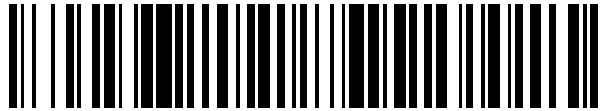


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 100**

51 Int. Cl.:

C07C 243/04 (2006.01)

C07C 245/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2013 PCT/GB2013/050141**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2013 WO13110932**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2013 E 13701869 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2807145**

54 Título: **Método para la preparación de diazoalcanos**

30 Prioridad:

23.01.2012 GB 201201066

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

07.08.2017

73 Titular/es:

**BAKHU LIMITED (100.0%)
10 Gainsborough Road
Southport PR8 2EY, GB**

72 Inventor/es:

PROCTOR, LEE

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 629 100 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).

DESCRIPCION

Método para la preparación de diazoalcanos**Campo de la invención**

5 La presente invención se relaciona con la producción de diazoalcanos. Un aspecto proporciona un método mejorado para producir un diazoalcano de un compuesto N-alquil-N-nitroso. También se describe un método mejorado para producir el compuesto N-alquil-N-nitroso. También se proporciona un método para formar (S)-4-cloro-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo (Boc-CK), utilizando diazometano como se produce de los métodos de aspectos previos.

Antecedentes de la invención

10 Los diazoalcanos son compuestos importantes en síntesis orgánica y se utilizan comúnmente como intermedios o reactivos en reacciones como la esterificación de enlaces NH, enlaces OH o enlaces ácidos, o durante síntesis de compuestos heterocíclicos. También se utilizan en reacciones de adición e inserción en condiciones leves.

15 El diazometano es un gas altamente reactivo con una amplia gama de usos en síntesis químicas. Se utiliza comúnmente como agente metilante para una amplia variedad de compuestos, así como también se utiliza para la expansión de anillo o extensión de cadena de cetonas y para la conversión de cetonas en epóxidos. También se utiliza comúnmente en reacciones de cicloadición con olefinas para producir anillos heterocíclicos que contienen ciclopropilo o nitrógeno. El diazometano también tiene implicancias farmacéuticas, por ejemplo, en la formación de inhibidores de la proteasa viral que incluyen aquellos que combaten VIH, especialmente donde se requiere una adición de un átomo de carbono sin comprometer la quiralidad del aminoácido o afectar el resto de la molécula.

20 El diazometano es un reactivo peligroso. Es también un carcinógeno y un alérgeno, así como también es altamente venenoso. Además, es altamente explosivo, lo que causa problemas durante su síntesis.

25 La síntesis de diazometano de compuestos N-alquil-N-nitrosos es bien conocida en la técnica y suele involucrar la adición de una base. Un compuesto N-alquil-N-nitroso comúnmente utilizado es N-nitroso-β-metilaminoisobutil metil cetona ("Liquizald"), cuya preparación también es conocida en la técnica. Liquizald está hecha generalmente de óxido de mesitilo, que posteriormente reacciona con metilamina para crear una amina intermedia. Esta amina intermedia se trata posteriormente con ácido y una fuente de nitrito para formar Liquizald. Liquizald tiene varias ventajas sobre otros compuestos N-alquil-N-nitrosos comúnmente utilizados, como Diazald, que incluyen estabilidad, costo y disponibilidad.

30 La preparación de Liquizald a partir de óxido de mesitilo y su uso para producir diazometano fue descrita por primera vez por Jones y Kenner (Journal of the Chemical Society, 1933, p363-368). El método utiliza ácido hidroclicórico monobásico para acidificar una amina intermedia, aunque la cantidad de ácido utilizado no está especificada. Después de la acidificación, la solución se extrae con dietil éter para remover óxido de mesitilo residual y el producto de Liquizald se destila. La destilación es potencialmente peligrosa dado que se informa que el producto puede ser inestable cuando se calienta.

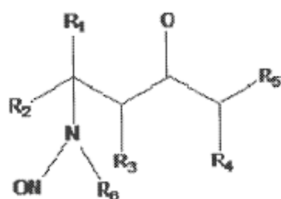
35 El diazometano se generó de Liquizald purificado mediante la reacción de una solución de Liquizald en dietil éter con varios alcóxidos sódicos generados de etanol, isopropanol, n-propanol, alcohol de sec-butilo, metilpropilcarbinol y alcohol de butilo terciario y el calentamiento de la solución para recuperar una solución de diazometano etérea. Los rendimientos oscilaron de un 0% (utilizando la sal sódica de terc-butanol) y un 83,5% (utilizando la sal sódica de isopropanol).

40 En una publicación posterior, Adamson y Kenner (Journal of the Chemical Society, 1937, p1551-1556) describen un método mejorado para generar Liquizald en donde se utiliza ácido acético monobásico. Este método formó la base de una publicación de Organic Synthesis (Organic Synthesis, Coll Vol. 3 p. 244 (1955); Vol. 25, p. 28 (1945)). El método generó Liquizald con un rendimiento del 70 al 80% sobre la base de óxido de mesitilo pero requirió re extracción utilizando dietil éter para alcanzar este rendimiento.

45 La generación de diazometano se describió utilizando isopropóxido de sodio en isopropanol/éter a 70-75°C y alcanzó un rendimiento de diazometano de un 45% a un 60%. Se describe un segundo método utilizando ciclohexóxido sódico en ciclohexanol/éter a 50-55°C que generó un rendimiento de diazometano del 77 al 84%. También se describe un método para generar diazometano gaseoso, mediante la reacción de una solución de anisol de Liquizald con ciclohexóxido sódico para obtener un rendimiento de diazometano del 65%.

50 US5817778 describe el uso de catálisis de transferencia de fase para generar diazometano de un compuesto N-alquil-N-nitroso en un disolvente orgánico. El catalizador de transferencia de fase mejora la tasa de reacción entre un reactivo en la fase acuosa y uno en la fase orgánica. El disolvente se utiliza para prevenir la detonación del diazometano y se co-destila con el diazometano para que la cantidad de diazometano en el vapor producido se mantenga dentro de los límites de seguridad. Sin embargo, el compuesto N-alquil-N-nitroso definido en US5817778 no incluye Liquizald.

55 WO0147869 divulga un método continuo para generar diazometano de un compuesto N-alquil-N-nitroso, con Liquizald como un compuesto N-alquil-N-nitroso ejemplar, en un disolvente como DMSO.



US2007/0249817 se refiere a la patente WO anteriormente mencionada, pero describe un método para remover el diazometano producido como un gas, utilizando presión reducida.

5 US3963698 divulga el uso de N-metil-N-nitrosourea en un 1,2-dimetoxietano y solución acuosa, en presencia de una base, para producir diazometano. En esta reacción, se utiliza 1,2-dimetoxietano como un disolvente y está presente en una relación de agua de 5:1, creando así una solución homogénea de fase única.

La descomposición de Liquizald para formar diazometona también se divulga en Helv Chim Acta (Vol 63(4), 1980, p887 - 891), donde se divulga el uso de hidróxido potásico a temperaturas bajas en presencia de tolueno.

10 La importancia de diazometano como un reactivo y un intermedio en muchas reacciones químicas, así como su toxicidad y capacidad de explosión, significa que hay necesidad de métodos para crear diazometano a rendimientos altos pero también mantener los estándares de seguridad requeridos. Se podría aumentar la seguridad eliminando la necesidad de una etapa de destilación. Además, el uso de algunos disolventes orgánicos puede generar problemas ambientales y de disposición de residuos, por lo que eliminar la necesidad de dichos disolventes podría ser beneficioso.

