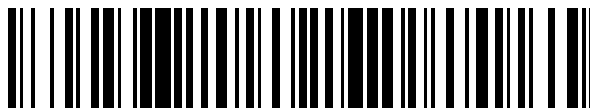


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 009**

21 Número de solicitud: 201630471

51 Int. Cl.:

C07C 29/50 (2006.01)

B01J 23/755 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

14.04.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

18.10.2017

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO / EUSKAL
HERRIKO UNIBERTSITATEA (100.0%)
Barrio Sarriena, S/N
48940 Leioa (Bizkaia) ES**

72 Inventor/es:

**URGOITIA GABIKAETXEBARRIA, Garazi;
SANMARTÍN FACES, Raul;
HERRERO CORRAL, María Teresa y
DOMÍNGUEZ PÉREZ, Esther**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE DESPROTECCIÓN DE ÉTERES BENCÍLICOS**

57 Resumen:

Procedimiento de desprotección de éteres bencilicos. La invención se refiere a un procedimiento de desprotección o retirada del grupo arilmetilo (desbencilación) en éteres bencilicos para así liberar los correspondientes alcoholes utilizando cantidades infinitesimales de un compuesto de níquel y un derivado de triazol, y empleando exclusivamente oxígeno molecular como agente oxidante y en un disolvente de tipo éter o poliol.

ES 2 638 009 A1

DESCRIPCIÓN

PROCEDIMIENTO DE DESPROTECCIÓN DE ÉTERES BENCÍLICOS

Campo de la invención

La presente invención se enmarca dentro del sector químico y/o farmacéutico. En concreto, la invención se refiere a un procedimiento de desprotección o retirada del grupo arilmetilo en éteres bencilicos para así liberar los correspondientes alcoholes utilizando cantidades infinitesimales de un compuesto de níquel y un derivado de triazol, y empleando exclusivamente oxígeno molecular como agente oxidante y en un disolvente éter o poliol.

Antecedentes de la invención

La síntesis de muchos compuestos de interés industrial implica la protección de grupos funcionales para evitar reacciones secundarias no deseadas durante el proceso de manufacturación de tales compuestos [Yu, Q.; Ma, S. Eur. J. Org. Chem. 2015, 1596; Wilson, Z. E.; Fenner, S.; Ley, S. V. Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 1284]. La protección del grupo hidroxilo en alcoholes es una etapa muy común en la síntesis de compuestos orgánicos complejos [Biswas, K.; Lin, H.; Njardarson, J. T.; Chappell, M. D.; Chou, T.-C.; Guan, Y.; Tong, W. P.; He, L.; Horwitz, S. B.; Danishefsky, S. J. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 9825; Germany, O.; Kumar, N.; Moore, C. G.; Thomas, E. J. Org. Biomol. Chem. 2012, 10, 9709], y entre los grupos protectores más comúnmente empleados destaca el grupo bencilo, ya que la preparación de éteres bencilicos a partir de los correspondientes alcoholes es sencilla, y dichos éteres son químicamente estables frente a un gran número de condiciones de reacción [Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed.; Wiley-VCH: Hoboken (NJ), 2007, pp 16-431].

En lo que respecta a la desprotección de alcoholes O-bencilados, tradicionalmente se ha llevado a cabo por medio de hidrogenolisis catalizada por paladio [Weissman, S. A.; Zewge, D. Tetrahedron 2005, 61, 7833; Pandarus, V.; Béland, F.; Ciriminna, R.; Pagliaro, M. ChemCatChem 2011, 3, 1146].

Existen otras vías alternativas, como el empleo de ácidos de Lewis [Okano, K.; Okuyama, K.; Fukuyama, T.; Tokuyama, H. Synlett 2008, 13, 1977], ácidos próticos fuertes [Bhalerao, U. T.; Raju, B. C.; Neelakantan, P. Synth. Commun. 1995, 25, 1433], y las rupturas reductoras por tratamiento con litio, potasio, magnesio, naftalenuros y otros agentes reductores enérgicos [Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. Tetrahedron 1997, 53, 14355; Ren, Y.-L.; Tian, M.; Tian, X.-Z.; Wang, Q.; Shang, H.; Wang, J.; Zhang, Z. C. Catal. Commun. 2014, 52, 36].

