

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 400**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 45/75</b>	(2006.01)	<b>B01J 31/02</b>	(2006.01)
<b>C07C 49/82</b>	(2006.01)		
<b>C07C 49/245</b>	(2006.01)		
<b>C07C 49/337</b>	(2006.01)		
<b>C07C 49/17</b>	(2006.01)		
<b>C07C 319/20</b>	(2006.01)		
<b>C07C 323/22</b>	(2006.01)		
<b>C07D 233/28</b>	(2006.01)		
<b>C07D 233/90</b>	(2006.01)		
<b>C07D 307/46</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2007 PCT/EP2007/057626**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2008 WO08019927**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2007 E 07787858 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2051955**

54 Título: **Obtención de  $\alpha$ -hidroxicetonas a través de reacción de inversión de polaridad de aldehídos catalizada por carbeno**

30 Prioridad:

**18.08.2006 DE 102006038934**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.02.2017**

73 Titular/es:

**EVONIK DEGUSSA GMBH (100.0%)  
Rellinghauser Strasse 1-11  
45128 Essen, DE**

72 Inventor/es:

**JACKSTELL, RALF;  
JOVEL, IRINA;  
BELLER, MATTHIAS;  
HATELEY, MARTIN;  
WECKBECKER, CHRISTOPH y  
HUTHMACHER, KLAUS**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 603 400 T3

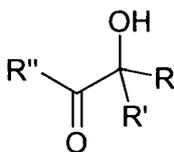
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Obtención de  $\alpha$ -hidroxicetonas a través de reacción de inversión de polaridad de aldehídos catalizada por carbeno

La presente invención se refiere a la obtención de  $\alpha$ -hidroxicetonas de la fórmula general I y, en el caso en el que  $R' = R = H$ , a su subsiguiente oxidación para dar  $\alpha$ -cetoácidos.

- 5 La invención se refiere en especial a nuevos aductos de carboxilato de imidazolinio, así como a un nuevo procedimiento para la aplicación de cantidades catalíticas de aductos e imidazolio y carboxilato de imidazolio en la reacción de aciloina (reacción de inversión de polaridad de aldehídos) para la obtención de hidroxicetonas de la fórmula I,



fórmula I,

- 10 siendo R y R' iguales o diferentes, y significando H o un resto  $C_1$ - $C_{12}$ -alquilo de cadena lineal o ramificado, y en caso dado substituido, y siendo  $R'' = H_3CSCH_2CH_2$ , t-butilo, n-butilo, sec-butilo, n-propilo, i-propilo,  $C_6$ - $C_{18}$ -arilo, en caso dado substituido por heteroátomo, heteroarilo,  $C_6$ - $C_{18}$ -arilalquilo, en especial fenilmetilo, pudiendo fenilo a su vez estar substituido por heteroátomo, o siendo heteroalquilo.

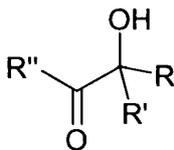
- 15 Debido a su funcionalidad, las  $\alpha$ -hidroxicetonas son componentes de síntesis importantes para una pluralidad de productos químicos, por ejemplo:

- para la obtención de heterociclos, como imidazoles (EP-A 252162) e imidazolonas (Journal of the Chemical Society Perkin II 1981, 310), que constituyen precursores de medicamentos y agentes fitosanitarios,
- como agente reductor en el teñido de materiales textiles debido a su poder de reducción (EP-A 364752),
- como sustancia aromática en productos alimenticios, como acetoína, o el diacetilo resultante de la misma,
- 20 • y además son importantes como motivo estructural y componente frecuente en productos naturales, lo que podría ser de gran importancia para futuros medicamentos (Journal of the American Chemical Society, 2004, 3070).

- 25 Los  $\alpha$ -cetoácidos se pueden obtener a partir de  $\alpha$ -hidroxicetonas de la fórmula general I con  $R' = R = H$  mediante una oxidación apropiada de la funcionalidad alcohol. Los  $\alpha$ -cetoácidos se emplean, entre otros, como productos farmacéuticos y precursores.

Además se pudo obtener los precursores de cetoácido de los productos importantes metionina o hidroxianálogo de metionina (MHA) mediante una oxidación apropiada de  $\alpha$ -hidroxicetonas de la fórmula general I, donde  $R' = R = H$  y  $R'' = CH_3S(CH_2)_2$ . La ventaja decisiva en este caso sería que el ácido cianhídrico (HCN), altamente tóxico y peligroso hasta la fecha, se podría substituir por formaldehído (HCHO), bastante menos peligroso.

- 30 Es sabido por el especialista que se puede obtener  $\alpha$ -hidroxicetonas de la fórmula I



fórmula I,

de diversas maneras, por ejemplo mediante

reacción de benzoína: se entiende por ésta la adición de dos aldehídos para dar una  $\alpha$ -hidroxicetona mediante una inversión de polaridad de aldehído con cianuro como catalizador. Debido a la estabilización mediante el anillo

aromático, la reacción con cianuro está limitada a aldehídos aromáticos (Organische Chemie, K. Peter, C. Vollhardt VCH, página 1025, y también Castells et al. Tetrahedron letters 1985, 26, 5457). También desde hace tiempo es conocida la condensación de benzoina catalizada con carbeno de tiazolio (Breslow, Journal of the American Chemical Society 1959, 3719).

- 5 Reacción de Stetter: se entiende por la misma la adición de aldehído de polaridad invertida con un 1,4-electrófilo, que se puede catalizar con carbeno.

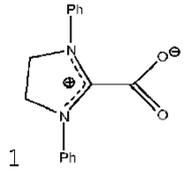
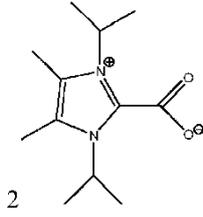
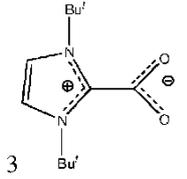
10 Como catalizadores de carbeno son conocidos diversos carbenos N-heterocíclicos, que son empleables de múltiples maneras – por ejemplo como ligandos para metales de transición, como catalizadores nucleófilos para acilaciones, transesterificaciones o polimerizaciones con apertura de anillo. Como clases de catalizador de carbeno para la inversión de polaridad de aldehídos se emplean los carbenos de tiazolio, los carbenos de imidazolio y los carbenos de triazolío conocidos por la naturaleza.

