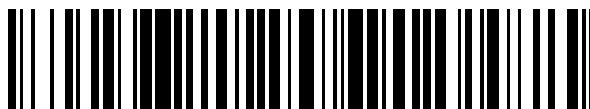


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 881**

51 Int. Cl.:

C07D 255/02 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2011** **PCT/CN2011/001104**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2012** **WO12003712**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2011** **E 11803066 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017** **EP 2590952**

54 Título: **1,2-Bis-(4,7-dimetil-1,4,7-triazaciclonon-1-il)-etano e intermedio del mismo**

30 Prioridad:

06.07.2010 WO PCT/CN2010/001008
06.07.2010 WO PCT/CN2010/001007

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
05.07.2017

73 Titular/es:

CATEXEL LIMITED (100.0%)
TMF Corporate Administration Services Limited,
5th Floor, 6 St. Andrew Street,
London EC4A 3AE, GB

72 Inventor/es:

HAGE, RONALD;
KOEK, JEAN HYPOLITES;
RUSSELL, STEPHEN WILLIAM;
WANG, XIAOHONG;
WOLF, LODEWIJK VAN DER;
ZHANG, JIANRONG y
ZHAO, WEI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 621 881 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

1,2-Bis-(4,7-dimetil-1,4,7-triazaciclono-1-il)-etano e intermedio del mismo

5 **Campo**

La presente invención se refiere a la síntesis de un intermedio útil para la síntesis de 1,2-bis(1,4,7-triazaciclono-1-il)-etano (Me₄-DTNE); y la síntesis de ligandos macrocíclicos de binucleación que pueden usarse para formar complejos que tienen utilidad como y/o catalizadores de blanqueo y oxidación.

10

Antecedentes

Los complejos de manganeso que contienen los ligandos Me₃-TACN (1,4,7-trimetil-1,4,7-triazaciclono-1-il)-etano) y Me₄-DTNE (1,2-bis-(4,7-dimetil-1,4,7-triazaciclono-1-il)-etano) son de interés para diferentes blanqueantes de sustratos celulosicos y otros sustratos.

15

Se han desvelado diferentes métodos para sintetizar 1,4-ditosil-1,4,7-triazaciclono-1-il)-etano (Ts₂-TACN) a partir de 1,4,7-tritosil-1,4,7-triazaciclono-1-il)-etano (Ts₃-TACN) como se describe a continuación.

20

Ts₃-TACN se ha tratado con una mezcla de ácido bromico y ácido acético durante 20 h a 100 °C y se ha calentado posteriormente durante 30 h para producir 1,4,7-triazaciclono-1-il)-etano completamente destosilado (H₃-TACN) en forma de la sal HBr, es decir H₃-TACN.HBr; la reacción posterior con 2 equivalentes de cloruro de tosilo proporcionó Ts₂-TACN con un rendimiento del 60 % como se desvela en Inorg. Chem., 1985, 24, 1230.

25

Ts₃-TACN se ha tratado con una mezcla de ácido bromico, ácido acético y fenol durante 36 h a 90 °C, para formar Ts-TACN monotosilado. La reacción adicional con 1 equivalente de cloruro de tosilo proporcionó Ts₂-TACN con un rendimiento mayor que usando el método 1 - 76 % como se desvela en Inorg. Chem., 1990, 29, 4143.

30

Ts₃-TACN se ha calentado con una mezcla de ácido bromhídrico y ácido acético a reflujo durante 3 h para producir una mezcla de Ts-TACN.HBr (68 %) y Ts₂-TACN.HBr(30 %) como se desvela en Synthetic Communications, 2001, 31(20), 3141.

35

El aislamiento de la sal Ts₂-TACN protonada con bromuro como contraión se ha descrito en Synthetic Communications 31(20), 3141-3144, 2001; y el documento US 2005/112066 A1.

40

La reacción de Ts₂-TACN con 2 equivalentes de ditosil-etilenglicol en DMF para producir 1,2-bis(4,7-ditosil-1,4,7-triazaciclono-1-il)-etano (Ts₄-DTNE) se desvela también en Inorg. Chem. 1985, 24, 1230; Inorg. Chem. 1996, 35, 1974-1979; Inorg. Chem. 1998, 37(5), 3705-3713; Inorg. Chem. 2005, 44 (2), 401-409; y J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1994, 457-464.

45

Ts₄-DTNE se ha obtenido también usando O,O',N,N'-tetratosil-N,N'-bis(2-hidroxi-etil)etilendiamina y etilendiamina (Synthesis 2001, 2381-2383; Inorg. Chem. 2007, 46(1), 238-250; Green Chem. 2007, 9, 996-1007).

50

La síntesis de 1,2-bis(1,4,7-triazaciclono-1-il)-etano (DTNE) a partir de metino-1,4,7-triazaciclono-1-il)-etano y dibromoetano o diyodoetano se ha desvelado en J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1987, 886; J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 13104-13120; Inorg. Chem. 1993, 32, 4300-4305; Inorg. Chem. 1997, 36, 3125-3132; Chem. Lett. 2000, 416-417; J. Chem. Soc., Dalton Trans., 2000, 3034-3040.

55

La síntesis de Me₄-DTNE a partir de DTNE usando formaldehído y ácido fórmico puede encontrarse en J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 13104-13120; Inorg. Chem. 1993, 32(20), 4300-4305; Chem. Lett., 2000, 416-7.

60

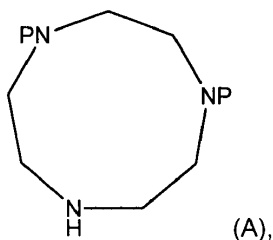
Usando los métodos conocidos, puede obtenerse el ligando de triazaciclono-1-il)-etano de binucleación con un rendimiento razonable. Sin embargo, dado que el nivel de pureza es insuficiente para obtener el complejo de manganeso dinuclear ([Mn^{IV}Mn^{III}(μ-O)₂(μ-OAc)(Me₄-DTNE)]²⁺) con un alto rendimiento, es necesaria una etapa de purificación adicional, tal como destilación al vacío. Aunque esto proporciona entonces un material de alta pureza, la pérdida de rendimiento es bastante sustancial. Por lo tanto, aún existe la necesidad de poder sintetizar complejos de manganeso usando Me₄-DTNE que se haya obtenido en un procedimiento sintético más sencillo, preferiblemente sin necesidad de destilar Me₄-DTNE antes de la complejación.

60 **Sumario**

65

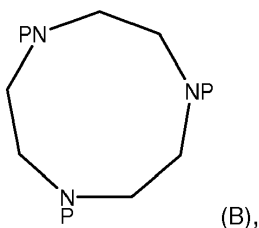
Se ha encontrado que la destosilación parcial de Ts₃-TACN en un proceso en un paso conduce a la formación de Ts₂-TACN en forma de su sal protonada. Esto es una mejora con respecto al proceso en dos pasos de destosilación completa de Ts₃-TACN seguido de la ditosilación del aducto de TACN. Además, puede usarse menos cloruro de tosilo para preparar Ts₂-TACN y se obtienen menos residuos de tosilo en comparación con la ruta anterior.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un método para producir un compuesto de fórmula (A):



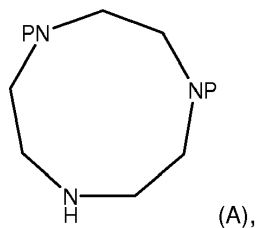
5 comprendiendo el método la siguiente etapa:

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



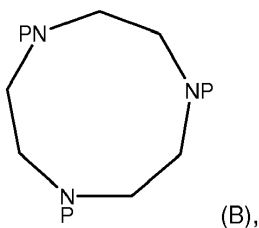
10 en un medio ácido que comprende ácido sulfúrico, estando la relación molar de B con respecto a ácido sulfúrico en el intervalo de 1:0,5 a 1:10, más preferiblemente de 1:0,5 a 1:5, incluso más preferiblemente de 1:1 a 1:4, en el que P es un grupo protector de arilsulfonato, y el compuesto de fórmula (A) se aísla como una sal protonada en forma amorfa o cristalina.