Sin embargo estos métodos pueden resultar problemáticos en el caso de algunos sustratos multifuncionales. Así, por ejemplo, la presencia de grupos hidrogenables (fragmentos olefinicos o alquencilicos, grupos carbonilo, halógeno, o incluso otros grupos alcoxi, etc.) impide una O-desbencilación selectiva a través de hidrogenación catalítica [Okamoto, K.; Akiyama, R.; Kobayashi, S. J. Org. Chem. 2004, 69, 2871; Llácer, E.; Romea, P.; Urpí, F. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 5815]. Algo semejante ocurre con las desbencilaciones mediadas por ácidos próticos y de Lewis, en las que de nuevo el tipo de sustratos a emplear está limitado a aril bencil éteres [Haraldsson, G. G.; Baldwin, J. E. Tetrahedron 1997, 53, 215; Petchmanee, T.; Ploypradith, P.; Ruchirawat, S. J. Org. Chem. 2006, 71, 2892; Rajakumar, P.; Murali, V. Synth. Commun. 2003, 33, 3891; Bao, K.; Fan, A.; Dai, Y.; Zhang, L.; Zhang, W.; Cheng, M.; Yao, X. Org. Biomol. Chem. 2009, 7, 5084].

Existen diferentes alternativas a las planteadas anteriormente, las cuales solventan algunos de los problemas que crean las técnicas tradicionales [Yin, Z.-J.; Wang, B.; Li, Y.-B.; Meng, X.-B.; Li, Z.-J. Org. Lett. 2010, 12, 536; Lu, P.; Hou, T.; Gu, X.; Li, P. Org. Lett. 2015, 17, 1954] pero que en ocasiones no se muestran selectivas, proporcionando subproductos a partir de desalquilaciones no deseadas, [Chauhan, S. M. S.; Jain, N. J. Chem. Res. 2004, 693] o son limitadas en cuanto a la naturaleza de los éteres a desbencilar [Zhou, L.; Wang, W.; Zuo, L.; Yao, S.; Wang, W.; Duan, W. Tetrahedron Lett. 2008, 49, 4876; Holland, H. L.; Conn, M.; Chenchiah, P. C.; Brown, F. M. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 6393].

La ruptura oxidativa se presenta como una alternativa conveniente para los métodos convencionales [Schmidt, W.; Steckhan, E. Angew. Chem. Int. Ed. 1979, 18, 801; Chen, F.-E.; Peng, Z.-Z.; Fu, H.; Meng, G.; Cheng, Y.; Lü, Y.-X. Synlett 2000, 5, 627; He, L.; Wang, Q.; Zhou, G.-C.; Guo, L.; Yu, X.-Q. ARKIVOC 2008, 103; Moriyama, K.; Nakamura, Y.; Togo, H. Org. Lett. 2014, 16, 3812] aunque de nuevo aparecen limitaciones en cuanto a la naturaleza de los sustratos a desproteger [Madsen, J.; Bols, M. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 3177].

En el contexto de la O-desbencilación, se han empleado ocasionalmente catalizadores de níquel [Perosa, A.; Tundo, P.; Zinovyev, S. Green Chem. 2002, 4, 492; Sergeev, A. G.; Webb, J. D.; Harwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 20226], sobre todo en hidrogenolisis catalítica, y también se ha descrito el uso de una aleación de níquel con aluminio como método reductor para la desprotección por desbencilación de alcoholes arílicos [Naidu, M. V.; Rao, G. S. K. J. Indian Inst. Sci. 1980, 62, 177]. El grupo de Nair ha publicado recientemente un proceso también reductivo, mediado por el reductor NaBH₄ catalizado por una sal de níquel, aunque limitado de nuevo a aril bencil éteres [Chouhan, M.; Kumar, K.; Sharma, R.; Grover, V.; Nair, V. A. Tetrahedron Lett. 2013, 54, 4540].

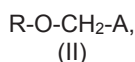
En general, en la gran mayoría de métodos de O-desbencilación de éteres descritos anteriormente es necesario el uso de cantidades sobreestequiométricas de reactivos poco seguros o nocivos y/o de cargas catalíticas relativamente elevadas (1-20 mol%) de catalizadores, lo cual origina cantidades considerables de los correspondientes subproductos o residuos tóxicos.

A la vista de lo expuesto, y a pesar de los avances logrados hasta el momento, sigue existiendo la necesidad de proporcionar un procedimiento alternativo de *O*-desbencilación que supere al menos en parte las desventajas de las metodologías anteriormente mencionadas.

Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto una alternativa ventajosa para la *O*-desbencilación de alcoholes utilizando oxígeno molecular, un oxidante abundante y medioambientalmente benigno, a presión cercana a la atmosférica, combinado con un compuesto de níquel (II) y un derivado de 1,2,4-triazol, en un disolvente éter o poliol, con una toxicidad baja o nula.