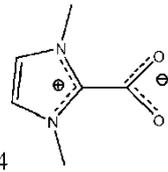
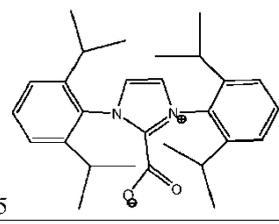
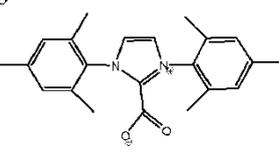
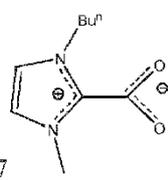
15 Los catalizadores de carbeno activos son normalmente sensibles frente a agua y aire. Éstos se producen a partir de la correspondiente sal de imidazolio, tiazolio o triazolío mediante desprotonación con una base. Como bases se emplean, entre otros, hidruro sódico, hidruro potásico o terc-butolato potásico en THF (Nair et al., Angewandte Chemie, 2004, Vol. 116, 5240 y siguientes).

No obstante, también es sabido que se puede generar cantidades catalíticas de catalizadores activos in situ mediante la aplicación de un sistema bifásico (Waymouth et al., Journal of the American Chemical Society, 2003, 3046).

20 Aductos de carbeno-carboxilato/CO<sub>2</sub>: los aductos de CO<sub>2</sub> de carbenos de imidazolio, o bien imidazolinio 1-7 indicados en la tabla 1 son conocidos:

Tabla 1: aductos de CO<sub>2</sub> de sales de imidazolinio e imidazolio

Estructura (nº de compuesto)	Nombre	Lit.
 <p>1</p>	2-carboxilato de 1, 3-difenilimidazolio	W. Schössler, M. Regitz. Chem. Ber. 1974,107,1931-1948.
 <p>2</p>	2-carboxilato de 1,3-diisopropil-4,5-dimetil-1H-imidazol-3-io	N. Kuhn, T. Kratz. Synthesis 1993, 561-562. N. Kuhn, M. Steimann, G. Weyers. Z. Naturforsch. 1999, 54b, 427-433.
 <p>3</p>	2-carboxilato de 1,3-di-terc-butylimidazolio	K. Ishiguro, K. Hirabayashi, T. Nojima, Y. Sawaki. Chem. Lett. 2002, 796-797.
	2-carboxilato de 1, 3-	J. D. Holbrey, W. M. Reichert, I. Tkatchenko, E. Bouajila, O. Walter, I. Tommasi, R. D. Rogers. Chem.

Estructura (n° de compuesto)	Nombre	Lit.
 <p>4</p>	dimetilimidazolio	Comm., 2003, 28-29.
 <p>5</p>	2-carboxilato de 1,3-dimesitil-1H-imidazol-3-io	H. A. Duong, T. N. Tekavec, A. M. Arif, J. Louie. Chem. Comm., 2004, 112-113.
 <p>6</p>	2-carboxilato de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-1H-imidazol-3-io	
IMes.CO <sub>2</sub>		
 <p>7</p>	2-carboxilato de 3-terc-butil-1-metil-1H-imidazol-3-io	I. Tommasi, F. Sorrentino. Tetrahedron Letters, 46 (2005) 2141-2145.

Los compuestos 5 y 6 se emplearon para la obtención de isocianatos oligómeros y polímeros, en especial uretdionas e isocianuratos (WO 2005-113626). Hasta la fecha no son conocidos otros aductos de carboxilato de la estructura de imidazolio e imidazolnio, o bien posibles aplicaciones catalíticas.

- 5 Tudose et al. Journal of organometallic chemistry, tomo 691, nº 24-25, da a conocer la obtención de compuestos de 2-carboxilato de imidazolnio según la fórmula IV indicada a continuación, significando R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> hidrógeno, y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> fenilo sustituido (véase los procedimientos de obtención 2.2., 2.2.4. y 2.2.5.). Ésta se efectúa por medio de reacción con CO<sub>2</sub> en presencia de una base fuerte, como bis(trimetilsilil)amina o terc-butilato potásico. Los compuestos sirven como catalizador para la metátesis de olefina y la ciclopropanación.
- 10 Los inconvenientes en el estado de la técnica para la formación de aciloína a partir de aldehído se presentan como sigue:
- el empleo de bases en reacciones de formación de aciloína, por ejemplo para la liberación de un carbeno de imidazolio catalíticamente activo, provoca reacciones secundarias, como la condensación aldólica entre aldehídos, y

- conduce a una reducción del rendimiento en  $\alpha$ -hidroxicetona deseada (aciloína).
  - Las bases empleadas se deben separar del producto a continuación, lo que significa un gasto adicional, y
  - puede conducir a dificultades en la consecución de purzas elevadas - como son necesarias, por ejemplo, para productos farmacéuticos -.
- 5
- Además, hasta el momento no es conocido un esquema de síntesis universal para adiciones aldehído-aldehído cruzadas, en las que se hacen reaccionar entre sí diversos aldehídos (véase *Angewandte Chemie*, 2004, 1348).
- 10
- Para emplear carboxilatos de carbeno de imidazolio II, o bien carboxilatos de imidazolinio III, como fuente para los catalizadores de carbeno de imidazolio, o bien imidazolinio, verdaderamente activos, en primer lugar es necesaria una descarboxilación.
- 15
- La descarboxilación de tales carboxilatos de carbeno de imidazolio, por ejemplo insaturados, se efectúa según H.A.Duong et al. (véase anteriormente), aunque solo a temperaturas a partir de 187°C, de modo que la liberación de carbeno catalíticamente activo era de esperar solo a tales temperaturas. Este resultado habría disuadido al especialista de considerar seriamente los carboxilatos de carbeno de imidazolio como catalizadores en la formación de aciloína, debido a las marcadas reacciones secundarias a temperaturas tan elevadas en la reacción de formación de aciloína.