15 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un método para producir un compuesto de fórmula (A):



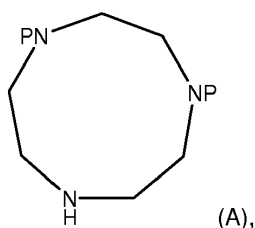
20 comprendiendo el método la siguiente etapa:

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

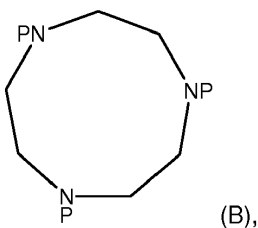


25 en un medio ácido que comprende ácido sulfúrico, en el que P es un grupo protector de arilsulfonato, en el que el medio ácido se trata cuando la conversión de B en A tiene un rendimiento de al menos el 50 % en moles del compuesto (A).

30 En un tercer aspecto, la invención proporciona un método para producir un compuesto de fórmula (A):



comprendiendo el método hacer reaccionar un compuesto de fórmula (B):

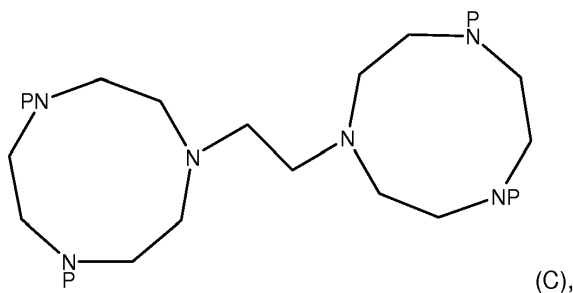


en un medio ácido que comprende un anhídrido de ácido, en el que P es un grupo protector de arilsulfonato.

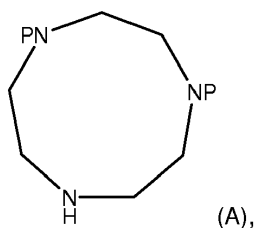
Como se desvela en los antecedentes de la invención, el Ts₂-TACN puede usarse para formar Ts₄-DTNE que puede destosilarse, y aminas secundarias del producto metiladas de una manera similar descrita en el documento US 5.284.944 para Ts₃-TACN. De manera similar, lo mismo se aplica a los arilsulfonatos como una clase de grupos protectores. Dichas reacciones se refieren a aspectos adicionales de la invención.

La reacción de 1,4-di(arilsulfonato)-1,4,7-triazaciclonano ((ArSO₂)₂-TACN) con dihaloetano en un disolvente, opcionalmente, en presencia de agua, y una base, produce 1,2-bis-(4,7-diarilsulfonato-1,4,7-triazaciclonon-1-il)-etano con un alto rendimiento. La eliminación de los grupos protectores de arilsulfonato y después la reacción adicional con formaldehído y ácido fórmico en una reacción en un paso produce Me₄-DTNE. Sorprendentemente, cuando se emplea acetonitrilo/agua como disolvente en la etapa para formar Ts₄-DTNE, el nivel de pureza de Me₄-DTNE es lo suficientemente alto para permitir la complejación para formar el complejo de manganeso, ([Mn^{IV}Mn^{III}(μ-O)₂(μ-OAc)(Me₄-DTNE)]²⁺), sin la necesidad de destilar el ligando Me₄-DTNE antes de la etapa de complejación.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un método para producir un compuesto de fórmula (C):



que comprende producir un compuesto de fórmula (A):



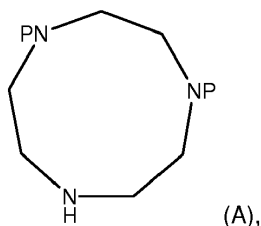
mediante un método de uno de los primer a tercer aspectos de la invención, y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (A) con un elemento puente de la forma ZCH₂CH₂Z, en el que P es un grupo protector de arilsulfonato y Z es un halógeno seleccionado de entre: Cl; Br; e I.

En química, la síntesis/reacción en un paso es una estrategia para mejorar la eficacia de una reacción química por la que un reactante se somete a sucesivas reacciones químicas en un único reactor. Esto es muy deseado por los

químicos ya que evitar un largo proceso de separación y purificación del compuesto químico intermedio ahorraría tiempo y recursos al tiempo que aumentaría el rendimiento químico.

Por consiguiente, el método del cuarto aspecto puede comprender, opcionalmente en un método en un paso, desproteger un compuesto de fórmula (C) con un medio ácido para formar 1,2-bis(1,4,7-triazaciclonon-1-il)-etano y posteriormente añadir formaldehído y ácido fórmico al medio de reacción para producir así 1,2-bis-(4,7-dimetil-1,4,7-triazaciclonon-1-il)-etano.

En un quinto aspecto, la invención proporciona una sal protonada de fórmula (A), que tiene un contraión HX, siendo la protonada en forma amorfa o cristalina:

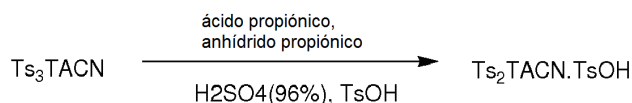


en la que P es un tosilato o sulfonato de benceno y HX se selecciona de entre: ácido toluenosulfónico y ácido benzenosulfónico.

Descripción detallada

El material de partida 1,4,7-tri(arilsulfonato)-1,4,7-triazaciclonano ((ArSO₂)₃-TACN) se hace reaccionar en ácido para producir ((ArSO₂)₂-TACN).

A continuación se describe un esquema sintético preferido para obtener un (ArSO₂)₂-TACN (Ts₂-TACN).



El intervalo de temperatura preferido para la monodesarilsulfonación del triarilsulfonato es de 100 a 160 °C, siendo mucho más preferido 130 y 150 °C.

El tiempo preferido para el método es de 1 h a 24 h, siendo el tiempo más preferido de 2 a 6 h.

Preferiblemente, el método se realiza como una reacción en un paso.

El ácido preferido para monodesarilsulfonación del tri arilsulfonato es ácido sulfúrico. Otros ácidos, tales como resinas de ácido metanosulfónico y ácido sulfónico, pueden actuar para proporcionar la monodestosilación. Preferiblemente, el medio ácido no contiene ningún haluro de hidrógeno y, a este respecto, el medio ácido tiene preferiblemente menos del 1 % en moles de haluros de hidrógeno con respecto a B. Se ha encontrado sorprendentemente que el uso de dichos medios ácidos proporciona ventajas en relación al uso de haluros de hidrógeno. En particular, mientras que se ha informado del uso de una mezcla de ácido acético y ácido bromhídrico para proporcionar una mezcla de TACN mono- y ditosilado (predominantemente monotosilado) de Ts₃-TACN (Synthetic Communications, 2001, 31(20), 3141), la presente invención ventajosamente, y sorprendentemente, permite proporcionar una proporción significativamente mayor del producto ditosilado (monodestosilado) deseado.