Descripción de la invención

En un primer aspecto la invención se relaciona con un nuevo procedimiento, en adelante procedimiento de la invención, para la desprotección de un compuesto de fórmula (II)



donde

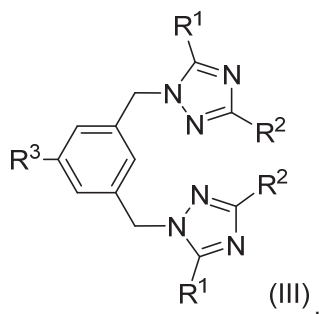
R representa un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₁₄, alquenilo C₂₋₁₄, alquinilo C₄₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₁₄, heterocicloalquilo C₃₋₁₄, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, alcoxi (-O-(C₁₋₆)), y ariloxi (-O-(C₆₋₁₀)),

A representa un grupo arilo C₆₋₁₄, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi (-O-(C₁₋₆)), halógeno y haloalquilo (C₁₋₆),

con oxígeno molecular (O₂) a presión comprendida entre 1 y 1,2 atm,

en un disolvente éter o poliol, y

en presencia de un compuesto de níquel, una sal alcalina de acetato, y un derivado de 1,2,4-triazol de fórmula (III)

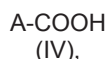


donde, los sustituyentes R¹ y R², iguales o diferentes entre sí se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y arilo C₆, y el sustituyente R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y alcóxicarbonilo ((C₁₋₆)-O-C(O)-), para obtener un compuesto de fórmula (I):



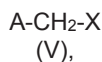
donde R tiene el mismo significado definido anteriormente.

El procedimiento implica la desprotección o desbencilación de un alcohol, y en él se obtiene como subproducto de reacción un compuesto de fórmula (IV):



donde A tiene el significado definido anteriormente.

Los compuestos de partida del procedimiento de la invención de fórmula (II) son asequibles de forma comercial o pueden ser sintetizados mediante procesos de síntesis convencionales por un experto de forma sencilla. Por ejemplo en una realización particular se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula general (V)



donde X es un grupo saliente, por ejemplo un halógeno, tal como bromo. La reacción puede llevarse a cabo por ejemplo en presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano (THF).

El término “alquilo C₁₋₁₄” debe entenderse como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, saturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, tales como un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, iso-pentilo. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, más particularmente 1, 2 ó 3 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propil- o iso-propilo.

Cuando el grupo “alquilo” representa un sustituyente y contiene en particular hasta 6 átomos de carbono, se indica expresamente como alquilo C₁₋₆.

El término “alqueno C₂₋₁₄” debe entenderse como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de 2 a 14 átomos de carbono, que contiene uno o más enlaces dobles, y el cual tiene preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, particularmente 2 ó 3 átomos de carbono, debiéndose entender que en el caso en el cual dicho grupo alqueno contiene más de un enlace doble, luego dichos enlaces dobles pueden estar aislados o conjugados entre sí. Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, o alilo. En el contexto de la presente invención, un grupo alqueno puede presentar además uno o más enlaces triples.

Cuando el grupo “alqueno” representa un sustituyente y contiene en particular de 2 a 6 átomos de carbono, se indica expresamente como alqueno C₂₋₆. Opcionalmente este sustituyente puede presentar uno o más enlaces triples, además de los dobles o en lugar de.

El término “alquino C₄₋₁₀” debe entenderse como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de 4 a 10 átomos de carbono, que contiene uno o más enlaces triples, el cual tiene por ejemplo 5, 6, 7, 8, o 9 átomos de carbono. Dicho grupo es, por ejemplo, un grupo etinilo. En el contexto de la presente invención, un grupo alquino puede presentar además uno o más enlaces dobles.

En el contexto de la presente invención el término “arilo C₆₋₁₄” debe entenderse preferentemente como un anillo hidrocarburo mono, bi o tricíclico monovalente aromático o parcialmente aromático que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono, particularmente un anillo que tiene 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo fenilo, o un anillo que tiene 9 átomos de carbono, por ejemplo un grupo indanilo o indenilo, o un anillo que tiene 10 átomos de carbono, por ejemplo un grupo tetralinilo, dihidronaftilo, o naftilo, o un anillo que tiene 13 átomos de carbono, por ejemplo un grupo fluorenilo, o un anillo que tiene 14 átomos de carbono, por ejemplo un grupo antranilo, o un grupo fenantrilo.

Cuando el grupo “arilo” representa un sustituyente y contiene en particular de 6 a 10 átomos de carbono, se indica expresamente como arilo C₆₋₁₀ o como arilo C₆ si presenta en concreto 6 átomos de carbono.

El término “cicloalquilo C₃₋₁₄” se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado (por ejemplo, un grupo cicloalqueno) que contiene uno o más anillos (preferiblemente 1 ó 2), y que contiene de 3 a 14 átomos de carbono anulares, preferiblemente de 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 ó 7) átomos de carbono anulares. Por ejemplo, de forma ilustrativa, puede ser un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, espiro[4,5]decanilo, norbornilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, decalinilo, biciclo[4.3.0]nonilo, tetralina, ciclopentilciclohexilo, fluorociclohexilo o ciclohex-2-enilo.