15 Aunque la invención se describirá en relación con algunas realizaciones preferidas, no se pretende limitar la invención a realizaciones particulares. Por el contrario, se pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y métodos equivalentes que pueden incluirse en el alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Sumario de la invención

Un aspecto de la presente invención proporciona un método para la producción de un diazoalcano, que comprende reaccionar un compuesto N-alquil-N-nitroso con una base y un catalizador de transferencia de fase, donde no se utiliza un disolvente orgánico.

20 Un catalizador de transferencia de fase se define como un catalizador que facilita la migración de un reactivo de una fase a otra fase, donde se produce la reacción. La catálisis de transferencia de fase es una forma especial de catálisis heterogénea.

25 En una realización, el catalizador de transferencia de fase es un bromuro de tetrabutil amonio (TBAB). En otras realizaciones, el TBAB se utiliza a una carga de más de un 0,1% mol, preferentemente entre un 0,1% mol y un 2% mol, más preferentemente entre un 0,1% mol y un 1% mol y más preferentemente 1% mol.

En otras realizaciones, la reacción se produce a una temperatura entre 0°C y 40°C, preferentemente entre 0°C y 20°C y más preferentemente entre 0°C y 10°C. En otra realización, la reacción se produce a una temperatura de 10°C. Las temperaturas más bajas en estos intervalos son más seguras y limitan la cantidad de vapor de agua en la corriente de gas diazometano/nitrógeno.

30 En una realización, la base está presente en una concentración entre un 10% y un 50% p/p. La base está presente preferentemente a una concentración de un 50% p/p. El uso de dicha concentración actúa para estabilizar el diazoalcano resultante, y la vida media del diazoalcano aumenta con la concentración creciente. Por ejemplo, el diazometano tiene una vida media de alrededor de 35 segundos en agua, mientras que la vida media en un 50% de NaOH es de 28880 segundos (8 horas).

35 En otras realizaciones, la reacción se produce en presencia de agua.

El rendimiento del diazoalcano con el método de la presente invención es alto. En algunas realizaciones, el rendimiento del diazoalcano es mayor al 75%. Preferentemente, el rendimiento del diazoalcano es de aproximadamente un 90%.

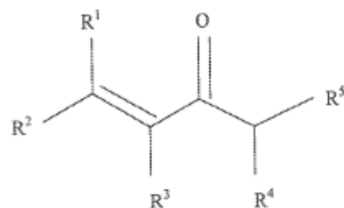
En una realización, el diazoalcano es diazometano. En otras realizaciones, el compuesto N-alquil-N-nitroso es un compuesto N-metil-N-nitroso. En otras realizaciones, el compuesto N-alquil-N-nitroso tiene la fórmula general:

40 donde R¹, R², R³ y R⁴ son grupos hidrógeno, alquilo, alquenilo, alcoxi, alcoxilato, alquiloxi, alqueniloxi, o alcoxialquilo, R⁶ es un grupo alquilo y R⁵ es OR⁷, NR⁷ o R⁷, donde R⁷ es hidrógeno o un grupo alquilo.

45 En algunas realizaciones, cuando R⁵ es R⁷, se forma un producto derivado orgánico en la producción del diazoalcano, que se separa de la mezcla de reacción como una fase discreta. Preferentemente, el producto derivado orgánico no requiere purificación después de su recuperación de la mezcla de reacción. En otras realizaciones, este producto

derivado se puede utilizar posteriormente para producir otro compuesto N-alquil-N-nitroso.

En otras realizaciones, el producto derivado orgánico tiene la fórmula general:



5 donde R¹, R², R³ y R⁴ son grupos hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alcoxi, alcoxilato, alquiloxi, alqueniiloxi o alcoxilalquilo y R⁵ es OR⁷, NR⁷ o R⁷, donde R⁷ es hidrógeno o un grupo alquilo. En otras realizaciones, el compuesto N-nitroso-β-metilaminoisobutil metil cetona (Liquizald), el producto orgánico derivado es óxido de mesitilo y/ el diazoalcano es diazometano.

10 Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método para la producción de un compuesto N-alquil-N-nitroso a partir de un material de inicio, que comprende el uso de un ácido tribásico para acidificar una amina. El uso de un ácido tribásico reduce y preferentemente elimina la contaminación ácida en el producto resultante.

En otras realizaciones, el ácido tribásico es ácido fosfórico. En otras realizaciones, el ácido fosfórico está presente en una concentración entre un 60% y un 80% en una solución acuosa. Preferentemente, el ácido fosfórico está presente en una concentración de un 75% en una solución acuosa.

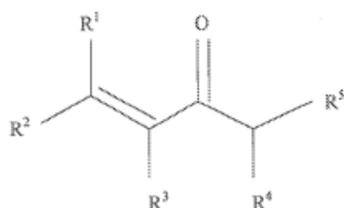
15 El rendimiento del compuesto N-alquil-N-nitroso utilizando el método de la presente invención es alto. Preferentemente, el rendimiento del compuesto N-alquil-N-nitroso es de aproximadamente un 80%.

En otras realizaciones, la reacción es tal que las sales de fosfato sódicas producidas como un producto derivado están cerca de la saturación en la fase acuosa. Preferentemente, la reacción se produce a una temperatura entre 15°C y 25°C durante las etapas de agitación y separación. En otras realizaciones de la presente invención, el compuesto N-alquil-N-nitroso se separa de la mezcla de reacción como una fase discreta.

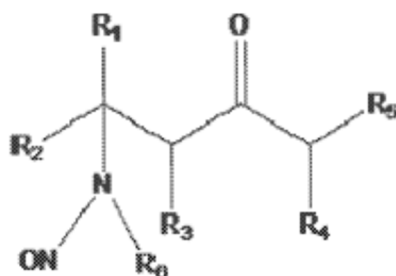
20 En otras realizaciones, el compuesto N-alquil-N-nitroso puede separarse fácilmente de la mezcla de reacción sin el uso de un disolvente orgánico. En otras realizaciones, no existe necesidad de purificación del compuesto N-alquil-N-nitroso después de su recuperación.

En otras realizaciones, el material de inicio tiene la fórmula general:

25 donde R¹, R², R³ y R⁴ son grupos hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alcoxi, alcoxilato, alquiloxi, alqueniiloxi o alcoxilalquilo y R⁵ es OR⁷, NR⁷ o R⁷, donde R⁷ es hidrógeno o un grupo alquilo.



En una realización, el compuesto N-alquil-N-nitroso es un compuesto N-metil-N-nitroso. En otras realizaciones, el compuesto N-alquil-N-nitroso tiene la fórmula general:



donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son grupos hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alcoxi, alcoxilato, alquiloxi, alqueniilo, o alcoxi alquilo, R^6 es un grupo alquilo y R^5 es OR^7 , NR^7 o R^7 , donde R^7 es hidrógeno o un grupo alquilo. En otras realizaciones, el compuesto N-alquil-N-nitroso es Liquizald y/o el material de inicio es óxido de mesitilo.

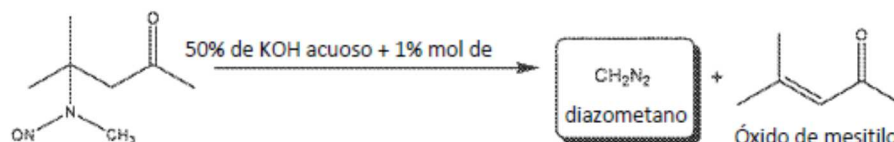
Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método para formar un diazoalcano de un material de inicio, que comprende los métodos de los dos aspectos anteriores. En una realización, el producto del primer aspecto no necesita purificarse antes del uso en el método del segundo aspecto.