Además están presentes preferiblemente anhídridos auxiliares, tales como ácido acético anhídrido o ácido propiónico anhídrido, cuando está presente un exceso de agua en la mezcla de reacción. La cantidad de anhídrido de ácido requerida para facilitar la reacción depende de la cantidad de agua inicialmente presente en la reacción.

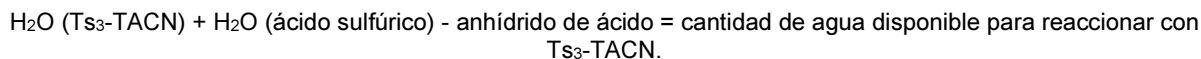
El uso de un anhídrido auxiliar en un método para producir un compuesto de fórmula (A) como se ha definido anteriormente en el presente documento representa el tercer aspecto de la presente invención. El medio ácido puede ser como se describe en el presente documento, y el compuesto de fórmula (A) se aísla normalmente como una sal protonada, tal como una sal del ácido arilsulfónico (por ejemplo, la sal del ácido toluenosulfónico o del ácido benzenosulfónico), por ejemplo, en forma amorfa o cristalina.

El anhídrido de ácido sirve para mantener la relación molar de (ArSO₂)₃-TACN:agua a un nivel que facilite la relación ideal para la reacción, concretamente 1:1.

La cantidad óptima de anhídrido de ácido a añadir a la mezcla de reacción depende de la cantidad de (ArSO₂)₃-

TACN y la cantidad de agua en el sistema (que se origina a partir del agua presente ($(\text{ArSO}_2)_3\text{-TACN}$ y el ácido sulfúrico añadido). Si la cantidad molar de agua presente en $(\text{ArSO}_2)_3\text{-TACN}$ y ácido sulfúrico es mucho mayor que la cantidad molar de $(\text{ArSO}_2)_3\text{-TACN}$, la reacción puede volverse menos eficiente, es decir, se formará más mono(arilsulfonato)TACN o $\text{H}_3\text{-TACN}$. Ha de apreciarse que un mol de anhídrido de ácido reaccionará con un mol de agua para formar dos moles de ácido.

Por lo tanto, existe la siguiente relación (en una base molar en su totalidad):



Por lo tanto:



que es equivalente a:



Permitiendo las variables en condiciones de proceso, esta relación debe ser variable entre 0,1 y 10, más preferiblemente entre 0,3 y 5, y mucho más preferiblemente entre 0,8 y 2.

Se prefiere que un grupo tosilo se use como un grupo protector para las aminas secundarias del resto TACN. El grupo tosilo (abreviado como Ts o Tos) es $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$. Este grupo se obtiene usualmente a partir del compuesto cloruro de 4-toluenosulfonilo, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$, que forma ésteres y amidas de ácido toluenosulfónico. La orientación para ilustrada (p-toluenosulfonilo) es más común, y por convención, tosilo se refiere al grupo p-toluenosulfonilo. Tosilato se refiere al anión de ácido p-toluenosulfónico ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$). Aunque el grupo tosilo es el grupo protector preferido, otros grupos arilsulfonilo (ArSO_2) funcionarán para proporcionar las ventajas de la presente invención. Preferiblemente, el arilsulfonilo empleado es un bencenosulfonato. El experto en la técnica entenderá que, cuando los compuestos de fórmula (A) se preparan a partir de compuestos de fórmula (B) y se aíslan como una sal protonada, la sal protonada será normalmente del mismo ácido arilsulfónico (por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico) del cual el grupo protector P en los compuestos de las fórmulas (A) y (B) es el arilsulfonato.

En comparación con los procedimientos conocidos para elaborar $\text{Ts}_2\text{-TACN}$, como se describe en los antecedentes de la invención, se necesitará una etapa menos para obtener este material con un alto rendimiento y pureza. Además, son necesarios menos materiales de partida de cloruro de tosilo (arilsulfonato) para formar $(\text{ArSO}_2)_2\text{-TACN}$ (3 en lugar de 5 equivalentes molares) y como consecuencia, también se generarán menos residuos de tosilato (arilsulfonato).

Puede obtenerse y aislarse $(\text{ArSO}_2)_2\text{-TACN}$ como una sal protonada (HX) en la que HX se selecciona de entre: ácido toluenosulfónico; ácido bencenosulfónico; ácido sulfúrico; ácido acético; ácido fórmico; y, ácido propiónico, mucho más preferiblemente de entre ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido sulfúrico. Un experto en la técnica apreciará que algunos ácidos soportarán más de un $(\text{ArSO}_2)_2\text{-TACN}$ protonado, por ejemplo, ácido sulfúrico. Como alternativa, el ácido sulfúrico puede soportar un $(\text{ArSO}_2)_2\text{-TACN}$ protonado, como el contraión HSO_4^- . De acuerdo con particular realizaciones particulares del quinto y otros aspectos de la invención, la sal protonada del $(\text{ArSO}_2)_2\text{-TACN}$ es $\text{Ts}_2\text{-TACN.TsOH}$ (en el que TsOH es ácido toluenosulfónico), o la sal del ácido bencenosulfónico de 1,4-di(bencenosulfonato)-1,4,7-triazaciclonano.

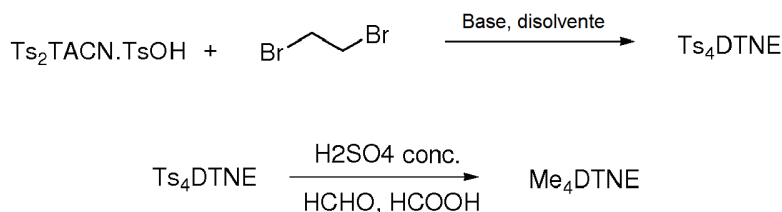
A partir de la divulgación será evidente que las condiciones y algunos reactivos pueden variarse para proporcionar el $(\text{ArSO}_2)_2\text{-TACN}$ deseado. Con esto en mente, un experto en la técnica puede controlar el avance de la reacción, por ejemplo, por cromatografía de capa fina, y determinar la extensión a la que $(\text{ArSO}_2)_2\text{-TACN}$. Cuando la conversión de B ($(\text{ArSO}_2)_3\text{-TACN}$) en A ($(\text{ArSO}_2)_2\text{-TACN}$) tiene un rendimiento de al menos el 50 % en moles del compuesto (A), la reacción se trata, preferiblemente, la reacción se trata cuando la conversión de B en A tiene un rendimiento de al menos el 50 % en moles del compuesto (A).

El término tratar se conoce en la técnica. En química, tratar se refiere a la serie de manipulaciones requeridas para aislar y purificar el producto o productos de una reacción química. Normalmente, estas manipulaciones incluyen:

- interrumpir una reacción para desactivar cualquier reactivo sin reaccionar
- cambiar el pH para impedir una reacción adicional
- enfriar la mezcla de reacción o añadir un antidisolvente para inducir la precipitación, y recoger o eliminar los sólidos por filtración, decantación o centrifugación
- eliminación de los disolventes por evaporación
- separar la mezcla de reacción en capas orgánicas y acuosas por extracción líquido-líquido
- purificación por cromatografía, destilación o recristalización.

También se proporciona un método para obtener Me₄-DTNE.

A continuación se describe un esquema sintético preferido para obtener Me₄-DTNE.



El (ArSO₂)₂-TACN (por ejemplo, Ts₂-TACN) en realizaciones particulares de esta invención se prepara de acuerdo con el primer o segundo aspectos de la invención y/o es una sal protonada de acuerdo con el quinto aspecto de la invención, por ejemplo Ts₂-TACN.TsOH. El análisis de la invención en el presente documento, se enfoca principalmente en realizaciones de la presente invención para obtener Me₄-DTNE usando Ts₂-TACN.TsOH.