El término “heterocicloalquilo C₃₋₁₄”, se refiere a un grupo cicloalquilo tal como se define antes, en el que se han sustituido uno o más (preferiblemente 1, 2 ó 3) átomos de carbono anulares por un átomo de oxígeno, nitrógeno, o azufre. Un grupo heterocicloalquilo tiene preferiblemente 1 ó 2 anillo(s) que contiene(n) de 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 ó 7) átomos anulares (preferiblemente seleccionados de C, O, N y S). Ejemplos ilustrativos son un grupo piperidilo, prolinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, urotropinilo, pirrolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo o 2 pirazolinilo, y también lactamas, lactonas, imidas cíclicas y anhídridos cíclicos.

El término “heteroarilo” se entiende preferentemente como un sistema de anillos monovalente, mono o bicíclico aromático que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos del anillo (un grupo “heteroarilo de 5 a 14 miembros”), particularmente 5 ó 6 ó 9 ó 10 átomos, y el cual contiene uno o más heteroátomos, iguales o diferentes, donde dicho heteroátomo es oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, y además en cada caso puede ser benzocondensado. Particularmente, el heteroarilo se selecciona entre tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo etc., y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o

piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, etc., y benzo derivados de los mismos; o cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolinilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, o oxepinilo, etc. Más particularmente, heteroarilo se selecciona entre piridilo, benzofuranilo, bencisoxazolilo, indazolilo, quinazolinilo, tienilo, quinolinilo, benzotienilo, pirazolilo, o furanilo.

El término “halógeno” o “halo-” debe entenderse como un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “halo-alquilo C₁₋₆” debe entenderse como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado saturado en el cual el término “alquilo” tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y en el cual uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno o más, siendo estos iguales o diferentes. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alquilo es, por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, o -CH₂CF₃.

El término “alcoxi O-(C₁₋₆)” debe entenderse como un grupo hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado de fórmula -O-(alquilo C₁₋₆), en el cual el término “alquilo” tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, tert-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi, o n-hexoxi.

El término “ariloxi (-O-(C₆₋₁₀))” debe entenderse como un grupo “-O-arilo C₆₋₁₀” donde el término “arilo C₆₋₁₀” representa un sustituyente que contiene de 6 a 10 átomos de carbono. En una realización particular es -O-arilo C₆, con 6 átomos de carbono.

El término “alcoxicarbonilo” debe entenderse como un grupo “alquilo(C₁₋₆)-O-C(O)-”, donde alquilo C₁₋₆ es como se ha definido antes. Por ejemplo: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, iso-propoxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo, n-pentoxycarbonilo y n-hexoxycarbonilo.

En una realización particular del procedimiento de la invención el compuesto de níquel es una sal de níquel (II). En una realización particular la sal de níquel (II) se selecciona de bromuro de níquel(II), cloruro de níquel(II), diclorobis(trifenilfosfina)níquel(II), cloruro de [1,3-bis(difenilfosfina)propano]níquel(II), acetato de níquel(II), nitrato de níquel(II) y sus mezclas, y preferentemente es bromuro de níquel(II).

La cantidad de níquel que se emplea en el procedimiento puede variar dentro de un amplio intervalo y puede determinarse en cada caso. La cantidad puede ser por ejemplo igual o inferior a 5% molar respecto a los moles del compuesto de fórmula (II), aunque preferiblemente se utilizan cantidades inferiores, por ejemplo iguales o inferiores a 1% molar respecto a los moles del compuesto de fórmula (II). Más preferiblemente la cantidad utilizada es de 0,01% a 0,00001% molar respecto a los moles del compuesto de fórmula (II), por ejemplo igual o inferior a 0,001% molar, o a 0,0001% molar.

En una realización particular del procedimiento de la invención en el derivado de 1,2,4-triazol de fórmula (III) los sustituyentes R¹ y R², son iguales o diferentes entre sí, se seleccionan de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, y el R³ se selecciona entre hidrógeno y alcoxicarbonilo. En una realización preferente el derivado de 1,2,4-triazol de fórmula (III) es el compuesto 3,5-bis-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo. En el procedimiento de la presente invención el derivado de triazol actúa como ligando, coordinándose posiblemente a las especies de níquel presentes en la reacción. Sin querer verse vinculados a una teoría concreta, los inventores de la presente invención opinan que puede ser posible que dicho derivado de triazol participe en la formación de intermedios de reacción.