En algunas realizaciones, cuando R^5 es R^7 , se forma un material de inicio en la producción del diazoalcano, y se separa de la mezcla de reacción como una fase discreta. Preferentemente, el material de inicio no requiere purificación después de su recuperación de la mezcla de reacción. En otras realizaciones, el material de inicio es óxido de mesitilo, un intermedio es Liquizald y/o el diazoalcano es diazometano.

La presente invención también proporciona un método para formar (S)-4-cloro-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo (Boc-CK), utilizando diazometano como se produce de los métodos de aspectos previos.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas.

Preparación de un diazoalcano a partir de un compuesto N-alquil-N-nitroso



15

Esquema 1

La preparación de un diazoalcano de un compuesto N-alquil-N-nitroso utilizando una base es bien conocida en la técnica anterior. Un método ejemplar para la preparación de un diazoalcano de conformidad con la presente invención se delinea en el Esquema 1 anterior. En la realización anterior, el diazoalcano es diazometano, el compuesto N-alquil-N-nitroso es Liquizald y el producto derivado orgánico de la reacción es óxido de mesitilo. El método anterior puede hacerse continuamente o en lotes.

La presente invención incluye el uso de un catalizador de transferencia de fase. El catalizador de transferencia de fase está presente preferentemente en una cantidad catalítica. Se puede utilizar cualquier catalizador de transferencia de fase, como amonio cuaternario, sales de fosfonio, éteres de corona y glicol éteres. Preferentemente, este catalizador de transferencia de fase es TBAB. En una realización, el TBAB está presente en una carga de más de un 1%mol, aunque se puede utilizar una carga de más de un 0,1% mol, preferentemente entre un 0,1% mol y un 2% mol, y aún más preferentemente entre un 0,1% mol y un 1% mol. Se ha demostrado que el catalizador de transferencia de fase afecta ventajosamente el rendimiento, aumentando significativamente el rendimiento cuando se compara con el rendimiento de las reacciones sin el catalizador.

La reacción anterior ocurre sin presencia de disolventes orgánicos que anteriormente se consideraban necesarios. Además, no hay necesidad de utilizar disolventes orgánicos para separar los productos de reacción después de la reacción y no se necesitan etapas de purificación. La eliminación de la necesidad de disolventes orgánicos no solo reduce el costo del método de la presente invención en comparación con los de la técnica anterior, pero también tiene implicancias ambientales y de disposición de residuos ventajosas.

En otras realizaciones, cuando R^5 es R^7 , el producto derivado orgánico de la formación de diazoalcano se separa de la mezcla de reacción como una fase superior menos densa, después de la producción de diazoalcano. En otra realización preferida, el producto derivado orgánico se puede remover fácilmente de la mezcla de reacción mediante separación líquido-líquido simple. Esto es posible dado que no hay otros compuestos orgánicos en la mezcla de reacción. En otra realización preferida, el producto derivado orgánico recuperado de esta manera es idéntico al material fresco, como es analizado por ^1H NMR, y por ende se puede reciclar.

La base utilizada en la reacción anterior puede ser una base metálica alcalina inorgánica. Preferentemente, la base es hidróxido sódico o potásico. La base puede estar presente en una concentración de entre un 10% y un 50% p/p, preferentemente un 50% p/p. Más preferentemente, la base es un 50% hidróxido potásico acuoso.

En una realización, la reacción se produce a una temperatura entre 0°C y 40°C , preferentemente entre 0°C y 20°C y más preferentemente entre 0°C y 10°C . En otra realización, la reacción se produce a una temperatura de 10°C .

El rendimiento del diazoalcano del método anterior es alto. Preferentemente, el rendimiento es mayor que un 75%. Más preferentemente, el rendimiento es de alrededor de un 90%.

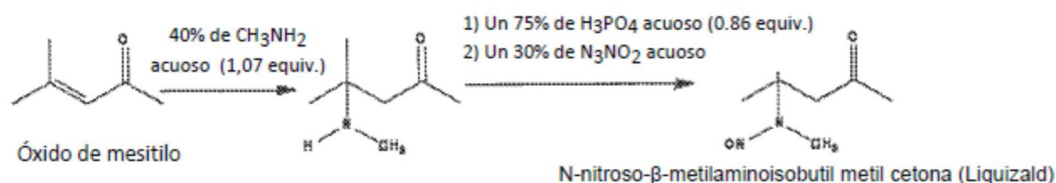
El producto de diazoalcano se produce preferentemente como un gas, para permitir la separación conveniente del producto de diazoalcano y la mezcla de reacción. En otra realización, el diazoalcano se puede recolectar en combinación con nitrógeno, debido a la aspersión del nitrógeno.

5 En una realización de la presente invención, la reacción anterior se realiza con aspersión continua con una sub-superficie de gas nitrógeno. Dicha aspersión ayuda a la mezcla de la mezcla de reacción y ayuda a desplazar al gas diazoalcano de la mezcla de reacción. Preferentemente, los caudales del gas diluyente aspersado son tales que la concentración del gas diazoalcano se mantiene debajo del nivel explosivo, especialmente cuando el diazoalcano es diazometano. Cuando el gas diluyente aspersado es nitrógeno, la concentración de diazometano en nitrógeno es preferentemente menor al límite explosivo de un 14,7%.

10 En otras realizaciones, el método anterior se lleva a cabo a presión atmosférica. En otras realizaciones, el método anterior se realiza a una presión sub-atmosférica.

En una realización de la presente invención, como se muestra en el Esquema 1, Liquizald se trata con un 50% de hidróxido potásico acuoso y un 1% mol de TBAB a una temperatura menor a 10°C, para formar diazometano y óxido de mesitilo. El aspersado de gas con sub-superficie de gas nitrógeno se produce continuamente durante el método.

15 Preparación de un compuesto N-alquil-N-nitroso



Esquema 2

El método general de incorporar una amina alifática en un material de inicio para formar una amina intermedia, seguido de la adición de un ácido y un nitrito metálico alcalino para preparar compuesto N-alquil-N-nitroso es bien conocido en la técnica. Un método ejemplar para la preparación de un compuesto N-alquil-N-nitroso de conformidad con la presente invención se delinea en el Esquema 2 anterior. En la realización anterior, el compuesto N-alquil-N-nitroso es Liquizald y el material de inicio es óxido de mesitilo. El método anterior puede hacerse continuamente o en lotes.

20 Un aspecto de la presente invención incluye el uso de un ácido tribásico para acidificar una amina. Se puede utilizar un ácido tribásico, como ácido fosfórico o ácido cítrico. En otra realización, el ácido tribásico es ácido fosfórico. Preferentemente, el ácido fosfórico oscila entre un 60% un 80% de ácido fosfórico acuoso, más preferentemente un 75% de ácido fosfórico acuoso. Se ha descubierto que el uso de un ácido tribásico reduce sorprendentemente la contaminación ácida del producto N-alquil-N-nitroso, dado que se pueden utilizar cantidades sub-estoiquiométricas de ácido. Preferentemente, se elimina la contaminación ácida del producto.

30 Además, se ha demostrado que el rendimiento del método anterior es alto en comparación con los métodos de la técnica anterior. Preferentemente, el rendimiento del compuesto N-alquil-N-nitroso es de alrededor de un 80%, y no se necesita una etapa de extracción.