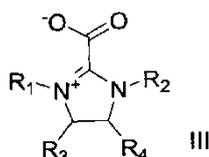
Era tarea de esta invención poner a disposición catalizadores apropiados para un procedimiento para la obtención de  $\alpha$ -hidroxicetonas por medio de reacción de aciloína, en el que no es necesario el empleo in situ de bases, así como un procedimiento correspondiente. En especial era un objetivo encontrar catalizadores de carbeno estables, convenientemente manejables, o bien los compuestos generadores de catalizadores de carbeno activos, que posibilitan una reacción de aciloína de modo sencillo y bajo condiciones suaves, y evitan en especial los inconvenientes del estado de la técnica. Otra tarea de la invención era encontrar un procedimiento mejorado, en especial para la síntesis de  $\alpha$ -cetoalcoholes,  $\alpha$ -cetoaldehídos o  $\alpha$ -cetoácidos como precursores en la síntesis de productos farmacéuticos, o metionina, o bien hidroxianálogo de metionina (MHA), que evitara los citados inconvenientes del estado de la técnica.

20

25

#### Descripción de la invención

Al emplearse compuestos de la fórmula general III:



como catalizadores para la obtención de  $\alpha$ -hidroxicetonas por medio de adición de aciloína, siendo R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> iguales o diferentes, y significando C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-arilo, heteroarilo, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alquilo ramificado o no ramificado, que está sustituido, en caso dado una o varias veces, con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo o con heteroalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo o C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-arilo mono- o polisustituido con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, y siendo R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> iguales o diferentes, y significando hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, en caso dado ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-arilo o heteroarilo, se consigue superar los inconvenientes del estado de la técnica.

30

Entre los restos heteroarilo son preferentes restos piridilo, quinolilo, isoquinolilo, imidazolilo, pirrolilo y furilo.

35

En especial se consigue evitar completamente la presencia de bases durante la reacción de aciloína.

Como muestran los ejemplos y ejemplos comparativos en la tabla 4, el empleo de aductos de carboxilato de carbeno de imidazolinio como catalizadores conduce sin excepción a rendimientos más elevados en producto de aciloína, en comparación con las sales de imidazolinio, a partir de las cuales se liberan los catalizadores de carbeno activos solo mediante acción de bases.

40

El empleo de carboxilatos de carbeno de imidazolio e imidazolinio como catalizadores ocasiona evidente que siempre esté presente una cantidad suficiente de la especie de carbeno verdaderamente eficaz desde el punto de

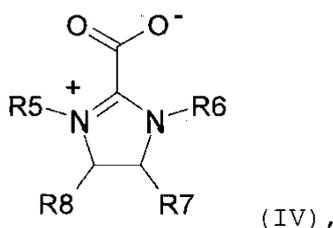
vista catalítico mediante eliminación de CO<sub>2</sub> durante la reacción de aciloína. Esto se consigue de modo extraordinario solo mediante empleo de catalizadores de la fórmula III. En este caso, la presencia de un enlace C-C saturado entre ambos átomos de C adyacentes en el anillo (estructura de imidazolinio III) en condensaciones de aciloína con metilmercaptopropionaldehído (MMP) parece ser de especial importancia, ya que con un correspondiente compuesto de imidazolio insaturado de tipo II – como han descubierto los inventores, no se pudieron conseguir buenos resultados comparables, como muestra especialmente la comparación de los ejemplos nº 31 y 32 (véase tabla 3).

En contrapartida a la descarboxilación de carboxilatos de carbeno de imidazolio insaturados (véase anteriormente), que tiene lugar según H.A.Duong solo a partir de 187°C, en este caso se descubrió sorprendentemente que los carboxilatos de carbeno de imidazolio e imidazolinio de la fórmula II y III se descarboxilan suficientemente en presencia de aldehídos, ya a temperaturas claramente más reducidas, de 0°C a aproximadamente 100°C, y generan un catalizador de carbeno activo.

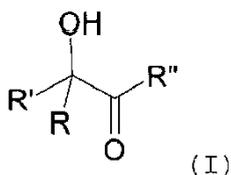
Por lo tanto, los carboxilatos de carbeno según la invención se pueden emplear para la reacción de aldehídos para dar aciloínas ya a temperaturas de -20°C a 100°C. No obstante, esta reacción se lleva a cabo a temperaturas de 15°C a aproximadamente 80°C, de modo especialmente preferente a temperaturas de 10 a 60°C, pero en el más sencillo de los casos a temperatura ambiente.

La reacción se efectúa preferentemente bajo una presión parcial de 0,1-20 bar de dióxido de carbono.

Por lo tanto, también son objeto de la presente invención compuestos de la fórmula IV, que constituyen una selección de los compuestos de la fórmula III:



siendo R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> iguales o diferentes, y significando C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-arilo, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alquilo, en caso dado mono o polisustituido con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo, y siendo R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> iguales o diferentes, y significando hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, en caso dado ramificado, preferentemente metilo, con la condición de que, si R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son igual a hidrógeno, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> no deben ser simultáneamente fenilo. Un compuesto especialmente preferente es el compuesto H<sub>2</sub>Mes.CO<sub>2</sub> con R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = mesitilo y R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = hidrógeno. Por lo demás, es objeto de la presente invención el empleo de compuestos de la fórmula general IV como catalizadores para la obtención de α-hidroxicetonas por medio de la adición de aciloína citada anteriormente. También es objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de α-hidroxicetonas de la fórmula general I:



mediante reacción de un compuesto carbonílico de la fórmula general RR' C=O con un compuesto carbonílico de la fórmula general HR'' C=O, en presencia de un catalizador de las fórmulas III o IV según la invención (como se define anteriormente), siendo R y R' iguales o diferentes, y significando H o un resto C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-alquilo de cadena lineal o ramificado, y en caso dado sustituido, y R'' = H<sub>3</sub>CSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, t-butilo, n-butilo, sec-butilo, n-propilo, i-propilo, C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-arilo, en caso dado sustituido por heteroátomo, heteroarilo, C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-arilalquilo, en especial fenilmetilo, pudiendo estar, pudiendo fenilo a su vez estar sustituido por heteroátomo, o siendo heteroalquilo.