La cantidad de derivado de 1,2,4-triazol que se emplea en el procedimiento puede variar dentro de un amplio intervalo y puede determinarse en cada caso. La cantidad puede ser por ejemplo igual o inferior a 5% molar respecto a los moles del compuesto de fórmula (II), aunque preferiblemente se utilizan cantidades inferiores, por ejemplo iguales o inferiores a 1% molar respecto a los moles del compuesto de fórmula (II). Más preferiblemente la cantidad utilizada es de 0,01% a 0,00001% molar respecto a los moles del compuesto de fórmula (II), por ejemplo igual o inferior a 0,001% molar, o igual o inferior a 0,0001% molar.

En una realización particular se utilizan la misma cantidad en porcentaje molar de níquel que de derivado de 1,2,4-triazol.

En una realización particular la sal alcalina de acetato es acetato de Li, Na, K, Rb, Cs, o Fr, preferiblemente de sodio.

La cantidad de sal alcalina de acetato utilizada puede variar dentro de un amplio intervalo y puede determinarse en cada caso. Típicamente se utiliza de 5 a 30% molar respecto a los moles del compuesto de fórmula (II), preferentemente de 6 a 20% molar, más preferentemente de 7 a 15%, y aún más preferentemente 10% molar.

En una realización particular el disolvente se selecciona del grupo de éteres. En otra realización particular el disolvente se selecciona del grupo de polioles. En otra realización particular el disolvente se selecciona de entre 1,4-dioxano y tetrahidrofurano. En otra realización particular se selecciona de etilen glicol, propilen glicol, glicerol, polietilen glicol 400 (PEG-400) 400, PEG-1500 y sus mezclas. En una realización preferente el disolvente se selecciona de PEG 400, PEG 1500, glicerol y sus mezclas.

En cada realización particular del procedimiento de la invención el experto puede determinar la temperatura más adecuada de forma sencilla. Típicamente la temperatura de reacción está comprendida entre 110°C-130°C, por ejemplo 115 °C, 120 °C, o 125 °C.

Los tiempos de reacción varían en función de cada realización particular y pueden ser determinados en cada caso de forma convencional por el experto.

La presión entre 1 y 1,2 atmósfera puede ser por ejemplo 1,1.

En una realización particular del procedimiento de la invención, en el compuesto de fórmula (II) A representa un grupo seleccionado de fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-(trifluorometil)fenilo y naftilo.

En otra realización particular del procedimiento de la invención, el compuesto de fórmula (II) se selecciona del grupo formado por:

- [1] ((Pentiloxi)metil)benzeno.
- [2] [(2-Metoxietoxi)metil]benzeno
- [3] [(Ciclohexiloxi)metil]benzeno
- [4] [(Heptiloxi)metil]benzeno
- [5] [(3,3-Dimetilbutoxi)metil]benzeno
- [6] (((1R,2S,5R)-2-Isopropil-5-metilciclohexiloxi)metil)benzeno
- [7] (2-(Bencilox)etoxi)benzeno
- [8] ((Decan-2-iloxi)metil)benzeno.
- [9] ((But-3-in-1-iloxi)metil)benzeno
- [10] ((Pent-4-in-1-iloxi)metil)benzeno.
- [11] ((Heptan-2-iloxi)metil)benzeno
- [12] 5-((Benciloxi)metil)benzo[d][1,3]dioxol
- [13] (2-(Benciloxi)etil)benzeno
- [14] (E)-(((3,7-Dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)metil)benzeno
- [15] (1R,2R,4S)-2-(Benciloxi)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptano
- [16] 1-Fluoro-4-[(pentiloxi)metil]benzeno
- [17] 1-Metil-4-[(pentiloxi)metil]benzeno
- [18] 1-Metoxi-3-[(pentiloxi)metil]benzeno
- [19] 1-Metoxi-4-[(pentiloxi)metil]benzeno
- [20] 1-[(Pentiloxi)metil]-4-(trifluorometil)benzeno.
- [21] 2-[(Pentiloxi)metil]naftaleno
- [22] (Benziloxi)benzeno

En otra realización particular el compuesto de fórmula (I) obtenido tras la desprotección se selecciona de entre:

- [1] Fenol
- [2] 1-Pentanol
- [3] 2-Metoxietan-1-ol
- [4] Ciclohexanol
- [5] 1-Heptanol
- [6] 3,3-Dimetil-1-butanol
- [7] (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexan-1-ol ((1S,2R,5S)-(+)-Menthol)
- [8] 2-Fenoxietanol
- [9] 2-Decanol
- [10] 3-Butin-1-ol
- [11] 4-Pentin-1-ol
- [12] 2-Heptanol
- [13] Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetanol (Piperonil alcohol)
- [14] 2-Feniletanol
- [15] (E)-3,7-Dimetilocta-2,6-dien-1-ol (Geraniol); y
- [16] (1R,2R,4S)-1,7,7-Trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (D-(+)-Borneol)

El procedimiento de la invención permite la desprotección o desbenzilación de alcoholes con oxígeno molecular

en presencia de cantidades subestequiométricas de un compuesto de níquel (II) y de un derivado de 1,2,4-triazol de fórmula (III) y de, además, una sal alcalina del ácido acético, de manera ventajosa desde un punto de vista económico y procedimental. Además, el protocolo puesto a punto permite el escalado del proceso a una escala multigramo, por lo que queda patente su aplicación a escala industrial.