Otro aspecto de la invención se relaciona con el método anterior que no incluye una etapa de purificación o una etapa de extracción para obtener el producto final. Al contrario, el compuesto N-alquil-N-nitroso se separa de la mezcla de reacción después de madurar como una fase orgánica superior. Esto se optimiza por el hecho que las sales de fosfato sódicas producidas como un producto derivado de la reacción están cerca de la saturación en la fase acuosa. El nivel alto de saturación de la sal reduce la solubilidad del compuesto N-alquil-N-nitroso en la fase acuosa, garantizando rendimientos altos y una separación clara del producto. El producto se puede remover fácilmente de la mezcla de reacción, sin el uso de otros métodos que involucran un disolvente orgánico adicional o una reacción de destilación. Preferentemente, la reacción se produce a una temperatura entre 15°C y 25°C durante las etapas de agitación y separación.

40 En una realización de la presente invención, como se muestra en el Esquema 2, el óxido de mesitilo reacciona con un 40% de metilamina acuosa para formar una amina intermedia. La amina intermedia se acidifica con un 75% de ácido fosfórico acuoso y posteriormente reacciona con un 30% de nitrito sódico acuoso. Liquizald se separa de la mezcla de reacción después de madurar como una fase orgánica superior.

45 Los reactivos adecuados para uso en el método anterior, como aminas alifáticas alternativas, son bien conocidos en la técnica. Los reactivos preferidos para uso en la reacción anterior se delinean en la Tabla 1.

Tabla 1

| Químico | MW | Fuente / número de lote | Peso (g) | Resistencia (%) | Moles | Equiv |
|--|-------|-------------------------|----------|--------------------------|-------|-------|
| Óxido de mesitilo | 98,14 | Acros 271933 | 300g | 89,9%* | 2,75 | 1,00 |
| Metilamina (39,7%) | 31,06 | Sigma S57254-448 | 230g | 39,7% de solución acuosa | 2,94 | 1,07 |
| Ácido fosfórico (75%) | 98,00 | Aldrich S67971-039 | 310,2g | 75% | 2,37 | 0,86 |
| Nitrito sódico (30%) | 69,00 | Sigma 26430JB | 771,3g | 30% | 3,35 | 1,22 |
| * Relación de isómeros β/α por $^1\text{H NMR}$ | | | | | | |

Preparación de un diazoalcano a partir de un material de inicio con un intermedio de compuesto N-alquil-N-nitroso

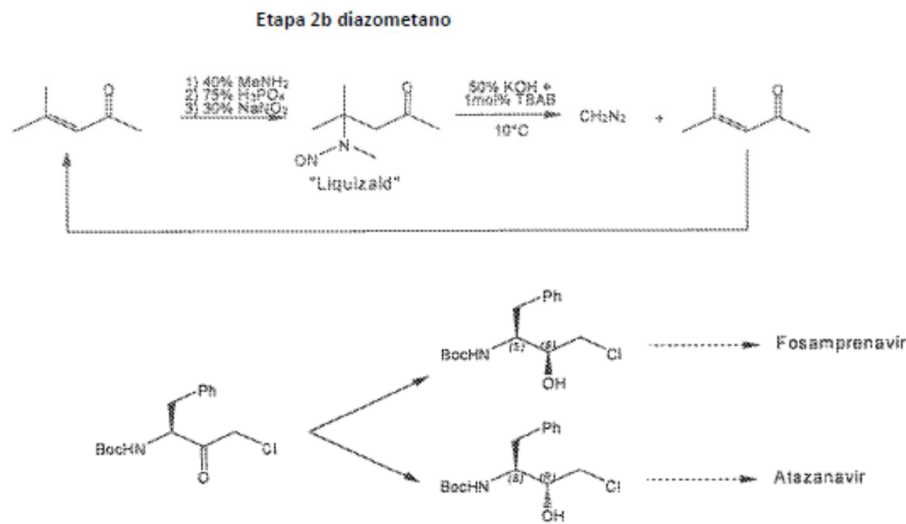
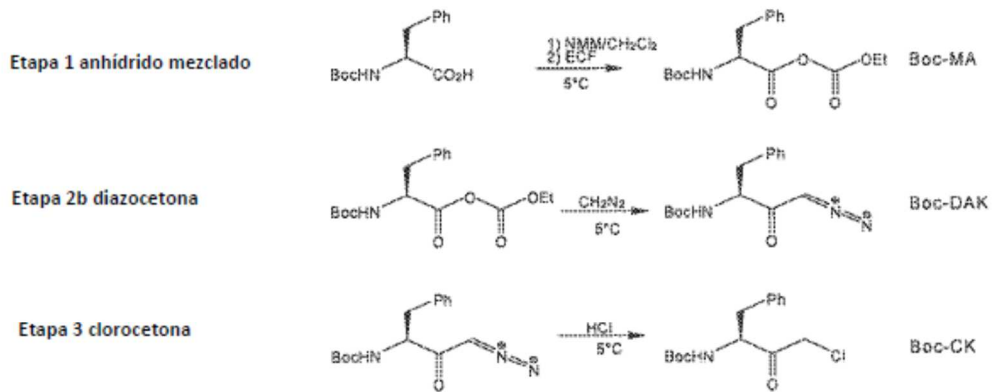
5 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar un diazoalcano de un material de inicio, con un compuesto N-alquil-N-nitroso como un intermedio, que comprende las reacciones de los dos aspectos anteriores. En una realización, el material de inicio es óxido de mesitilo, un intermedio es Liquizald y el diazoalcano es diazometano, como se muestra en los Esquemas 1 y 2.

10 Una realización de la presente invención establece que, cuando R^5 es R^7 , el material de inicio se separa de la mezcla de reacción como una fase superior menos densa, después de la producción de diazoalcano. En otra realización preferida, el material de inicio se puede remover fácilmente de la mezcla de reacción mediante separación líquido-líquido simple. En otra realización preferida, el material de inicio recuperado de esta manera es idéntico al material fresco, como es analizado por $^1\text{H NMR}$. Este material de inicio se puede utilizar posteriormente en reacciones posteriores, sin la necesidad de purificación.

15 En otras realizaciones, el método anterior se lleva a cabo a presión atmosférica. En otras realizaciones, el método anterior se realiza a una presión sub-atmosférica.

El método de la presente invención es más económico que aquellos divulgados en la técnica anterior. Por ejemplo, el método divulgado en WO01/47869 produce diazometano a un costo de alrededor de £4,15 por mol. Por el contrario, la presente invención produce diazometano a un costo de alrededor de £0,62 por mol sin reciclar óxido de mesitilo y £0,28 por mol con reciclaje de óxido de mesitilo.

20 **Método para producir (S)-4-cloro-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo (Boc-CK) con el uso de diazometano**



En un aspecto final de la presente invención, se proporciona un método para producir (S)-4-cloro-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo (Boc-CK), utilizando diazometano producido de los métodos de ejemplos previos. Boc-CK es un intermedio utilizado para la producción de inhibidores de la proteasa del VIH, como Atazanavir y Fosamprenavir.

En una realización, el diazometano se produce a partir de Liquizald, como se muestra en el Esquema 3 anterior. El diazometano producido de las reacciones de la presente invención se encuentra en la fase gaseosa y por ende, las reacciones anteriores pueden ocurrir con sustratos en diferentes disolventes, si se desea. Esto demuestra la versatilidad y la utilidad de la reacción de la presente invención.

10 Ejemplos

Preparación de Liquizald

Se equipó un reactor de vidrio de 2L con un embudo de adición de 500mL, agitador, termómetro y baño de enfriamiento.