(ArSO₂)₂-TACN reacciona con 1,2-dihaloetano en un disolvente y una base, en el que el nivel de agua en el disolvente se encuentra entre el 0 y el 90 %. El 1,2-dihaloetano se selecciona preferiblemente de entre 1,2-dibromoetano, 1,2-diodoetano y 1,2-dicloroetano, siendo mucho más preferido 1,2-dibromoetano. Pueden emplearse diferentes disolventes, tales como acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), xileno, tolueno, dioxano, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol, 1-propanol, y 2-propanol. El disolvente puede contener más cantidad de agua. El contenido de agua del disolvente puede ser de entre el 0 y el 90 %.

La base usada para el acoplamiento de (ArSO₂)₂-TACN con dihaloetano no debe ser demasiado fuerte; la base usada para la reacción de acoplamiento es preferiblemente carbonato sódico.

Se prefiere que un grupo tosilo se use como un grupo protector para las aminas secundarias del resto TACN.

Los disolventes preferidos son acetonitrilo, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol, y dimetilformamida (DMF). Estos disolventes se usan preferiblemente con más cantidad de agua, preferiblemente entre el 10 y el 90 %. Más preferiblemente, se usa acetonitrilo/H₂O, ya que el 1,2-bis(4,7-arilsulfonato-1,4,7-triazaciclonon-1-il)-etano obtenido es de mayor pureza que usando otros disolventes. Esto permite la formación del ligando Me₄-DTNE de mayor pureza y, por lo tanto, no es necesario destilar el ligando antes su uso para la etapa de complejación con manganeso.

Los grupos protectores de 1,2-bis(4,7-arilsulfonato-1,4,7-triazaciclonon-1-il)-etano se eliminan por tratamiento con un ácido para producir DTNE. El ácido preferido usado para la desprotección es ácido sulfúrico concentrado. Después de la desprotección, la solución que contiene el ligando desprotegido se neutraliza a pH de 5 a 9, preferiblemente pH de 6 a 8.

El DTNE se metila preferiblemente por reacción con formaldehído y reducción posterior. A este respecto, la reacción con formaldehído y ácido fórmico (metilación de Eschweiler-Clarke) son los reactivos preferidos para realizar la metilación. Esta etapa de aminación reductora no producirá sales de amonio cuaternario, sino que en su lugar, se detendrá en la fase de amina terciaria. Por el motivo que se ha mencionado anteriormente, se prefiere la metilación de Eschweiler-Clarke con respecto a otros procedimientos de metilación.

Aunque se prefiere la etapa de metilación de Eschweiler-Clarke, pueden usarse otras reacciones de metilación. La metilación de aminas secundarias se conoce bien en la técnica. Algunos ejemplos de referencias son Ber. 1905, 38, 880; J. Am. Chem. Soc., 1933, 55, 4571; J. Org. Chem. 1972, 37(10), 1673-1674; J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1994, (1), 1-2; Synth. Commun., 2002, 32(3), 457-465; Synth. Commun., 1989, 19(20), 3561-3571; Synth. Commun., 2006, 36(23), 3609-3615; documento EP0553954A2; documento US5105013; J. of the Indian Chemical Society 1967, 44(5), 430-435; J. of the Indian Chemical Society 1970, 8(8), 725-727.

Se puede emplear metilación reductora aplicando en general formaldehído y un agente reductor, como cianoborohidruro, ácido fórmico, hidrógeno molecular y un catalizador (níquel, paladio sobre carbón, etc.). También metilación directa con metil-X (X = Cl, Br, I).

Las conversiones catalíticas para preparar aminas terciarias a partir de aminas secundarias y primarias usando gas hidrógeno y formaldehído se pueden encontrar, por ejemplo, en el documento US 4.757.144.

Una vez completada la reacción de metilación, aumentando el pH a preferiblemente más de 12, más preferiblemente más de 13, el ligando MMe₄-DTNE puede extraerse usando un hidrocarburo C5-C8 como disolvente. El C5-C8 se selecciona preferiblemente de entre pentano, hexano, heptano, octano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, tolueno, xileno y combinaciones de los mismos. Los disolventes mucho más preferidos son hexano o heptano. Cuando no se usa acetonitrilo para sintetizar 1,2-bis-(4,7-arilsulfonato-1,4,7-triazaciclonon-1-il)-etano, el

ligando obtenido se destila al vacío mejor antes de la complejación adicional con sales de manganeso. Como alternativa, el ligando puede purificarse por precipitación como la sal HCl, después de lo cual el ligando Me₄-DTNE libre se obtuvo mediante la adición de una solución concentrada de NaOH, como se ilustra en J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 13104-13120.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención más completamente, en la que las cantidades y relaciones según se dan en el presente documento se aplican al inicio del método y cambiarán durante la reacción; y el Ts₂-TACNTsOH usado en los Ejemplos 2, 3a y 3b, 5a-5c y 7-10 se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1.

10 EXPERIMENTAL

1 Preparación de Ts₂-TACN·TsOH

Ts₃-TACN se sintetizó como se desvela en el documento WO9400439. Ts₃-TACN (128,3 g, 96,6 % que contenía un 3,4 % de agua, 209,5 mmol de Ts₃-TACN, H₂O 242 mmol) y ácido propiónico (113 ml) se pusieron en un matraz de tres bocas de 500 ml con un termómetro y un condensador. Mientras se agitaba magnéticamente y se calentaba (baño 160-170 °C), la mayor parte del Ts₃-TACN se disolvió. Después, se añadieron anhídrido propiónico (12 g, 92 mmol) y ácido sulfúrico (29,5 ml, 96 %, 530 mmol, que contenía H₂O 120 mmol). (Precaución: en el periodo inicial de la adición de H₂SO₄, se produjo violentamente una reacción exotérmica). La agitación continuó (mezcla de reacción = 142-143 °C) hasta que el análisis por TLC mostró que la conversión se había completado (aproximadamente 3 h). Después de un enfriamiento parcial, el contenido caliente (70-80 °C) del matraz se vertió en 1,5 l de hielo-agua mientras se agitaba vigorosamente. El producto se dejó a temperatura ambiente durante una noche, después se filtró sobre una frita grande (φ 10 cm) y se lavó con agua (6 x 300 ml) hasta un pH = 7, el sólido de color blanco obtenido se secó al vacío a 60 °C con P₂O₅ hasta que el peso fue constante (al menos 2 días). Rendimiento de Ts₂-TACN·TsOH: 93 g (74 %) con pureza: 91,5 %. El filtrado se neutralizó con NaOH acuoso a pH 14, apareció un sólido de color blanco que se demostró que era Ts₂-TACN, se filtró, se lavó con agua, se secó al vacío a un peso constante. Puede obtenerse un producto al 4 % más con un 90 % de pureza. El rendimiento total es de aproximadamente el 78 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,36 (s, [ArCH₃ (TsOH), 3H]), 2,44 (s, (ArCH₃ (N-Ts), 6H), 3,41 (s a, [N-CH₂, 4H]), 3,54 (s a, [N-CH₂, 4H]), 3,75 (s a, [N-CH₂, 4H]), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, [ArH, 2H]), 7,32 (d, J = 7,4 Hz, [ArH, 4H]), 7,66 (d, J = 7,4 Hz, [ArH, 4H]), 7,90 (d, J = 7,4 Hz, [ArH, 2H]). ESI-MS (ES⁺): m/z 438 (Ts₂-TACN + H)⁺