Otra de las ventajas del procedimiento de la invención está asociada al empleo de oxígeno molecular como oxidante abundante y medioambientalmente benigno, y además a su empleo a presión similar a la atmosférica lo que evita la complicación del sistema de reacción.

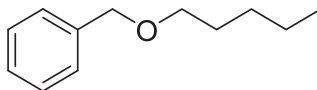
Además el tipo de disolvente empleado presenta una toxicidad entre baja y nula.

A continuación se presentan ejemplos para ilustrar el procedimiento de la invención que no deben ser considerados en ningún caso como limitativos del alcance de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1

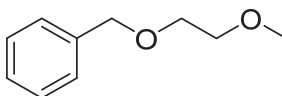
Preparación del ((pentiloxi)metil)benzeno.



En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió 1-pentanol (0,54 mL, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de bencilo (0,59 mL, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Se dejó atemperar y se añadió H₂O (10 mL). A continuación se extrajo dicha fase acuosa con éter etílico (Et₂O) (4 x 6 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue eliminado a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía flash (acetato de etilo (EtOAc)/Hexano 4:96) proporcionando el ((petiloxi)metil)benzeno como un aceite amarillo (873 mg, 98%). RMN-¹H (δ, ppm) 1.05-1.10 (m, 3H, CH₃), 1.49-1.53 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.76-1.81 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 3.59 (t, J = 6.6, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 4.62 (s, 2H, PhCH₂O), 7.37-7.50 (m, 5H, H_{arom}); RMN-¹³C (δ, ppm) 14.1 (CH₃), 22.6 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 28.5 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 29.6 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 70.6 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 72.9 (PhCH₂O), 127.5 (C_{arom-H}), 127.6 (C_{arom-H}), 128.4 (C_{arom-H}), 138.8 (C_{q-arom}); EM (m/z) 179.1 (MH⁺); EMAR calculado para C₁₂H₁₈O 178,1358; encontrado 178,1357.

Ejemplo 2

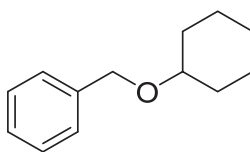
Preparación del ((2-metoxietoxi)metil)benzeno.



En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió 2-metoxietanol (0,39 mL, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de bencilo (0,59 mL, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el ((2-metoxietoxi)metil)benzeno como un aceite amarillo (756 mg, 91%). RMN-¹H (δ, ppm) 3.26 (s, 3H, OCH₃), 3.42-3.56 (m, 2H, OCH₂CH₂OCH₃), 3.48-3.52 (m, 2H, OCH₂CH₂OCH₃), 4.45 (s, 2H, PhCH₂O), 7.16-7.28 (m, 5H, H_{arom}); RMN-¹³C (δ, ppm) 58.9 (OCH₃), 69.3 (OCH₂CH₂OCH₃), 71.9 (OCH₂CH₂OCH₃), 73.2 (PhCH₂O), 127.5 (C_{arom-H}), 127.7 (C_{arom-H}), 128.3 (C_{arom-H}), 138.3 (C_{q-arom}); EM (m/z) 167.1 (MH⁺); EMAR calculado para C₁₀H₁₄O₂ 166,0994; encontrado 166,0994.

Ejemplo 3

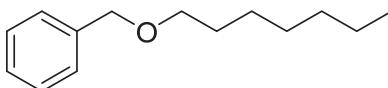
Preparación del ((ciclohexiloxi)metil)benzeno.



En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió ciclohexanol (0,77 mL, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de bencilo (0,59 mL, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el ((ciclohexiloxi)metil)benceno como un aceite amarillo (713 mg, 75%). RMN- ^1H (δ , ppm) 1.34-1.58 (m, 5H, CH_2), 1.66-1.68 (m, 1H, CH_2), 1.87-1.92 (m, 2H, CH_2), 2.05-2.11 (m, 2H, CH_2), 3.45-3.52 (m, 1H, CH), 4.66 (s, 2H, PhCH_2O), 7.37-7.50 (m, 5H, H_{arom}); RMN- ^{13}C (δ , ppm) 24.2 (CH_2), 26.1 (CH_2), 32.4 (CH_2), 69.8 (PhCH_2O), 76.9 (CH), 127.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.5 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 128.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 139.5 ($\text{C}_{\text{q-arom}}$); EM (m/z) 191.1 (MH^+); EMAR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$ 190,1358; encontrado 190,1360.