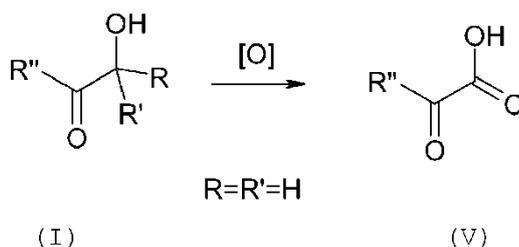
En este contexto se entiende por heteroalquilo en especial restoa amina primarios, secundarios o terciarios, con un total de 1 a 12 átomos de carbono, así como grupos éter o tioéter, con un total de 1 a 12 átomos de carbono, que están unidos a través de un átomo de C.

En este caso son preferentes procedimientos en los que se emplean aldehídos con

$R = R' = H$  y

- 5  $R'' = CH_3SCH_2CH_2$ , es decir,  $CH_2=O$ , y metilmercaptopropionaldehído. Estos procedimientos son extraordinariamente apropiados para la obtención de precursores, como compuesto V para metionina, o bien cetometionina, o también para el hidroxianálogo de metionina (MHA), que se emplean en la nutrición animal en su totalidad.

La reacción clave necesaria en este caso es la oxidación selectiva del correspondiente compuesto de aciloína de la fórmula I para dar el cetoácido (V), que se puede emplear directamente, o se puede transformar en el MHA, o bien en metionina, mediante reducción simple o aminación reductiva:



- 10 Es igualmente preferente un procedimiento en el que se emplean aldehídos con
- $R = H$ ,
- $R' = CH_3SCH_2CH_2$  y
- $R'' = H$ , de modo que se produce un compuesto con grupo aldehído terminal y función  $\alpha$ -hidroxilo (VII).
- 15 Mediante selección apropiada de las condiciones de reacción se puede influir en principio sobre el hecho de que se produzca compuesto VI o VII. No obstante, por regla general parece preferente efectuar la formación de VI.

También es preferente un procedimiento en el que se emplean aldehídos con

$R = H$

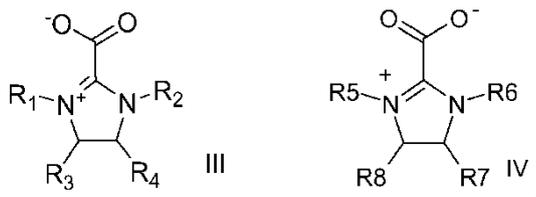
$R' = CH_3$  o  $C_2H_5$  y

- 20  $R'' = CH_3SCH_2CH_2$ .

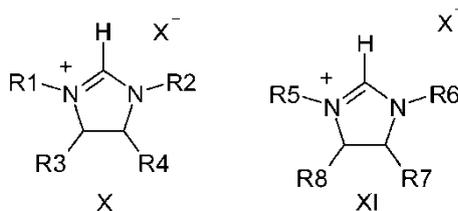
En los procedimientos según la invención citados anteriormente, los compuestos de imidazolio-imidazolio-carbeno de imidazolinio (II) y (III) empleados como catalizadores se utilizan preferentemente en una concentración de un 0,1-5 % en moles, referida al aldehído que se emplea en defecto en caso dado.

- 25 Los disolventes apropiados según la invención para la reacción de formación de aciloína son  $C_5$ - a  $C_8$ -hidrocarburos, de modo especialmente preferente heptano, hidrocarburos aromáticos, preferentemente tolueno, benceno, o bien xileno, o éteres lineales y cíclicos, preferentemente THF, dietiléter y dioxano.

Es igualmente objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de catalizadores de las fórmulas generales III o IV



que está caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general X u XI



5

con CO<sub>2</sub> en presencia de una base, siendo X = Cl, Br, I, pCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>, BF<sub>4</sub>, PF<sub>6</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>.

10

Como base se emplean preferentemente compuestos cuyo ácido correspondiente presenta un pKa > 8. En este caso se emplean preferentemente carboxilatos alcalinos y alcalinotérreos, de modo especialmente preferente acetato sódico, alcoholatos alcalinos y alcalinotérreos, de modo especialmente preferente terc-butilato potásico, carbonatos alcalinos y alcalinotérreos, o aminas primarias, secundarias o terciarias, así como aminas bicíclicas, preferentemente 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-enos (DBU).

La reacción se lleva a cabo generalmente a temperaturas de -20°C a 100°C. No obstante, esta reacción se lleva a cabo preferentemente a temperaturas de 15°C a aproximadamente 80°C, de modo especialmente preferente a temperaturas de 10 a 60°C, pero en el más sencillo de los casos a temperatura ambiente.

15

En este caso, los disolventes preferentes son THF, dietiléter o tolueno.

En este caso, el aislamiento y purificación de los carboxilatos de carbeno de imidazolio se puede efectuar ventajosamente mediante cristalización a partir de alcoholes.

Son ventajas importantes de la presente invención:

20

- se producen menos productos secundarios debido a la supresión del empleo de base durante la formación de aciloína. La condensación aldólica no deseada se evita prácticamente por completo.

- No se deben emplear sustancias auxiliares adicionales, como dichas bases, y su separación tras la reacción está de más.

- Se consigue una pureza de productos de aciloína más elevada en comparación con procedimientos convencionales.

25

- El procedimiento según la invención se distingue por condiciones de procedimiento muy convenientes, como bajas temperaturas y empleo de catalizador reducido.

- Mediante el procedimiento según la invención se accede a algunos compuestos nuevos, importantes para la industria de nutrición animal. Estos se pueden obtener económicamente y en buenos rendimientos.