35 2 Preparación de Ts₄-DTNE usando acetonitrilo como disolvente aprótico (Ts₄-DTNE = 1,2-bis(4,7-ditosil-1,4,7-triazaciclonon-1-il)-etano)

La mezcla de la sal tosiloato protonada de 1,4-ditosil-1,4,7-triazaciclonona (Ts₂-TACN·TsOH -3,0 g, 5 mmol) y Na₂CO₃ (2,12 g, 20 mmol) en 20 ml de acetonitrilo se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 min. Después, se añadió 1,2-dibromoetano (0,43 ml, 5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche (el análisis por TLC mostró la finalización de la reacción, CH₂Cl₂/metanol (97:3)). Después, el disolvente se evaporó y al residuo se le añadieron 50 ml de agua y la mezcla resultante se filtró. El sólido se lavó con agua (4 x 50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto de 1,84 g (84 %) con un 84 % de pureza. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃):

1,42 (s, [ArCH₃, 12H]), 2,73 (s, [puente N-CH₂, 4H]), 2,93 (s, 8H), 3,19 (s, 8H), 3,46 (s, 8H), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 8H), 7,65 (d, J = 7,4 Hz, 8H). ESI-MS (ES⁺): m/z 901 (M + H)⁺

3a Preparación de Ts₄-DTNE en acetonitrilo/agua

La mezcla de Ts₂-TACNTsOH (3,0 g, 5 mmol) en 25 ml de acetonitrilo y Na₂CO₃ (2,12 g, 20 mmol) en 10 ml de agua se agitó a 100 °C durante 5 min. Después, se añadió 1,2-dibromoetano (0,43 ml, 5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche (el análisis por TLC mostró la finalización de la reacción, CH₂Cl₂/metanol (97:3)). Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 50 ml de agua y se filtró. El sólido se lavó con agua (4 x 50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto de 1,6 g (72 %) con un 93,3 % de pureza.

3b Preparación de Ts₄-DTNE en acetonitrilo/agua (a mayor escala)

La mezcla de Ts₂-TACN·TsOH (60 g, 100 mmol) en 500 ml de acetonitrilo y Na₂CO₃ (42,5 g, 400 mmol) en 200 ml de agua se agitó a 100 °C durante 5 min. Después, se añadió 1,2-dibromoetano (8,75 ml, 100 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche (el análisis por TLC mostró la finalización de la reacción, CH₂Cl₂/metanol (97:3)). Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en aprox. 1000 ml de agua y se filtró. El sólido se lavó con agua (4 x 1000 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto de 33 g (74,6 %) con un 93,3 % de pureza.

4a Preparación de Me₄-DTNE usando Ts₄-DTNE preparado en acetonitrilo/H₂O

El Ts₄-DTNE (93,3 % de pureza) (25 g, 26 mmol) y ácido sulfúrico al 96 % (59,2 ml, compuesto por 56,8 ml de H₂SO₄ concentrado (98 %) más 2,4 ml de agua) se agitaron a 110 °C (baño de aceite) en un matraz de 3 bocas de 1 l durante una noche. Los reactantes se enfriaron a 50 °C, después se añadieron gota a gota agua (71 ml) y una solución de NaOH (108 g de NaOH en 200 ml de agua) en un baño de hielo con agitación hasta un pH = 6~7, después se añadieron sucesivamente formaldehído (25,3 g (37 %)) y ácido fórmico (99 %) (28,7 g) con agitación, la mezcla se agitó a 90~100 °C (baño de aceite a 110 °C) durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente, el contenido se hizo fuertemente alcalino añadiendo NaOH (32 g en 60 ml de agua) hasta un pH de 14 mientras se mantuvo la temperatura a 30 °C, la suspensión de color pardo se agitó eficientemente con hexano (200 ml) y después se filtró sobre celite. Después de separar la fase, la torta de filtro se lavó con hexano (4 x 200 ml) que se usó posteriormente para extraer el producto acuoso, después el producto acuoso se extrajo con hexano (4 x 500 ml), la capa de hexano combinada se evaporó para obtener el producto en bruto de 7,4 g (84 %) en forma de un aceite de color amarillo con una pureza del 85 %. Se obtuvieron resultados similares cuando se usó heptano como el disolvente de extracción.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,3 (s, 12H, -CH₃), 2,6 (m, 28H, -N-CH₂). ESI-MS (ES⁺): m/z 341 (M + H)⁺.

4b Preparación de Me₄-DTNE usando Ts₄-DTNE preparado en acetonitrilo/H₂O

El Ts₄-DTNE obtenido en la etapa 2 (93,3 % de pureza) (21,5 g, 22,4 mmol) y ácido sulfúrico al 96 % (54,7 ml, compuesto por 52,5 ml de H₂SO₄ concentrado (98 %) más 2,2 ml de agua) se agitaron a 110 °C (baño de aceite) en un matraz de 3 bocas de 1 l durante una noche. Los reactantes se enfriaron a 50 °C, después se añadieron gota a gota agua (59 ml) y una solución de NaOH (90 g de NaOH en 150 ml de agua) en un baño de hielo con agitación hasta un pH = 6~7, después se añadieron sucesivamente formaldehído (27 ml (37 %)) y ácido fórmico (99 %) (20 ml) con agitación, la mezcla se agitó a 90~100 °C (baño de aceite a 110 °C) durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 59 ml de agua y el contenido se hizo fuertemente alcalino añadiendo NaOH (27 g en 50 ml de agua) hasta un pH de 14 mientras se mantuvo la temperatura a 30 °C, la suspensión de color pardo se agitó eficientemente con hexano (200 ml) y después se filtró sobre celite. Después de separar la fase, la torta de filtro se lavó con hexano (4 x 200 ml) que se usó posteriormente para extraer la capa acuosa (4 x 400 ml), la capa de hexano combinada se evaporó para obtener el producto en bruto 6,7 g (88,4 %) en forma de un aceite de color amarillo con una pureza del 84 % y Me₃-TACN al 5,2 % y el 10,8 % de impurezas desconocidas incluidas.

5a Preparación de Ts₄-DTNE en butanol/agua

La mezcla de Ts₂-TACN·TsOH (3,0 g, 5 mmol) y Na₂CO₃ (2,12 g, 20 mmol) en 10 ml de agua y 1,7 ml de butanol se agitó a 115 °C durante 5 min. Después, se añadió 1,2-dibromoetano (0,43 ml, 5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h (el análisis por TLC mostró la finalización de la reacción, CH₂Cl₂/metanol (97:3)). Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 50 ml de agua y se filtró. El sólido se lavó con agua (4 x 50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto de 2,06 g (94 %) con un 75 % de pureza.

5b Preparación de Ts₄-DTNE en butanol/agua

La mezcla de Ts₂-TACNTsOH (157,5 g, 262,5 mmol) y Na₂CO₃ (106 g, 1 mol) en 360 ml de agua y 61 ml de butanol se agitó a 115 °C durante 5 min. Después, se añadió 1,2-dibromoetano (20,8 ml, 242 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h (el análisis por TLC mostró la finalización de la reacción, CH₂Cl₂/metanol (97:3)). Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 1500 ml de agua y se filtró. El sólido se lavó con agua (4 x 1500 ml) a pH 7 y se secó al vacío para proporcionar el producto de 115,9 g (98 %) con un 75,6 % de pureza.