1. El reactor se cargó con un 39,7% de solución de metilamina acuosa (230g) y se enfrió a 10°C.
2. Cuando la temperatura alcanzó 7°C, se comenzó con la adición de óxido de mesitilo (300g). La temperatura se controló entre 10°C y 15°C. El tiempo de adición total fue de 57 minutos.
3. La solución de color naranja pálido se calentó a 22°C durante 5 minutos y posteriormente se agitó a esta temperatura durante 60 minutos.
4. La solución se enfrió a 10°C durante 5 minutos, y se agregó un 75% de ácido fosfórico (310,2g) durante 60 minutos. La temperatura se mantuvo entre 15°C y 20°C. Durante la adición, la mezcla se volvió viscosa. El pH al final de la adición fue de 6,65.
5. Se agregó un 30% de nitrito sódico acuoso (771,3g) durante 8 minutos a una temperatura entre 10°C y 15°C.

6. La mezcla se agitó entre 20°C y 25°C durante 18,3 horas y se dejó reposar durante 1 hora.

7. La fase acuosa inferior (1122g, pH = 5,76) se separó de la fase de Liquizald del producto superior (466,6g, un 73,4% activo, rendimiento del 79% del óxido de mesitilo). La fase de Liquizald se analizó mediante ¹H NMR en d₆-DMSO, cuyos resultados aparecen en la Tabla 2.

5

Tabla 2

| Compuesto | %p/p por NMR |
|-------------------|--------------|
| Óxido de mesitilo | 8,6% |
| Liquizald | 73,4% |
| Agua | 18,3% |

Este proceso es sólido y reproducible, como se demuestra en la Tabla 3 a continuación. Esta tabla muestra los resultados de cuatro repeticiones adicionales del método anterior.

Tabla 3

| Experimento | Rendimiento crudo (g) | Rendimiento activo (%) | molar | Ensayo (%p/p NMR) | | |
|-------------|-----------------------|------------------------|-------|-------------------|-----------------------|----------|
| | | | | Liquizald (%) | Óxido de mesitilo (%) | Agua (%) |
| 1 | 483,5g | 86,7% | | 78,1% | 9,3% | 12,6% |
| 2 | 480,0g | 89,7% | | 81,3% | 11,8% | 6,9% |
| 3 | 469,8g | 80,3% | | 74,3% | 11,9% | 13,7% |
| 4 | 466,6g | 79,0% | | 73,4% | 8,6% | 18,0% |

10

Esto contrasta con la utilización de un ácido mono- o di-básico. Por ejemplo, cuando se realizó el método con ácido acético en lugar de ácido fosfórico, el Liquizald producido tenía la composición por ¹H NMR como se muestra en la Tabla 4 a continuación. El uso de la fase de Liquizald de la Tabla 2 resultó en un rendimiento un 39% más alto de diazometano que cuando se utiliza la fase como se delinea en la Tabla 4.

Tabla 4

| Componente | Ensayo (%p/p por NMR) |
|--------------------|-----------------------|
| Óxido de mesitilo. | 13,1% |
| Liquizald | 79,5% |
| Agua | 1,0% |
| Ácido acético | 6,4% |

15

La fase de Liquizald producida por el método anterior se puede utilizar en la preparación de diazometano a partir de Liquizald como se discutió anteriormente, sin otra etapa de purificación.

Preparación de diazometano a partir de Liquizald

20

Se cargó un recipiente de reacción de 100mL con un 50% de solución de hidróxido potásico acuoso (10,0g) y bromuro de tetrabutil amonio (TBAB) en catalizador de transferencia de fase. La solución se enfrió a 10°C durante la agitación. Se agregó Liquizald (10,0g) a la solución durante 60 minutos y la temperatura de reacción se mantuvo a 10°C mientras que continuó con la aspersion con sub-superficie de gas nitrógeno. Los gases de ventilación se sometieron a aspersion en 100 mL de 1 M de ácido benzoico en dimetoxietano (DME). Una vez completada la adición de Liquizald, se continuó con la aspersion de nitrógeno durante otros 30 minutos. La concentración de ácido benzoico residual se determinó mediante la valoración de la solución de DME con 0,5 M de hidróxido sódico utilizando un indicador de fenoltaleína. El rendimiento de diazometano se determinó del consumo de ácido benzoico.

25

Las ejecuciones 1 a 4, como se muestra en la Tabla 5, utilizaron un 1,0, un 0,5, un 0,1 y un 0,0% mol de TBAB, respectivamente. La ejecución 5 utilizó un 1,0% mol de TBAB pero alcanzó la transferencia de masa de diazometano mediante la aplicación de un vacío (200 mbar) y un caudal de nitrógeno reducido de 0,05 L/min. Los rendimientos resultantes aparecen en la Tabla 5.

Tabla 5

| Ejecución | Carga de TBAB (%mol) | Temperatura (°C) | Flujo de nitrógeno (L/min) | Rendimiento de diazometano (%) |
|-----------|----------------------|------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 1 | 1,0% mol | 10°C | 0,5L/min | 90,6% |
| 2 | 0,5%mol | 10°C | 0,5L/min | 86,8% |
| 3 | 0,1%mol | 10°C | 0,5L/min | 79,8% |
| 4 | 0,0%mol | 10°C | 0,5L/min | 2,2% |
| 5 | 1,0% mol | 10°C | 0,05L/min y 200mbar al vacío | 92,7% |

Como se muestra en la Tabla 5, la concentración de TBAB tiene un efecto significativo en el rendimiento de diazometano, con el rendimiento máximo obtenido a una carga de TBAB de 1,0%mol.

Preparación de diazometano a partir de Liquizald a diferentes temperaturas de reacción - análisis cinético

- 5 Todos los experimentos cinéticos se llevaron a cabo utilizando un recipiente redondo de 3 cuellos de 50mL equipado con una barra agitadora magnética de 15mm x 10mm. El recipiente se cargó con un 50% de KOH (20g) y TBAB (0,3g). La mezcla se equilibró a la temperatura de reacción deseada durante 10 a 15 minutos mientras se agitaba a alrededor de 1000rpm y una sub-superficie aspersada con nitrógeno a una tasa de 0,55L/min. El tiempo de residencia del nitrógeno en el espacio vacío se calculó en 2,9 segundos.
- 10 Se agregó Liquizald (10g crudo, 7,34g activo) en una porción. La corriente de diazometano/gas nitrógeno saliente se burbujeó en una solución de ácido benzoico (6,0g) en diclorometano (150mL) enfriado a alrededor de 5°C, en un recipiente de 500mL. La conversión del ácido benzoico en benzoato de metilo se controló continuamente utilizando una sonda de reflectancia total atenuada RectIR de SiComp Mettler Toledo con un intervalo de muestreo de 60 segundos.
- 15 Cada reacción mostró un período de inducción de entre 1 y 6 minutos, que fueron totalmente consistentes con otras reacciones iniciadas con ión de hidróxido en condiciones catalizadas de transferencia de fase (por ejemplo, Org. Chem. 1983,48, 1022-1025). La inducción surge de la necesidad de un par de iones $[Q^+OH^-]$ para alcanzar una concentración de equilibrio en la fase orgánica. Las reacciones siguieron pseudo cinéticas de primer orden después del período de inducción inicial, con una energía de activación (E_a) de 69,5kJ mol⁻¹ (16,6 kcal mol⁻¹) y el factor pre-exponencial (A) de $9,18 \times 10^9$ mol⁻¹ s⁻¹. Las vidas medias en el intervalo de temperatura investigada se muestran en la Tabla 6 a continuación, junto con los períodos de inducción:
- 20