Ejemplo 4

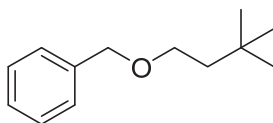
Preparación del ((heptiloxi)metil)benceno.



En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió 1-heptanol (0,71 mL, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de bencilo (0,59 mL, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el ((heptiloxi)metil)benceno como un aceite amarillo (618 mg, 60%). RMN- ^1H (δ , ppm) 0.97 (t, $J = 6.6$, 3H, CH_3), 1.37-1.49 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.71 (q, $J = 6.6$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 3.55 (t, $J = 6.6$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 4.58 (s, 2H, PhCH_2O), 7.32-7.44 (m, 5H, H_{arom}); RMN- ^{13}C (δ , ppm) 14.2 (CH_3), 22.7 (CH_2), 26.3 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.9 (CH_2), 31.9 (CH_2), 70.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 72.9 (PhCH_2O), 127.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.6 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 128.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 138.8 ($\text{C}_{\text{q-arom}}$); EM (m/z) 207.1 (MH^+); EMAR calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ 206,1671; encontrado 206,1669.

Ejemplo 5

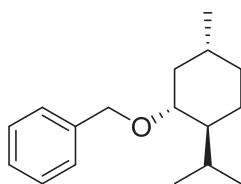
Preparación del [(3,3-dimetilbutoxi)metil)benceno.



En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió 3,3-dimetil-1-butanol (0,60 mL, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de bencilo (0,59 mL, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el [(3,3-dimetilbutoxi)metil)benceno como un aceite amarillo (672 mg, 70%). RMN- ^1H (δ , ppm) 0.96 (s, 9H, CH_3), 1.62 (t, $J = 6.8$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_3$), 3.55-3.60 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_3$), 4.53 (s, 2H, PhCH_2O), 7.28-7.38 (m, 5H, H_{arom}); RMN- ^{13}C (δ , ppm) 29.8 ($(\text{CH}_3)_3$), 43.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_3$), 67.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_3$), 73.0 (PhCH_2O), 127.5 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.6 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 128.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 138.8 ($\text{C}_{\text{q-arom}}$); EM (m/z) 193.1 (MH^+); EMAR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ 192,1514; encontrado 192,1515.

Ejemplo 6

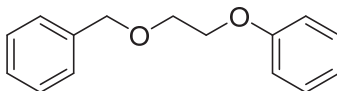
Preparación del (((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)metil)benceno.



En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanol (781 mg, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de bencilo (0,59 mL, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el (((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)metil)benceno como un aceite amarillo (618 mg, 81%). RMN-¹H (δ, ppm) 0.97 (t, J = 6.6, 3H, CH₃), 1.37-1.49 (m, 8H, CH₂CH₂(CH₂)₄CH₃), 1.71 (q, J = 6.6, 2H, CH₂CH₂(CH₂)₄CH₃), 3.55 (t, J = 6.6, 2H, CH₂CH₂(CH₂)₄CH₃), 4.58 (s, 2H, PhCH₂O), 7.32-7.44 (m, 5H, H_{arom}); RMN-¹³C (δ, ppm) 14.2 (CH₃), 22.7 (CH₂), 26.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.9 (CH₂), 31.9 (CH₂), 70.6 (CH₂CH₂(CH₂)₄CH₃), 72.9 (PhCH₂O), 127.4 (C_{arom}-H), 127.6 (C_{arom}-H), 128.4 (C_{arom}-H), 138.8 (C_{q-arom}); EM (m/z) 207.1 (M⁺); EMAR calculado para C₁₇H₂₆O 246,1984; encontrado 246,1983.

Ejemplo 7

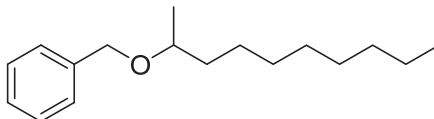
Preparación del (2-(benciloxi)etoxi)benceno.



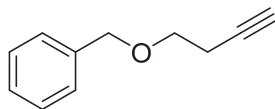
En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente presecado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió 2-fenoxietanol (0,62 mL, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de bencilo (0,59 mL, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el ((2-fenoxietoxi)metil)benceno como un aceite amarillo (1,09 g, 96%). RMN-¹H (δ, ppm) 3.93-3.96 (m, 2H, OCH₂CH₂OPh), 4.24-4.27 (m, 2H, OCH₂CH₂OPh), 4.76 (s, 2H, PhCH₂O), 7.10-7.15 (m, 3H, H_{arom}), 7.4-7.57 (m, 7H, H_{arom}); RMN-¹³C (δ, ppm) 67.5 (CH₂), 68.7 (CH₂), 73.5 (PhCH₂O), 114.8 (C_{arom}-H), 121.0 (C_{arom}-H), 127.8 (C_{arom}-H), 127.9 (C_{arom}-H), 128.6 (C_{arom}-H), 129.6 (C_{arom}-H), 138.3 (C_{q-arom}), 158.9 (C_{q-arom}); EM (m/z) 229.1 (M⁺); EMAR calculado para C₁₅H₁₆O₂ 228,1150; encontrado 228,1152.