5c Preparación de Ts₄-DTNE en butanol/agua

Se siguió un procedimiento similar al Experimento 5a para elaborar otro lote de Ts₄-DTNE haciendo reaccionar Ts₂-TACN·TsOH (91,5 g) en butanol/agua para proporcionar 68,7 g (100 %) de Ts₄-DTNE con una pureza del 77 %.

6a Preparación de Me₄-DTNE usando Ts₄-DTNE preparado en butanol/agua.

El Ts₄-DTNE (52 g (77 % de pureza), 44,5 mmol) y ácido sulfúrico al 96 % (130,6 ml, compuesto por 125,6 ml de H₂SO₄ concentrado (98 %) más 5 ml de agua) se agitaron a 110 °C (baño) en un matraz de 3 bocas de 1 l hasta que el análisis por TLC mostró que la destosilación se había completado (aproximadamente 22 h). Los reactantes se enfriaron a 50 °C, después se añadieron gota a gota agua (121 ml) y una solución de NaOH (4,63 mol, 185 g de NaOH en 230 ml de agua) en un baño de hielo con agitación hasta un pH = 6~7, después se añadieron sucesivamente formaldehído (0,693 mol, 56,6 g (37 %)) y ácido fórmico (1,626 mol, 64 g) con agitación, la mezcla se agitó a 90 °C (baño de aceite a 110 °C) durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente, el contenido se hizo fuertemente alcalino añadiendo NaOH (56 g en 68 ml de agua) mientras se mantuvo la temperatura a 30 °C, la suspensión de color pardo se agitó eficientemente con hexano (300 ml) y después se filtró sobre celite. Después de separar la fase, la torta de filtro se lavó con hexano (6 x 200 ml) que se usó posteriormente para extraer la

solución acuosa, después la solución acuosa se extrajo con hexano (4 x 500 ml), el hexano combinado se evaporó para obtener el producto en bruto de 13,53 g en forma de un aceite de color amarillo que se destiló de nuevo a presión reducida para proporcionar el producto de 8,3 g (55 %) a 136~138 °C/1 mbar en forma de un líquido amarillo pálido con una pureza del 93 %.

5

6b Preparación de Me₄-DTNE no destilado usando Ts₄-DTNE preparado en butanol/agua.

El Ts₄-DTNE obtenido en la etapa 5b (60 g (75,6 % de pureza), 51,2 mmol) y ácido sulfúrico al 96 % (143,5 ml, compuesto por 138 ml de H₂SO₄ concentrado (98 %) más 5,5 ml de agua) se agitaron a 110 °C (baño) en un matraz de 3 bocas de 1 l hasta que el análisis por TLC mostró que la destosilación se había completado (aproximadamente 22 h). Los reactantes se enfriaron a 50 °C, después se añadieron gota a gota agua (120 ml) y una solución de NaOH (198 g de NaOH en 300 ml de agua) en un baño de hielo con agitación hasta un pH = 6~7, después se añadieron sucesivamente formaldehído (74 ml (37 %)) y ácido fórmico (56 ml) con agitación, la mezcla se agitó a 90 °C (baño de aceite a 110 °C) durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente, el contenido se hizo fuertemente alcalino añadiendo NaOH (61,5 g en 78 ml de agua) mientras se mantuvo la temperatura a 30 °C, la suspensión de color pardo se agitó eficientemente con hexano (300 ml) y después se filtró sobre celite. Después de separar la fase, la torta de filtro se lavó con hexano (6 x 200 ml) que se usó posteriormente para extraer la solución acuosa (4 x 500 ml), el hexano combinado se evaporó y el residuo se secó al vacío para proporcionar el producto en bruto de 8,2 g (48 %) en forma de un aceite de color amarillo con una pureza del 70,5 %. El producto contiene Me₃-TACN al 22,5 %.

20

6c Preparación de Me₄-DTNE destilado usando Ts₄-DTNE preparado en butanol/agua.

El Ts₄-DTNE obtenido en la etapa 5c (54 g (77 % de pureza), 46,2 mmol) y ácido sulfúrico al 96 % (132 ml, compuesto por 127 ml de H₂SO₄ concentrado (98 %) más 5 ml de agua) se agitaron a 110 °C (baño) en un matraz de 3 bocas de 1 l hasta que el análisis por TLC mostró que la destosilación se había completado (aproximadamente 22 h). Los reactantes se enfriaron a 50 °C, después se añadieron gota a gota agua (121 ml) y una solución de NaOH (4,63 mol, 185 g de NaOH en 230 ml de agua) en un baño de hielo con agitación hasta un pH = 6~7, después se añadieron sucesivamente formaldehído (69 mU al 37 %) y ácido fórmico (52 ml) con agitación, la mezcla se agitó a 90 °C (baño de aceite a 110 °C) durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente, el contenido se hizo fuertemente alcalino añadiendo NaOH (55,5 g en 70 ml de agua) mientras se mantuvo la temperatura a 30 °C, la suspensión de color pardo se agitó eficientemente con hexano (300 ml) y después se filtró sobre celite. Después de separar la fase, la torta de filtro se lavó con hexano (6 x 200 ml) que se usó posteriormente para extraer la solución acuosa, después la solución acuosa se extrajo con hexano (3 x 500 ml), el hexano combinado se evaporó para obtener el producto en bruto de 16 g en forma de un aceite de color amarillo que se destiló de nuevo a presión reducida para proporcionar el producto de 9,31 g (59,4 %) a 140~142 °C/1 mbar en forma de un líquido amarillo pálido con una pureza del 89,3 %. El producto contiene Me₃-TACN al 1,3 %.

25

30

35

7 Preparación de Ts₄-DTNE en DMF

40

La mezcla de Ts₂-TACN·TsOH (3,0 g, 5 mmol) y Na₂CO₃ (2,12 g, 20 mmol) en 12 ml de DMF se agitó a 110 °C durante 5 min. Después, se añadió 1,2-dibromoetano (0,43 ml, 5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h (el análisis por TLC mostró la finalización de la reacción, CH₂Cl₂/metanol (97:3)). Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 200 ml de agua y se filtró. El sólido se lavó con agua (4 x 50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto de 1,8 g (82 %) con un 66 % de pureza.

45

8 Preparación de Ts₄-DTNE en DMF/H₂O

La mezcla de Ts₂-TACN·TsOH (3,0 g, 5 mmol) en 24 ml de DMF y Na₂CO₃ (2,12 g, 20 mmol) en 10 ml de agua se agitó a 110 °C durante 5 min. Después, se añadió 1,2-dibromoetano (0,43 ml, 5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h (el análisis por TLC mostró la finalización de la reacción, CH₂Cl₂/metanol (97:3)). Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 200 ml de agua y se filtró. El sólido se lavó con agua (4 x 50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto de 1,76 g (80 %) con un 42 % de pureza.

50

9 Preparación de Ts₄-DTNE en tolueno

55

La mezcla de Ts₂-TACN·TsOH (3,0 g, 5 mmol) y Na₂CO₃ (2,12 g, 20 mmol) en 20 ml de tolueno se agitó a 125 °C durante 5 min. Después, se añadió 1,2-dibromoetano (0,43 ml, 5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 h (el análisis por TLC mostró la finalización de la reacción, CH₂Cl₂/metanol (97:3)). Después, el disolvente se evaporó y al residuo se le añadieron 50 ml de agua y la mezcla resultante se filtró. El sólido se lavó con agua (4 x 50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto, 1,9 g (83 %) con un 56 % de pureza.