Tabla 6

| Temperatura °C | Vidas media (min.) | Período de inducción (min.) |
|----------------|--------------------|-----------------------------|
| 0 | 30,8 | ~5,5 |
| 10 | 8,0 | ~3,5 |
| 20 | 2,1 | ~2,5 |
| 30 | 1,2 | ~1,5 |
| 40 | 0,6 | ~1,5 |

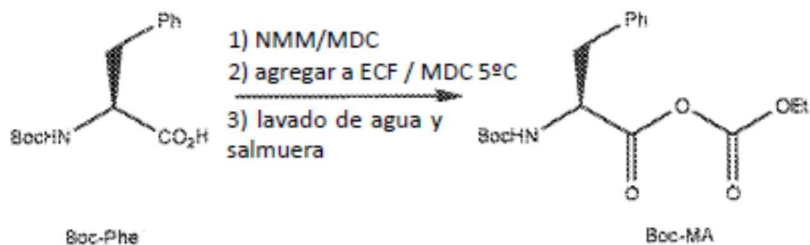
Preparación de diazometano a partir de Liquizald a escala

- 25 Un recipiente de reacción recubierto con vidrio adecuado se cargó con un 50% de solución de KOH (1296kg). Posteriormente, se cargó el catalizador de TBAB (26,4kg, un 2%mol) Los contenidos del recipiente se enfriaron a 10°C y se agitaron bien. El gas nitrógeno se agregó en la sub-superficie a un intervalo de 8kg/hora y en el espacio vacío del recipiente a un intervalo de 34kg/hora. Se agregó Liquizald (como un 100% activo) a una tasa de 27kg/hora. La corriente de diazometano/gas nitrógeno saliente tenía una concentración de un 10% v/v. La corriente de gas pasó a través de un separador gas-líquido y se adjuntó un lavador de gases lleno en el recipiente. Una solución de sustrato
- 30 (por ejemplo anhídrido mezclado con Boc) fluyó en un bucle de reciclaje continuo a través del lavador desde un segundo recipiente. A 10°C, la vida media de Liquizald es de 8 minutos y con una tasa de alimentación de Liquizald de 27kg/hora no hubo acumulación de Liquizald en el recipiente.

El diazometano generado por este proceso es capaz de convertir 542kg de anhídrido mezclado con Boc (como un 100% activo) en un período de 24 horas.

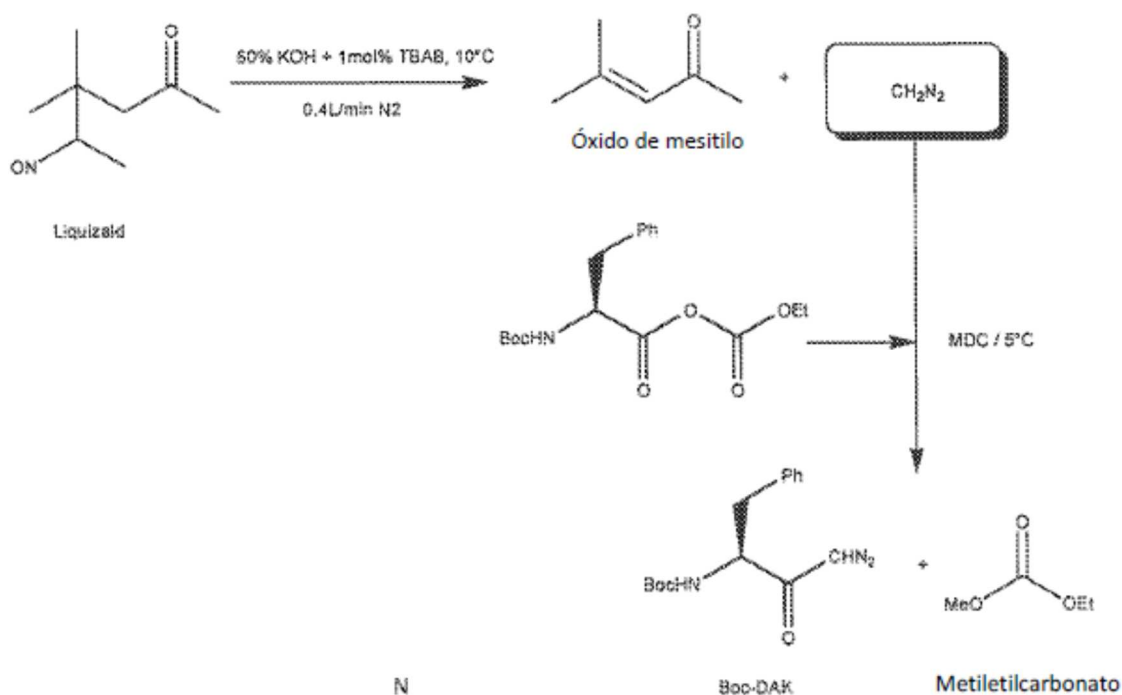
Producción de (S)-4-cloro-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato (Boc-CK) de terc-butilo, un intermedio utilizado para la producción de inhibidores de la proteasa del VIH como Atazanavir y Fosamprevanir, utilizando diazometano generado a partir de Liquizald.

Preparación de anhídrido mezclado con Boc



- 5 Se equipó un reactor de vidrio de 250 mL con un embudo de adición de 250mL, agitador, termómetro y baño de enfriamiento.
1. Se disolvió Boc-Phe (20,93g) en diclorometano (100mL) en un matraz cónico. Se agregó N-metilmorfolina (8,78g) en una porción con agitación. La solución incolora clara se transfirió al embudo de adición.
2. El reactor se cargó con una solución de cloroformiato de etilo (10,27g) en diclorometano (42mL) y se enfrió a una temperatura entre 5°C y 10°C.
3. Se agregó Boc-Phe/NMM/diclorometano durante 2 minutos a una temperatura entre 5°C y 10°C. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó durante 5 minutos.
4. La mezcla de reacción que contenía sólidos blancos de hidrocloreuro de N-metilmorfolina precipitado se transfirió a un embudo de separación de 500 mL. La mezcla se lavó con agua (50g) y posteriormente en salmuera (50g). La solución de anhídrido mezclada incolora inferior se transfirió a un recipiente de reacción de 500 mL y se utilizó como se describe a continuación.
5. Una muestra se analizó mediante HPLC lo que indicó un % de respuesta de área de un 98,3% para Boc-MA.

Preparación de diazometano y Boc-diazocetona



- 20 1. Se equipó un recipiente de 3 cuellos de 250 mL con un agitador magnético, tubo de lavado de nitrógeno, una bomba

de jeringa de adición de Liquizald y un tubo de aspersión de ventilación de diazometona. El recipiente se cargó con un 50% de solución de KOH (50g) y TBAB (0,75g) y la mezcla se enfrió a 10°C.

2. El gas nitrógeno se aspersó en la solución utilizando un sinterizado de porosidad 2 a un caudal de 0,4 L/min (controlado por un metro VA).

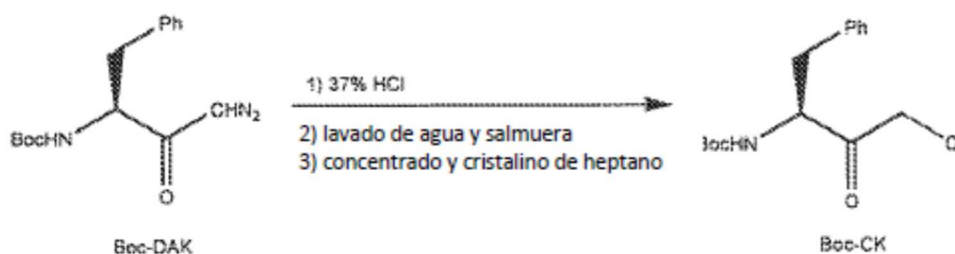
5 3. Se agregó Liquizald (50g) utilizando una bomba de jeringa durante 120 minutos (caudal = 0,42 g/min).