### Ejemplos y ejemplos comparativos\*)

30

Descripción de ensayo general, referida a los ejemplos 1 -44

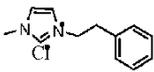
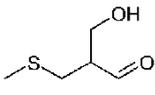
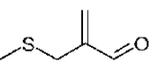
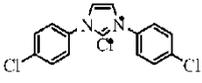
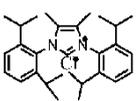
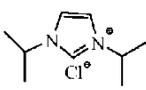
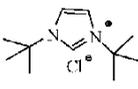
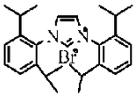
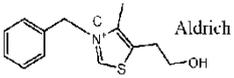
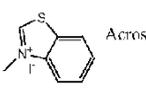
5 Se pesaron paraformaldehído y catalizador en un matraz Schlenk inerte, y se añadió el disolvente (tetrahidrofurano absoluto, THF). A continuación se añadieron el educto (aldehído), el patrón para análisis por GC (tolueno, 0,1 eq. respecto a educto), y en caso dado una base (en el caso de empleo de sales de imidazolinio como precursores de catalizador de carbeno = ejemplos comparativos) a través de un septum. La mezcla de reacción se agitó por medio de agitación magnética aproximadamente 30 min. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente (20 - 22 °C) en el tiempo de reacción indicado en las tablas 2-4 respectivamente. Una vez concluida la reacción (seguimiento de la conversión mediante GC-FID) se purificó el producto mediante cromatografía en columna tras eliminación por destilación del disolvente. Todas las estructuras de producto indicadas a continuación se confirmaron mediante datos de GC-MS y NMR. La determinación de las conversiones (o bien rendimientos) se efectuó mediante un calibrado separado con eductos y productos aislados previamente. Las diferencias entre conversión y rendimientos se pueden atribuir en su gran parte a compuestos di-, tri- y polimerizados como productos secundarios.

10

Tabla 2

Ensayos realizados con 3-metilpropionaldehído (MMP) en presencia de diversos catalizadores				
<p style="text-align: center;"> <chem>CCCC=O</chem> + HCHO <math>\xrightarrow[\text{Cat./DBU = 1:8 mol}]{\text{THF abs. (10 mL), 60 }^\circ\text{C, 4h}}</math> <chem>CCCC(O)C=O</chem>  MMP (1 mmol) (Paraform.) (2 mmol) (A) </p>				
Ejemplo	Catalizador	Conversión de MMP, %	Producto principal	Rendimiento (A) (GC, %)
1*)		93	Condensación de aciloína	50
2*)		93		57
3*)		86		44
4*)		85	Condensación aldólica	0
5*)		92		0

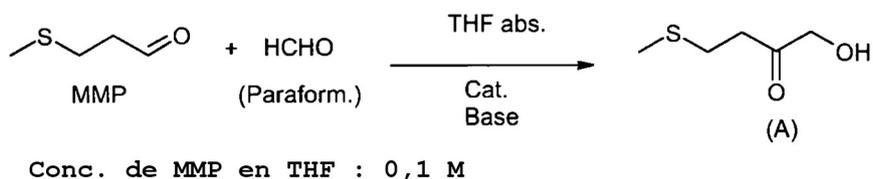
ES 2 603 400 T3

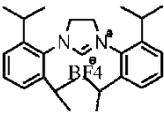
6*)		30	 + 	0
7*)		66		0
8*)		78		0
9*)		97		0
10*)		100		0
11*)		74		0
12*)	 Aldrich	67		0
13*)	 Acros	89		0

\*)= Ejemplo comparativo

Tabla 3

Ensayos realizados con 3-metilpropionaldehído (MMP) bajo diferentes condiciones

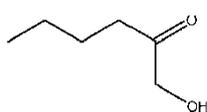


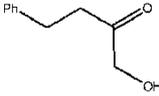
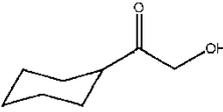
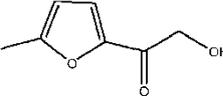
Ej.	MMP (mmol)	H <sub>2</sub> CO/ MMP (mol)	Catalizador (% en moles)	Base (Base/ Cat, mol)	T [°C]	t [h]	Conversión de MMP, %	Rendimiento (A) (GC, %)
14*)	5	1	H <sub>2</sub> IMes.HBr (2)	Et <sub>3</sub> N (10)	60	16 18	50 52	48 46
15*)	1	2	 (2)	DBU (8)	60	4	86	44
16*)	1	2	H <sub>2</sub> IMes.HBF <sub>4</sub> (2)	DBU (8)	60	4	93	50
17*)	1	2	H <sub>2</sub> IMes.HBr (2)	DBU (8)	60	4	93	57
18*)	1	2	H <sub>2</sub> IMes.HBF <sub>4</sub> (2)	DBU (8)	50	4	93	70
19*)	1	2	H <sub>2</sub> IMes.HBF <sub>4</sub> (2)	NaOAc (8)	50	5	95	75
20*)	1	1	H <sub>2</sub> IMes.HBF <sub>4</sub> (1)	DBU (8)	RT	27	87	62
21*)	1	1	H <sub>2</sub> IMes.HBF <sub>4</sub> (2)	DBU (8)	RT	27	97	68
22*)	2	2	H <sub>2</sub> IMes.HBF <sub>4</sub> (2)	DBU (8)	RT	20	94	75
23*)	20	2	H <sub>2</sub> IMes.HBF <sub>4</sub> (2)	DBU (8)	RT	17 20	91 94	72 75
24*)	1	2	H <sub>2</sub> IMes.HBF <sub>4</sub> (0.5)	DBU (8)	RT	20	93	77
25*)	1	2	H <sub>2</sub> IMes.HBF <sub>4</sub> (1)	DBU (8)	RT	27	93	80

26*)	1	2	H <sub>2</sub> IMes.HBF <sub>4</sub> (1)	DBU (8)	RT	8	92	81
27	1	2	H <sub>2</sub> IMes.CO <sub>2</sub> (2)		RT	20	96	81
28	1	2	H <sub>2</sub> IMes.CO <sub>2</sub> (1)	Sin base	RT	8 22	96 97	92 93
29	1	2	H <sub>2</sub> IMes.CO <sub>2</sub> (0.7)		RT	22	96	91
30	1	2	H <sub>2</sub> IMes.CO <sub>2</sub> (0.7)		RT	22	90	90
31	1	2	H <sub>2</sub> IMes.CO <sub>2</sub> (0.3)		RT	22	85	81
32	1	2	IMes.CO <sub>2</sub> (1)		RT	20	57	0