60

10 Preparación de Ts₄-DTNE en acetona

La mezcla de Ts₂-TACN·TsOH (3,0 g, 5 mmol) y Na₂CO₃ (2,12 g, 20 mmol) en 20 ml de acetona se agitó a 85 °C durante 5 min. Después, se añadió 1,2-dibromoetano (0,43 ml, 5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo

65

durante 3 h (el análisis por TLC mostró la finalización de la reacción, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol}$ (97:3)). Después, el disolvente se evaporó y al residuo se le añadieron 50 ml de agua y la mezcla resultante se filtró. El sólido se lavó con agua (4 x 50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto de 1,95 g (89 %) con un 66 % de pureza.

5 11. Procedimiento general para la preparación de $[\text{Mn}_2(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{Me}_4\text{-DTNE})]\text{Cl}_2$

En una atmósfera de N_2 , a $\text{Me}_4\text{-DTNE}$ en $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1, v/v), se le añadieron una mezcla sólida de $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y acetato sódico. La mezcla se agitó durante 30 min a 58 °C. Después de agitación adicional durante 10 min enfriada en un baño de hielo/agua, la mezcla recién preparada de 1 M de H_2O_2 en agua y 1,5 M de NaOH se añadió gota a gota durante 5 min. La mezcla se volvió inmediatamente de color verde oscuro-pardo. La mezcla se agitó durante 20 min en un baño de agua enfriada con hielo y después durante 20 min a temperatura ambiente. Se añadió 1 M de ácido acético. Después de agitar durante 20 min más, la mezcla se filtró para retirar el sólido de color pardo y el lecho de filtración se lavó con etanol. Después, el filtrado de color verde se evaporó (temperatura del baño de agua <45 °C). El aceite de color verde oscuro residual se co-evaporó con etanol y acetato de etilo para facilitar la eliminación de la mayor parte del agua restante. Los aceites de color verde oscuro se recogieron en etanol, y las sales de color blanco insolubles se separaron por filtración y se lavaron con etanol. Después de la eliminación de todo el etanol, el aceite de color verde oscuro se obtuvo de nuevo. La pequeña cantidad de etanol se añadió y se agitó durante 2 min. Después, se añadió la gran cantidad de acetato de etilo. El sólido de color verde se precipitó inmediatamente. Después de 3 horas a -20 °C, la suspensión se retiró por filtración, con la obtención de un sólido de color verde, que se lavó con acetato de etilo, n-hexano, y se secó al vacío a 45 °C durante 5 h para proporcionar un polvo de color verde oscuro como $[(\text{Mn}_2(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-OAc})(\text{Me}_4\text{-DTNE}))]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

11.1 Preparación de $[\text{Mn}_2(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{Me}_4\text{-DTNE})]\text{Cl}_2$ a partir del $\text{Me}_4\text{-DTNE}$ destilado en la ruta de $\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$

El $\text{Me}_4\text{-DTNE}$ destilado se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 6a (Ejemplo 11.1 a) o 6c (Ejemplo 11.1b) (89,3 % de pureza con $\text{Me}_3\text{-TACN}$ al 1,3 %) (765 mg, 2 mmol); $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1, v/v): 20 ml; $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (840 mg, 4,2 mmol); NaAc (82 mg, 1 mmol); 1 M de H_2O_2 en agua (5 ml, 5 mmol); 1,5 M de NaOH (2,5 ml, 3,75 mmol); 1 M de HAc (1,25 ml, 1,25 mmol). 1,2 g de polvo de color verde en forma de $[(\text{Mn}_2(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-OAc})(\text{Me}_4\text{-DTNE}))]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Pureza UV-Vis del 91,1 %, rendimiento del 86,8 % (El rendimiento (%) = el peso del compuesto (g) x la pureza del compuesto (%) / el peso calc. del compuesto (g)). Espectro UV-Vis de una muestra purificada: (ϵ : $\text{mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$, en agua, Pm : 630): 271 nm (13332), 554 nm (317), 639 nm (327). El análisis por UPLC confirmó el 1,53 % del $[\text{H}_2(\text{Me}_4\text{-DTNE})]\text{Cl}_2$ libre, el 0,7 % del $[\text{H}(\text{Me}_3\text{-TACN})]\text{Cl}$ libre, y el 0,08 % de $[(\text{Mn}_2(\mu\text{-O})_3(\text{Me}_3\text{-TACN}))]\text{Cl}_2$. La cantidad de cloruro total fue del 11,17 %. Análisis del agua (método de Karl-Fischer): Anál. calc. para $[(\text{Mn}_2(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-OAc})(\text{Me}_4\text{-DTNE}))]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: 2,86 %; Observado: 1,14 %.

11.2 Preparación de $[\text{Mn}_2(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{Me}_4\text{-DTNE})]\text{Cl}_2$ a partir del $\text{Me}_4\text{-DTNE}$ no destilado en la ruta de $\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$

El $\text{Me}_4\text{-DTNE}$ no destilado se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 6a (Ejemplo 11.2a) o 6b (Ejemplo 11.2b) (70,5 % de pureza con $\text{Me}_3\text{-TACN}$ al 22,8 %) (1,93 g, 4 mmol); $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1, v/v): 40 ml; $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2,22 g, 11,2 mmol); NaAc (166 mg, 2 mmol); 1 M de H_2O_2 en agua (15 ml, 15 mmol); 1,5 M de NaOH (7,5 ml, 11,25 mmol); 1 M de HAc (2,5 ml, 2,5 mmol). 2,93 g de polvo de color verde en forma de $[(\text{Mn}_2(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-OAc})(\text{Me}_4\text{-DTNE}))]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Pureza UV-Vis del 84,6 %, rendimiento del 75,5 %. (El rendimiento (%) = el peso del compuesto (g) x la pureza del compuesto (%) / (el peso calc. del compuesto (g) + el peso calc. de $[(\text{Mn}_2(\mu\text{-O})_3(\text{Me}_3\text{-TACN}))]\text{Cl}_2$ (g))). El análisis por UPLC confirmó el 6,96 % del $[\text{H}_2(\text{Me}_4\text{-DTNE})]\text{Cl}_2$ libre, el 3,2 % del $[\text{H}(\text{Me}_3\text{-TACN})]\text{Cl}$ libre, y el 4,3 % de $[(\text{Mn}_2(\mu\text{-O})_3(\text{Me}_3\text{-TACN}))]\text{Cl}_2$. La cantidad de cloruro total fue del 10,35 %.

Análisis del agua (método de Karl-Fischer): Anál. calc. para $[(\text{Mn}_2(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-OAc})(\text{Me}_4\text{-DTNE}))]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: 2,86 %; Observado: 1,07 %.

11.3 Preparación de $[\text{Mn}_2(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{Me}_4\text{-DTNE})]\text{Cl}_2$ a partir del $\text{Me}_4\text{-DTNE}$ no destilado en la ruta de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$

El $\text{Me}_4\text{-DTNE}$ no destilado se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 4a (Ejemplo 11.3a) o 4b (Ejemplo 11.3b) (84 % de pureza con $\text{Me}_3\text{-TACN}$ al 5,2 %) (1,62 g, 4 mmol); $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1, v/v): 40 ml; $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1,78 g, 9 mmol); NaAc (166 mg, 2 mmol); 1 M de H_2O_2 en agua (9 ml, 9 mmol); 1,5 M de NaOH (4,5 ml, 6,75 mmol); 1 M de HAc (2,5 ml, 2,5 mmol). 2,6 g de polvo de color verde en forma de $[(\text{Mn}_2(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-OAc})(\text{Me}_4\text{-DTNE}))]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Pureza UV-Vis del 84,8 %, rendimiento del 88,7 % (El rendimiento (%) = el peso del compuesto (g) x la pureza del compuesto (%) / el peso calc. del compuesto (g)). El análisis por UPLC confirmó el 7,2 % del $[\text{H}_2(\text{Me}_4\text{-DTNE})]\text{Cl}_2$ libre, 2,56 % del $[\text{H}(\text{Me}_3\text{-TACN})]\text{Cl}$ libre, y el 0,14 % de $[(\text{Mn}_2(\mu\text{-O})_3(\text{Me}_3\text{-TACN}))]\text{Cl}_2$.