4. El diazometano/gas nitrógeno producido en el reactor se ventiló mediante un sinterizado de porosidad 2 en un recipiente de 3 cuellos de 500 mL con la solución anhídrida mezclada preparada anteriormente. La temperatura de reacción se mantuvo a 5°C. El recipiente se equipó con un agitador magnético y un condensador de hielo seco. Nota: los gases de ventilación del condensador se analizaron utilizando un analizador de gas FT-IR fotoacústico tipo 1301 para el diazometano residual.

Una vez completada la adición de Liquizald, se continuó con la aspersión de nitrógeno durante 25 minutos. La solución de diazocetona amarilla pálida se agitó a 5°C durante otras 2 horas. El análisis de HPLC indicó un % de respuesta de área de un 96,9% para Boc-DAK. DAK se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Preparación de Boc-clorocetona a partir de Boc-diazocetona

15



1. La solución de Boc-DAK del método anterior se enfrió a 5°C. Se agregó ácido hidrocórico concentrado (un 37%) en alícuotas pequeñas. Después de agregar 14,0 g de ácido, todo el Boc-DAK se consumió. Nótese que el gas nitrógeno evolucionó durante la adición de HCl.

20 2. La solución amarilla pálida se transfirió a un matraz de separación de 500 mL. La solución de producto inferior se separó de la fase acuosa naranja superior (8,3g, pH <1).

3. La fase del producto se lavó con agua (50 mL). El lavado acuoso tenía un pH alrededor de 7.

4. La solución del producto se lavó con salmuera (50 mL).

5. La solución de Boc-CK amarillo pálido (237,7g) se concentró para alcanzar una suspensión amarilla espesa (61,7g).

25 6. La suspensión se mezcló con heptanos (158g) y se calentó a 65°C para disolver todos los sólidos. La solución amarilla pálido se enfrió inicialmente a temperatura ambiente y posteriormente se enfrió durante una hora a una temperatura entre 0°C y 5°C.

7. Se formó una masa cristalina blanca muy espesa que se filtró a través de un papel de 54 micrones utilizando un filtro Buchner. La torta se lavó con heptanos pre-refrigerados (2x25g) y posteriormente aspirados a seco en el filtro durante 21 horas.

30 8. Se obtuvo Boc-CK (19,6g) como un sólido blanco con un % de respuesta de área por HPLC de un 97,2%. Rendimiento molar de Boc-Phe = 81,1 % (sobre la base del % de ensayo del área).

Preparación de anhídrido mezclado con Boc en tolueno

Se equipó un reactor de vidrio de 1500mL con un embudo de adición de 500mL, agitador, termómetro y baño de enfriamiento.

35 1. Se disolvió/suspendió Boc-Phe (63g) en tolueno (345 mL) en un matraz cónico. Se agregó N-metilmorfolina (26,4g) en una porción con agitación. La solución incolora clara se transfirió al embudo de adición.

2. El reactor se cargó con una solución de cloroformiato de etilo (30,9g) en tolueno (300mL) y se enfrió a una temperatura entre 5°C y 10°C.

40 3. Se agregó una solución de Boc-Phe/NMM/tolueno durante 2 minutos a una temperatura entre 5°C y 10°C. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó durante 5 minutos.

4. La mezcla de reacción que contenía sólidos blancos de hidrocloreuro de N-metilmorfolina precipitado se transfirió a un embudo de separación de 2000mL. La mezcla se lavó con agua (250mL) y posteriormente en salmuera (250mL). La fase de anhídrido mezclado incoloro levemente opaco se secó utilizando cerca de 3g de sulfato de magnesio anhidro para producir una solución incolora de anhídrido mezclado con Boc, que se transfirió a un recipiente de reacción de 1000mL y se utilizó como se describe a continuación.

Preparación de diazometano y Boc-diazocetona en tolueno

1. Se equipó un recipiente de 3 cuellos de 500mL con un agitador magnético, tubo de lavado de nitrógeno, una bomba de jeringa de adición de Liquizald y un tubo de lavado de respiradero de diazometona. El recipiente se cargó con un 50% de solución de KOH (216g) y TBAB (4,4g). El TBAB no se disolvió. La mezcla se enfrió utilizando un baño de hielo/agua a 10°C.

2. El gas nitrógeno se lavó en la sub-superficie de la solución utilizando un sinterizado de porosidad 2 a un caudal de 600mL/min (controlado por un metro VA).

3. Se agregó Liquizald (146,6g) utilizando una bomba de jeringa durante 4 horas (con un caudal de 36,3g/min).

4. El diazometano/gas nitrógeno producido en el reactor se ventiló mediante un tubo de vidrio de 3mm en un recipiente de 3 cuellos de 1000mL con la solución anhídrida mezclada con Boc preparada anteriormente. La temperatura de reacción se mantuvo a 5°C. El recipiente se equipó con un agitador magnético y un condensador de hielo seco y una sonda SiComp ReactIR. Los espectros FTIR en línea se recolectaron en intervalos de 1 minuto. Los gases de respiradero del condensador se analizaron utilizando un analizador de gas FT-IR fotoacústico tipo 1301 para el diazometano residual.

5. Las muestras de la solución de reacción MA/DAK se tomaron para análisis HPLC en intervalos regulares durante la adición de Liquizald de cuatro horas.

6. Una vez completada la adición de Liquizald, se continuó con la aspersión de nitrógeno hasta que el perfil ReactIR mantuvo nivel. Los datos de ReactIR en línea y datos de HPLC fuera de línea indicaron conversión suave. Los perfiles de ReactIR se aplanaron aproximadamente 3 horas después que la alimentación de Liquizald se había detenido. No se observó diazometano en solución mediante ReactIR. Los gases de respiradero se analizaron utilizando un analizador de gas fotoacústico tipo 1301. Esto indicó una concentración de diazometona de partes por millón baja en la ventilación al lavador.

Preparación de diazometano y Boc-clorocetano a partir de boc-diazocetona en tolueno

1. La solución de Boc-DAK preparada anteriormente se enfrió a 5°C. El ácido hidrocloreico (un 37%) se agregó en alícuotas de 4,68g y después de cada adición la mezcla de reacción se sometió a muestreo para el análisis de HPLC. Después del agregado de 24,4g de ácido, se había consumido todo el Boc-DAK. El gas nitrógeno se desarrolló después del agregado de cada alícuota de HCl.

2. La solución amarilla pálida se transfirió a un matraz de separación de 2000mL. La fase acuosa inferior se separó (17g, pH <1).