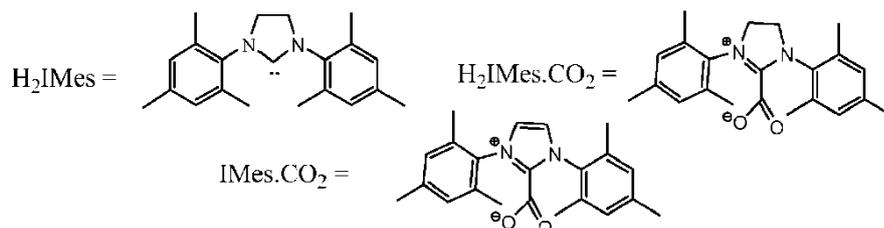
\*)= Ejemplo comparativo

Tabla 4

Ensayos realizados con diversos aldehídos						
$  \begin{array}{c}  \text{R}''\text{-CHO} + \text{HCHO} \xrightarrow[\text{60 } ^\circ\text{C}]{\text{THF abs. Cat. 2 \% en moles}} \\  \text{(Paraform)} \\  \text{2 eq}  \end{array}  $ <p>Conc. de R''CHO en THF : 0,1 M</p>						
Ej.	Aldehído	Catalizador	t [h]	Conversión de RCHO, %	Producto principal	Rendimiento (GC, %)
33*)	Pentanal	H <sub>2</sub> IMes.HBF <sub>4</sub> + DBU (1:8 mol)	20	69		52
			44	72		50
34		H <sub>2</sub> IMes.CO <sub>2</sub>	20	87		67
			44	96		70
35*)	Benzaldehído	H <sub>2</sub> IMes.HBF <sub>4</sub> + DBU	20	42		33

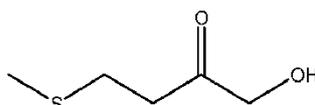
		(1:8 mol)	44	40		30
36		H <sub>2</sub> IMes.CO <sub>2</sub>	20 44	44 47		35 35
37*)	Fenilpropionaldehído	H <sub>2</sub> IMes.HBF <sub>4</sub> + DBU (1:8 mol)	20	90.5		81
			44	92		80
38		H <sub>2</sub> IMes.CO <sub>2</sub>	20	92		80
			44	94		81
39*)	Octanal	H <sub>2</sub> IMes.HBF <sub>4</sub> + DBU (1:8 mol)	20	65		53
			44	68		55
40		H <sub>2</sub> IMes.CO <sub>2</sub>	20	56		48
			44	65		55
41*)	Cyclohexanaldehídos	H <sub>2</sub> IMes.HBF <sub>4</sub> + DBU (1:8 mol)	20	32		26
			88	36		30
42		H <sub>2</sub> IMes.CO <sub>2</sub>	20	33		27
			44	40		28
43*)	5-Metilfurfural (RT)	H <sub>2</sub> IMes.HBF <sub>4</sub> + DBU (1:8 mol)	20	67		58
			44	71		60
44		H <sub>2</sub> IMes.CO <sub>2</sub>	20	68		58
			44	70		62
*)= Ejemplo comparativo						

Explicación de las tablas 3, 4:



Datos de NMR y MS de productos seleccionados:

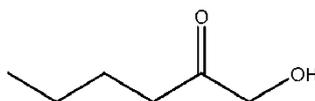
5



1-Hidroxi-4-(metiltio)butan-2-ona

10

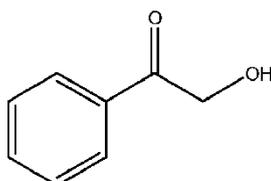
$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C) :  $\delta$  = 2.06 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 2.06-2.82 (m, 4 H,  $CH_2CH_2$ ), 3.03 (bs, 1 H, OH), 4.22 (s, 2 H,  $CH_2OH$ );  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C) :  $\delta$  = 15.8 ( $CH_3$ ), 27.7 ( $SCH_2$ ), 38.2 ( $CH_2$ ), 68.5 ( $CH_2OH$ ), 208.1 (C=O); MS (70 eV):  $m/z$  (%) : 134 (13) [ $M^+$ ], 119 (2) [ $M^+ - CH_3$ ], 106 (12), 103 (13) [ $M^+ - CH_2OH$ ], 75 (40) [ $CH_3SCH_2CH_2^+$ ], 61 (100) [ $CH_3SCH_2^+$ ]; Análisis elemental calculado para  $C_5H_{10}O_2S$ : C, 44.75; H, 7.51; S, 23.89, hallado: C, 44.77; H, 7.46; S, 24.07; mp 36 °C.



1-Hidroxihexan-2-ona

15

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 0.85 (t,  $^3J$  (H,H) = 7.4 Hz, 3 H;  $CH_3$ ), 1.29 (m,  $^3J$  (H, H) = 7.4 Hz, 2 H; 5- $CH_2$ ), 1.55 (m,  $^3J$  (H, H) = 7.4 Hz, 2 H, 4- $CH_2$ ), 2.35 (t,  $^3J$  (H, H) = 7.4 Hz, 2 H, 3- $CH_2$ ), 3.13 (bs, 1 H, OH), 4.18 (s, 2 H,  $CH_2OH$ );  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C) :  $\delta$  = 13.7 ( $CH_3$ ), 22.3 (5- $CH_2$ ), 25.8 (4- $CH_2$ ), 38.1 (3- $CH_2$ ), 68.1 ( $CH_2OH$ ), 209.9 (C=O) ; MS (70 eV) :  $m/z$  (%) : 116 (4) [ $M^+$ ], 86 (4), 85 (67) [ $M^+ - CH_2OH$ ], 57 (100) [ $M^+ - COCH_2OH$ ], 55 (11), 41 (75), 39 (22).