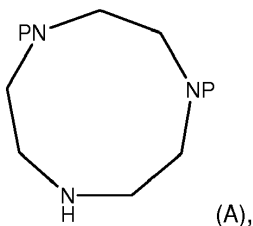
La cantidad de cloruro total fue del 10,91 %.

Análisis del agua (método de Karl-Fischer): Anál. calc. para $[(\text{Mn}_2(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-OAc})(\text{Me}_4\text{-DTNE})) \text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$: 2,86 %; Observado: 1,35 %.

- 5 El uso de acetonitrilo/ H_2O como disolvente para la formación de $\text{Ts}_4\text{-DTNE}$ tiene ventajas, ya que la pureza del producto $\text{Me}_4\text{-DTNE}$ es mucho mayor que al usar otros disolventes. Esto conduce a la formación del ligando $\text{Me}_4\text{-DTNE}$ que no necesita purificarse para elaborar el complejo de manganeso dinuclear. El método que usa butanol/agua conduce a la necesidad de destilar el ligando $\text{Me}_4\text{-DTNE}$ para obtener un material de alta pureza, lo que conduce a pérdidas significativas de rendimiento. Por lo tanto, puede conseguirse una mejora del rendimiento del ligando de aproximadamente el 20 % (Experimento 4a frente al experimento 6a o Experimento 4b frente a los Experimentos 6b y 6c).
- 10

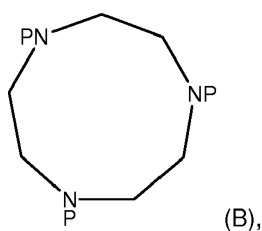
REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto de fórmula (A):



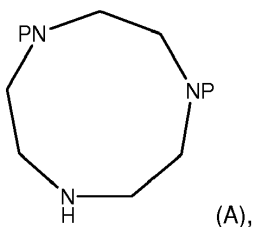
comprendiendo el método la siguiente etapa:

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



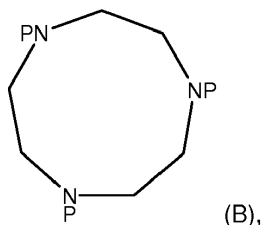
en un medio ácido que comprende ácido sulfúrico, estando la relación molar de B con respecto a ácido sulfúrico en el intervalo de 1:0,5 a 1:10, en donde P es un grupo protector de arilsulfonato y el compuesto de fórmula (A) se aísla como una sal protonada en forma amorfa o cristalina.

2. Un método para producir un compuesto de fórmula (A):



comprendiendo el método la siguiente etapa:

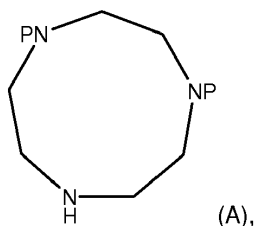
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (B):



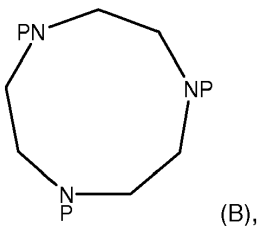
en un medio ácido que comprende ácido sulfúrico, en donde P es un grupo protector de arilsulfonato, en donde el medio ácido se trata cuando la conversión de B en A tiene un rendimiento de al menos el 50 % en moles del compuesto (A).

3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que está presente un anhídrido de ácido en el medio ácido.

4. Un método para producir un compuesto de fórmula (A):



comprendiendo el método hacer reaccionar un compuesto de fórmula (B):



en un medio ácido que comprende un anhídrido de ácido, en donde P es un grupo protector de arilsulfonato.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el compuesto de fórmula (A) se aísla como una sal protonada del mismo ácido arilsulfónico del cual P es el arilsulfonato, opcionalmente en donde la sal protonada del compuesto de fórmula (A) se aísla en forma amorfa o cristalina.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que el medio ácido comprende ácido sulfúrico.

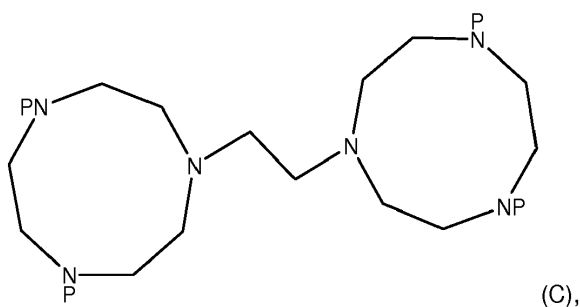
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 6, en el que la sal protonada es una sal de un ácido arilsulfónico, por ejemplo, en el que la sal protonada es:

(i) (1,4-ditosil-1,4,7-triazaciclono)tosilato (que es la sal del ácido toluenosulfónico de 1,4-ditosil-1,4,7-triazaciclono); o

(ii) (1,4-dibencenosulfonil-1,4,7-triazaciclono)bencenosulfonato (que es la sal del ácido bencenosulfónico de 1,4-dibenceno sulfonil-1,4,7-triazaciclono).

8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método se realiza a una temperatura de reacción de 100 a 160 °C.

9. Un método para producir un compuesto de fórmula (C):

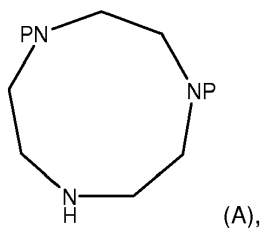


que comprende producir un compuesto de fórmula (A) mediante un método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (A) con un elemento puente de la forma ZCH_2CH_2Z , en el que Z es un halógeno seleccionado de entre: Cl, Br e I, para producir así el compuesto de fórmula (C), opcionalmente en donde:

(i) el compuesto de fórmula (A) se hace reaccionar con el elemento puente en acetonitrilo, por ejemplo acetonitrilo acuoso, tal como acetonitrilo acuoso que comprende del 10 al 90 % p/p de agua, del 10 al 50 % p/p de agua o del 10 al 35 % p/p de agua; y/o

(ii) el método comprende además, opcionalmente en un método en un paso, desproteger el compuesto de fórmula (C) con un medio ácido para formar 1,2-bis(1,4,7-triazaciclono-1-il)-etano y añadir posteriormente formaldehído y ácido fórmico al medio de reacción para producir así 1,2-bis-(4,7-dimetil-1,4,7-triazaciclono-1-il)-etano.

10. Una sal protonada de fórmula (A), que tiene un contraión HX , estando la sal protonada en forma amorfa o cristalina:



5 en la que P es un tosilato o un sulfonato de benceno y HX se selecciona de entre: ácido toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico.

10 11. La sal protonada de la reivindicación 10, que es (1,4-ditosil-1,4,7-triazaciclonona)tosilato, (1,4-dibencenosulfonil-1,4,7-triazaciclonona)bencenosulfonato o (1,4-ditosil-1,4,7-triazaciclonona)bencenosulfonato, por ejemplo, (1,4-ditosil-1,4,7-triazaciclonona)tosilato o (1,4-dibencenosulfonil-1,4,7-triazaciclonona)bencenosulfonato.