1</sup>, pueden variar dentro de amplios intervalos. Generalmente no están sujetas a ninguna restricción.

10 En la etapa (i) es ventajoso que la relación molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al hidróxido potásico esté en el intervalo de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 10, especialmente en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6. Preferentemente según la invención, la relación molar está en el intervalo de aproximadamente 1,8 a 3.

15 En la etapa (ii) es ventajoso que la relación molar del compuesto de fórmula (IV) con respecto al compuesto de fórmula (III) esté en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 1, especialmente en el intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 1. Preferentemente según la invención, la relación molar está en el intervalo de aproximadamente 6 a 1.

20 En la etapa (iii) es ventajoso que la relación molar del compuesto de fórmula (V) con respecto al alcóxido de metal alcalino esté en el intervalo de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 10, especialmente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5. Preferentemente según la invención, la relación molar está en el intervalo de aproximadamente 1 a 2.

25 La referencia a alquilo engloba alquilos ramificados o no ramificados. Ejemplos de radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo. Entre estos radicales alquilo son particularmente preferentes radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Especialmente se prefieren radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, específicamente metilo y etilo.

La presente invención se ilustra en detalle con los ejemplos que siguen, aunque los ejemplos no se deben interpretar como que restrinjan la invención.

#### Ejemplo de preparación:

##### Ejemplo 1:

30 **Preparación de 4-(metoxicarbonil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olato de sodio y 4-(etoxicarbonil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olato de sodio**

35 Etapa (i): Se cargan inicialmente 481 g (3,00 moles) de malonato de dietilo y 300 g de etanol y se enfrían a -5 °C. A esta mezcla se dosifican, a -5 °C a 0 °C, 337 g (1,50 moles) de una solución acuosa al 25 % de KOH en el plazo de 2 horas. La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y luego se separa etanol por destilación a 30 °C. Las dos fases se separan a 5 °C, y la fase orgánica superior, en la que está presente el malonato de dietilo sin convertir, se puede usar directamente para otra hidrólisis.

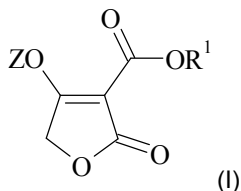
40 Etapa (ii): La fase acuosa se deshidrata azeotrópicamente a 30-50 °C a presión reducida con 458 g (3,75 moles) de cloroacetato de etilo. Después de añadir otros 458 g (3,75 moles) de cloroacetato de etilo y 9,4 g de agua (0,8 por ciento en peso basado en la masa de la mezcla de reacción) como mediador de reacción, la mezcla se calienta entonces a 105 °C y se agita a esta temperatura durante otras 2,5 horas. Posteriormente se separó cloroacetato de etilo primero por destilación a 60-80 °C y, después de la adición de 375 g de agua, la cantidad restante de cloroacetato de etilo se eliminó azeotrópicamente. Después de enfriarse hasta 20 °C, la fase acuosa se elimina.

45 Etapa (iii): La fase orgánica se seca azeotrópicamente con 50 g de xileno a 50-70 °C a presión reducida y luego se mezcla a 40-50 °C con 270 g (1,50 moles) de una solución al 30 % de metóxido de sodio en metanol en el plazo de 1 hora. La mezcla se calienta entonces a 65 °C durante 2 horas, luego se enfría a 20 °C, se agita a esta temperatura durante 1 hora y se filtra. El residuo se lava con 60 g de metanol como lavado de desplazamiento y se seca a presión reducida. Esto da 209 g como una mezcla 7:3 de 4-(metoxicarbonil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olato de sodio y 4-(etoxicarbonil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olato de sodio. Basado en el hidróxido potásico usado, esto se corresponde con un rendimiento aislado del 76 %.

50 RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 298K) δ: 3,73 s (3H), 4,42 s (2H) [componente principal];  
1,30 t (3H), 4,23 q (2H), 4,42 s (2H) [componente secundario]

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar sales de sodio o de potasio de los ésteres 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofurano-3-carboxílicos de fórmula (I)



5

en la que

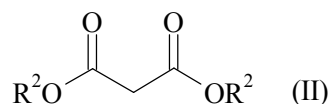
Z representa sodio o potasio, y

R¹ representa alquilo C₁-C₁₂,

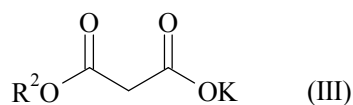
que comprende las siguientes etapas:

10

Etapa (i): hacer reaccionar un éster malónico simétrico de fórmula (II)



con hidróxido potásico dando la sal de potasio correspondiente del éster malónico de fórmula (III)



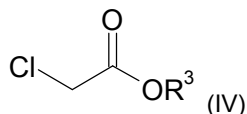
en la que, en las fórmulas (II) y (III),

15

R² representa alquilo C₁-C₁₂,

en un disolvente;

Etapa (ii): hacer reaccionar la sal de potasio del éster malónico de fórmula (III) con un éster cloroacético de fórmula (IV)

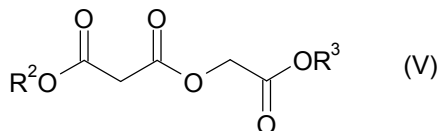


20

en la que

R³ representa alquilo C₁-C₁₂,

dando un compuesto de fórmula (V)



en la que

25

R² tiene las definiciones enumeradas en relación con la fórmula (III), y

R³ tiene las definiciones enumeradas en relación con la fórmula (IV),

Etapa (iii): hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un alcóxido de sodio o de potasio de fórmula ZOR<sup>1</sup> en la que

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, y

Z representa sodio o potasio,

- 5 en el que después de la adición del éster cloroacético en la etapa (ii), la mezcla de reacción se somete a deshidratación azeotrópica.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en la etapa (i) se usa una solución acuosa de hidróxido potásico y en el que el disolvente en la etapa (i) es un alcohol.
- 10 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el que, tras completarse la conversión en la etapa (i), la sal de potasio del éster malónico de fórmula (III) se separa del éster malónico sin convertir de fórmula (II) por medio de separación de fases antes de usarse en la etapa (ii).
4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que, en la etapa (ii), se añade de nuevo del 0,8 al 5,0 % en peso de agua a la mezcla de reacción después de realizarse una deshidratación azeotrópica.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la etapa (ii) se realiza en sustancia.
- 15 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que, en la etapa (iii), se usan metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio o etóxido de potasio.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el metóxido de sodio o el metóxido de potasio están presentes disueltos en metanol, y el etóxido de sodio o el etóxido de potasio están presentes disueltos en etanol.