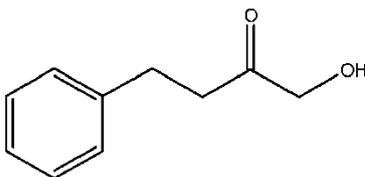


20

2-Hidroxi-1-feniletanona (2-hidroxi-acetofenona)

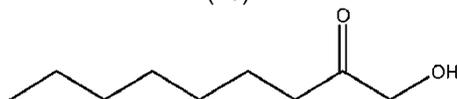
$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C) :  $\delta$  = 4.79 (s, 2 H;  $CH_2$ ), 5.6 (bs, 1 H; OH), 7.55-7.97 (m, 5 H; Ph) ppm;  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C) :  $\delta$  = 67.7 ( $CH_2$ ), 128.7, 128.8 (x 2), 133.2 (x 2), 136.7, 198.4 (C=O) ppm;. MS (70 eV),  $m/z$  (%): 136 (6) [ $M^+$ ], 106 (8), 105 (100), [ $M^+ - CH_2OH$ ], 77 (60) [ $Ph^+$ ], 51 (16).

25



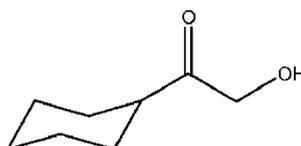
## 1-Hidroxi-3-fenilpropan-2-ona

5  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 2.60 (t,  $^3J$  (H,H) = 7.7 Hz, 2 H; 4- $\text{CH}_2$ ), 2.84 (t,  $^3J$  (H,H) = 7.7 Hz, 2 H; 3- $\text{CH}_2$ ), 3.19 (s, 1 H; OH), 4.06 (s, 2 H; 1- $\text{CH}_2$ ), 7.05-7.12 (m, 5 H; Ph) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 29.5 (4-C), 39.9 (3-C), 68.4 (1-C), 126.4, 128.3 (x 2), 128.7 (x 2), 140.3, 209.1 (C=O) ppm; MS (70 eV):  $m/z$  (%): 164 (4) [ $\text{M}^+$ ], 146 (4), 133 (35) [ $\text{M}^+$  -  $\text{CH}_2\text{OH}$ ], 105 (73) [ $\text{M}^+$  -  $\text{COCH}_2\text{OH}$ ], 79 (12), 78 (10), 77 (22) [ $\text{Ph}^+$ ], 65 (13), 51 (12), 39 (10).



## 1-Hidroxinonan-2-ona

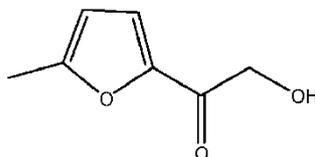
10  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 0.82 (m,  $^3J$  (H,H) = 6.7 Hz, 3 H;  $\text{CH}_3$ ), 1.20 (m, 8 H; 5- - 8- $\text{CH}_2$ ), 1.56 (m,  $^3J$  (H,H) = 7.4 Hz, 2 H, 4- $\text{CH}_2$ ), 2.33 (t,  $^3J$  (H,H) = 7.4 Hz, 2 H, 3- $\text{CH}_2$ ), 3.18 (bs, 1 H, OH), 4.17 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 (8- $\text{CH}_2$ ), 23.7 (7- $\text{CH}_2$ ), 28.9 (6- $\text{CH}_2$ ), 29.1 (5- $\text{CH}_2$ ), 31.6 (4- $\text{CH}_2$ ), 38.4 (3- $\text{CH}_2$ ), 68.1 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 210.0 (C=O); MS (70 eV):  $m/z$  (%): 158 (3) [ $\text{M}^+$ ], 127 (22) [ $\text{M}^+$  -  $\text{CH}_2\text{OH}$ ], 111 (18), 95 (2), 83 (8), 69 (100), 57 (68), 55 (47), 43 (48), 41 (43).



15

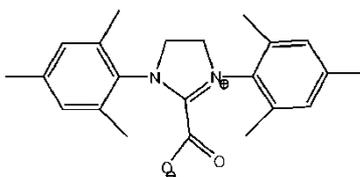
## 1-Ciclohexil-2-hidroxietanona

20  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 1.1-1.4 (m, 6 H;  $\text{CH}_2$ ), 1.6-1.8 (m, 4 H;  $\text{CH}_2$ ), 2.32 (m,  $^3J$  (H,H) = 11.4, 3.3 Hz, 1 H, CH), 3.22 (bs, 1 H, OH), 4.23 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 25.4 (x 2), 25.6 (x 2), 47.0 (CH), 66.4 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 212.7 (C=O) ppm; MS (70 eV),  $m/z$  (%): 142 (2) [ $\text{M}^+$ ], 111 (27) [ $\text{M}^+$  -  $\text{CH}_2\text{OH}$ ], 84 (7), 83 (100) [ $\text{M}^+$  -  $\text{COCH}_2\text{OH}$ ], 67 (12), 55 (91), 41 (48), 39 (28).



## 2-Hidroxi-1-(5-metilfuran-2-il)etanona

25  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 2.34 (d,  $^4J$  (H,H) = 1.0, 3 H;  $\text{CH}_3$ ), 3.28 (bs, 1 H; OH), 4.67 (s, 2 H;  $\text{CH}_2$ ), 6.14 (dq,  $J$  (H,H) = 3.6, 1.0, 1 H; 4'-H), 7.14 (d,  $^3J$  (H,H) = 3.6, 1 H; 3'-H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 64.6 ( $\text{CH}_2$ ), 109.3 (4'-C), 119.8 (3'-C), 148.7 (5'-C), 158.6 (2'-C), 186.7 (C=O) ppm; MS (70 eV),  $m/z$  (%): 140 (20) [ $\text{M}^+$ ], 109 (100) [ $\text{M}^+$  -  $\text{HOCH}_2$ ], 95 (2), 81 (1), 65 (1), 53 (33), 43 (7).