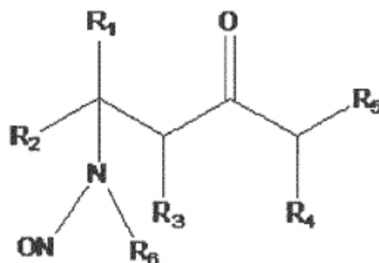
3. La fase del producto se lavó secuencialmente con agua (100mL):

| Lavado | Volumen (mL) | pH |
|--------|--------------|-----|
| 1 | 100mL | 1,5 |
| 2 | 100mL | 2,7 |
| 3 | 100mL | 5,3 |
| 4 | 100mL | 6,4 |

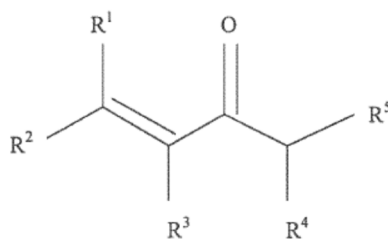
4. La solución de tolueno y Boc-CK amarillo pálido (620,8g) se concentró en 200g utilizando RFE a una temperatura de baño de 43°C al vacío. La solución amarillo pajizo se enfrió inicialmente a 20°C y se mantuvo durante tres horas después de lo cual se formó una masa cristalina sólida. La mezcla se enfrió a -10°C durante dos horas y posteriormente se filtró y se succionó a seco durante la noche. Se obtuvo Boc-CK (61g) como un sólido blanco con un % de respuesta de área por HPLC de un 89%. El rendimiento molar de Boc-Phe fue de un 76% (sobre la base del % de ensayo del área).

REIVINDICACIONES

1. Un método para la producción de un diazoalcano, que comprende un compuesto N-alquil-N-nitroso con una base y un catalizador de transferencia de fase, donde no se utiliza disolvente orgánico, donde el compuesto N-alquil-N-nitroso tiene la fórmula general:

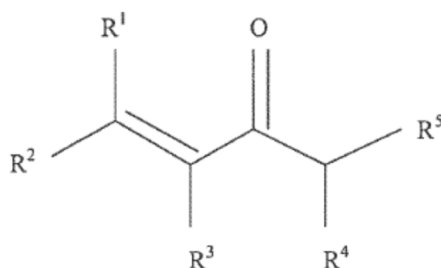


- 5 donde R¹, R², R³ y R⁴ son grupos hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alcoxi, alcoxilato, alquiloxi, alquenoiloxi, o alcoxilalquilo, R⁶ es un grupo alquilo y R⁵ es OR⁷, NR⁷ o R⁷, donde R⁷ es hidrógeno o un grupo alquilo.
2. El método de conformidad con la reivindicación 1, donde el catalizador de transferencia de fase es bromuro de tetrabutil amonio (TBAB), opcionalmente donde TBAB se utiliza a una carga de entre un 0,1% mol y un 2% mol y preferentemente a una carga de 1% mol.
- 10 3. El método de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde la reacción se produce a una temperatura entre 0°C y 40°C, opcionalmente donde la reacción se produce a una temperatura menor que 10°C o donde la reacción se produce a una temperatura de 10°C.
4. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la base está presente en una concentración entre un 10% y un 50% p/p, opcionalmente donde la base está presente a una concentración de un 50% p/p.
- 15 5. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el rendimiento del diazoalcano está por encima del 75%, opcionalmente donde el rendimiento del diazoalcano es de aproximadamente un 90%.
6. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el diazoalcano es diazometano y/o donde el compuesto N-alquil-N-nitroso es compuesto N-metil-N-nitroso y/o donde la reacción se produce en presencia de agua.
- 20 7. El método de conformidad con la reivindicación 1 donde R⁵ es R⁷ y el producto derivado orgánico de la producción de diazoalcano se separa de la mezcla de reacción como una fase discreta, opcionalmente donde R⁵ es R⁷ y el producto derivado orgánico no requiere purificación después de su recuperación de la mezcla de reacción, donde el producto derivado orgánico se puede utilizar para producir otro compuesto N-alquil-N-nitroso.
- 25 8. El método de conformidad con la reivindicación 7 donde el producto derivado orgánico tiene la fórmula general:



donde R¹, R², R³ y R⁴ son grupos hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alcoxi, alcoxilato, alquiloxi, alquenoiloxi o alcoxilalquilo y R⁵ es OR⁷, NR⁷ o R⁷, donde R⁷ es hidrógeno o un grupo alquilo y/o donde el compuesto N-alquil-N-nitroso es N-nitroso-β-metilaminoisobutil metil cetona (Liquizald) y el producto derivado orgánico es óxido de mesitilo.

9. Un método para la producción de un compuesto N-alquil-N-nitroso de un material de inicio con la fórmula general:

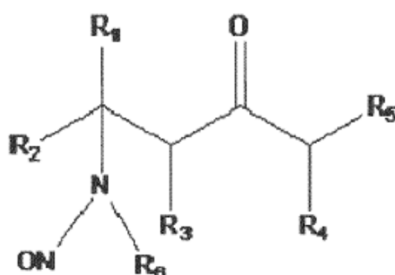


donde R¹, R², R³ y R⁴ son grupos hidrógeno, alquilo, alquenido, alcoxi, alcoxilato, alquiloxi, alqueniloxi o alcoxialquilo y R⁵ es OR⁷, NR⁷ o R⁷, donde R⁷ es hidrógeno o un grupo alquilo, que comprende el uso de un ácido tribásico para acidificar una amina.

5 **10.** El método de conformidad con la reivindicación 9 donde el ácido tribásico es ácido fosfórico y/o donde el ácido fosfórico tiene una concentración de un 75% en una solución acuosa y/o donde las sales de fosfato sódico se producen como un producto derivado de la reacción y están cerca de la saturación en la fase acuosa.

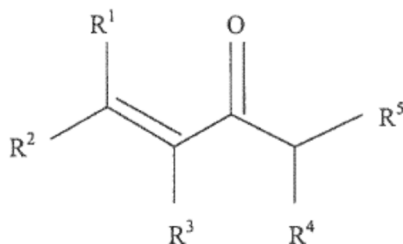
10 **11.** El método de conformidad con la reivindicación 9 o la reivindicación 10 donde el rendimiento del compuesto N-alquil-N-nitroso es de aproximadamente un 80% y/o donde el compuesto N-alquil-N-nitroso se separa de la mezcla de reacción como una fase discreta y/o donde el compuesto N-alquil-N-nitroso puede separarse de la mezcla de reacción sin el uso de un disolvente orgánico y/o donde no hay necesidad de purificación del compuesto N-alquil-N-nitroso después de su recuperación.

12. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde el compuesto N-alquil-N-nitroso es compuesto N-metil-N-nitroso y/o donde el compuesto N-alquil-N-nitroso tiene la fórmula general:



15 donde R¹, R², R³ y R⁴ son grupos hidrógeno, alquilo, alquenido, alcoxi, alcoxilato, alquiloxi, alqueniloxi o alcoxialquilo, R⁶ es un grupo alquilo y R⁵ es OR⁷, NR⁷ o R⁷, donde R⁷ es hidrógeno o un grupo alquilo y/o donde el compuesto N-alquil-N-nitroso es Liquizald y el material de inicio es óxido de mesitilo.

13. Un método para formar un diazoalcano a partir de un material de inicio con la fórmula general:



20 donde R¹, R², R³ y R⁴ son grupos hidrógeno, alquilo, alquenido, alcoxi, alcoxilato, alquiloxi, alqueniloxi o alcoxialquilo y R⁵ es OR⁷, NR⁷ o R⁷, donde R⁷ es hidrógeno o un grupo alquilo, que comprende los métodos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12.

25 **14.** El método de conformidad con la reivindicación 13 donde el producto del método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 no se purifica antes del uso en el método de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 y/o donde R⁵ es R⁷ y el material de inicio se separa de la mezcla de reacción como una fase discreta después de la producción de diazoalcano y/o donde R⁵ es R⁷ y el material de inicio no requiere purificación después de su recuperación de la mezcla de reacción y/o donde el material de inicio es óxido de mesitilo, un intermedio es Liquizald y el diazoalcano es diazometano.