Datos de NMR del nuevo catalizador ( $\text{H}_2\text{IMes}\cdot\text{CO}_2$ )

30

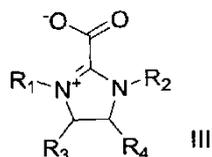
## 2-Carboxilato de 1,3-dimesitil-4,5-dihidro-1H-imidazol-3-io

## ES 2 603 400 T3

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C) :  $\delta$  = 2.25 (s, 6 H;  $\text{CH}_3$ ), 2.36 (s, 12 H;  $\text{CH}_3$ ), 4.43 (s, 4 H;  $\text{CH}_2$ ), 6.98 (s, 4 H; arom.) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (300.6 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C) :  $\delta$  = 20.5 (4  $\text{CH}_3$ ), 24.1 (2  $\text{CH}_3$ ), 52.8 (2  $\text{CH}_2$ ), 132.5 (C-3', C-5'), 134.7 (C-4'), 139.8 (C-2', C-6'), 142.5 (C-1'), 155.5 (C-2), 167.7 ( $\text{CO}_2$ ) ppm.

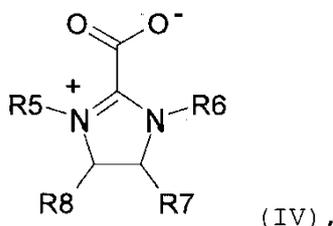
REIVINDICACIONES

1.- Empleo de compuestos de la fórmula general III:



5 como catalizadores para la obtención de  $\alpha$ -hidroxicetonas por medio de adición de aciloína, siendo R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> iguales o diferentes, y significando C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-arilo, heteroarilo, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alquilo ramificado o no ramificado, que está sustituido, en caso dado una o varias veces, con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo o con heteroalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo o C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-arilo mono- o polisustituido con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, y siendo R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> iguales o diferentes, y significando hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, en caso dado ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-arilo o heteroarilo.

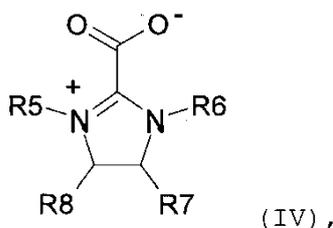
2.- Compuesto de la fórmula IV



10 siendo R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> iguales o diferentes, y significando C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-arilo, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alquilo, en caso dado mono- o polisustituido con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo, y siendo R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> iguales o diferentes, y significando hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, en caso dado ramificado, con la condición de que, si R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son igual a hidrógeno, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> no sean simultáneamente fenilo.

15

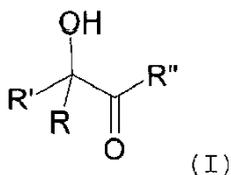
3.- Empleo del compuesto IV



20 siendo R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> iguales o diferentes, y significando C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-arilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-arilo mono- o polisustituido con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alquilo, o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo, en caso dado mono- o polisustituido con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, y siendo R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> iguales o diferentes o diferentes, y significando hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, en caso dado ramificado, con la condición de que, si R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son igual a hidrógeno, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> no sean simultáneamente fenilo, como catalizador para la obtención de  $\alpha$ -hidroxicetonas por medio de adición de aciloína.

25 4.- Empleo del compuesto IV según la reivindicación 3, caracterizado por que el resto C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-arilo mono- o polisustituido por C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo es mesitilo.

5.- Procedimiento para la obtención de  $\alpha$ -hidroxicetonas de la fórmula general I:



mediante reacción de un compuesto carbonílico de la fórmula general  $RR' C=O$  con un compuesto carbonílico de la fórmula general  $HR'' C=O$ , en presencia de un catalizador de las fórmulas III o IV según las reivindicaciones 1-4,

- 5 siendo R y R' iguales o diferentes, y significando H o un resto  $C_1-C_{12}$ -alquilo de cadena lineal o ramificado, y en caso dado substituido, y R'' =  $H_3CSCH_2CH_2$ , t-butilo, n-butilo, sec-butilo, n-propilo, i-propilo, un  $C_6-C_{18}$ -arilo, en caso dado substituido por heteroátomo, heteroarilo,  $C_6-C_{18}$ -arilalquilo o heteroalquilo.

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por que

R es = R' = H y

- 10 R'' es =  $CH_3SCH_2CH_2$ , o por que

R es = H,

R' es =  $CH_3SCH_2CH_2$  y

R'' es = H, o por que

R es = H

- 15 R' es =  $CH_3$  y

R'' es =  $CH_3SCH_2CH_2$ , o por que

R es = H

R' es =  $C_2H_5$  y

R'' es =  $CH_3SCH_2CH_2$ .

- 20 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 5 o 6, caracterizado por que el catalizador se emplea en una concentración de un 0,1-5 % en moles, referido al aldehído, en caso dado empleado en exceso.

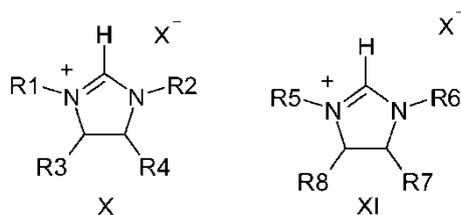
8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado por que la reacción se lleva a cabo a temperaturas de  $-20^\circ C$  a  $100^\circ C$ .

- 25 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por que la reacción se lleva a cabo a temperaturas de  $15^\circ C$  a  $80^\circ C$ .

10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 5 a 9, caracterizado por que la reacción se lleva a cabo bajo una presión parcial de 0,1-20 bar de dióxido de carbono.

11.- Procedimiento para la obtención de catalizadores según las reivindicaciones 1 o 2

caracterizado por que se hace reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula general X u XI



con CO<sub>2</sub> en presencia de una base, siendo X = Cl, Br, I, pCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>, BF<sub>4</sub>, PF<sub>6</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>.

5 12.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado por que se emplean bases cuyos ácidos correspondientes presentan un pKa > 8.

13.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por que se emplean como base carboxilatos alcalinos y alcalinotérreos, alcoholatos alcalinos y alcalinotérreos, o aminas primarias, secundarias o terciarias, o aminas bicíclicas.

10 14.- Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado por que se emplea acetato sódico, terc-butilato potásico o 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

15.- Procedimiento según la reivindicación 11 a 14, caracterizado por que la reacción se lleva a cabo a temperaturas de -20 °C a 100°C.