Ejemplo 8

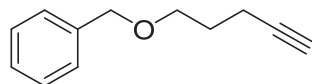
Preparación del ((decan-2-iloxi)metil)benceno.



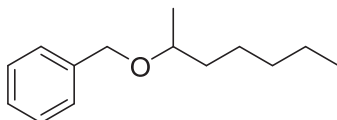
En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió 2-decanol (0,95 mL, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de bencilo (0,59 mL, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el ((decan-2-iloxi)metil)benceno como un aceite amarillo (906 mg, 73%). RMN-¹H (δ, ppm) 0.97 (t, J = 6.6, 3H, CH₃), 1.27 (d, J = 6.6, 3H, CH₃), 1.38-1.78 (m, 14H, CH(CH₂)₇CH₃), 3.58 (td, J = 6.3, 4.9, 1H, CH(CH₂)₇CH₃), 4.53 (d, J = 11.8, 1H, PhCH₂O), 4.64 (d, J = 11.9, 1H, PhCH₂O), 7.32-7.45 (m, 5H, H_{arom}); RMN-¹³C (δ, ppm) 14.2 (CH₃), 19.7 (CH₃), 22.8 (CH₂), 25.6 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.8 (CH₂), 32.0 (CH₂), 36.8 (CH₂), 70.3 (PhCH₂O), 74.9 (CH), 127.4 (C_{arom}-H), 127.6 (C_{arom}-H), 128.3 (C_{arom}-H), 139.3 (C_{q-arom}); EM (m/z) 249.2 (M⁺); EMAR calculado para C₁₇H₂₈O 248,2140; encontrado 248,2139

Ejemplo 9**Preparación del ((but-3-in-1-ilo)metil)benceno.**

En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió 3-butin-1-ol (0,38 mL, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de bencilo (0,59 mL, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el ((but-3-in-1-ilo)metil)benceno como un aceite amarillo (512 mg, 64%). RMN-¹H (δ, ppm) 2.10 (t, J = 2.7, 1H, CH), 2.56 (td, J = 6.9, 2.6, 2H, CH₂CH₂C≡CH), 3.65 (t, J = 7, 2H, CH₂CH₂C≡CH), 4.6 (s, 2H, PhCH₂O), 7.33-7.45 (m, 5H, H_{arom}); RMN-¹³C (δ, ppm) 19.9 (CH₂), 68.3 (CH₂), 69.8 (CH), 72.9 (PhCH₂O), 81.4 (C≡CH), 127.7 (C_{arom}-H), 127.9 (C_{arom}-H), 128.5 (C_{arom}-H), 138.3 (C_q-arom); EM (m/z) 161.1 (MH⁺); EMAR calculado para C₁₁H₁₂O 160,0888; encontrado 160,0890

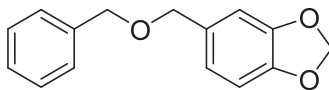
Ejemplo 10**Preparación del ((pent-4-in-1-ilo)metil)benceno.**

En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió 4-pentin-1-ol (0,46 mL, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de bencilo (0,59 mL, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el ((pent-4-in-1-ilo)metil)benceno como un aceite amarillo (627 mg, 72%). RMN-¹H (δ, ppm) 1.84-1.99 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂C≡CH), 2.06 (t, J = 2.7, 1H, CH), 2.40 (td, J = 7.1, 2.6, 2H, CH₂CH₂CH₂C≡CH), 3.64 (t, J = 7, 2H, CH₂CH₂CH₂C≡CH), 4.58 (s, 2H, PhCH₂O), 7.33-7.47 (m, 5H, H_{arom}); RMN-¹³C (δ, ppm): 15.4 (CH₂), 28.8 (CH₂), 68.7 (CH₂), 68.8 (CH), 73 (PhCH₂O), 84 (C≡CH), 127.6 (C_{arom}-H), 127.7 (C_{arom}-H), 128.5 (C_{arom}-H), 138.7 (C_q-arom); EM (m/z) 175.1 (MH⁺); EMAR calculado para C₁₂H₁₄O 174,1045; encontrado 174,1044

Ejemplo 11**Preparación del ((heptan-2-ilo)metil)benceno.**

En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió 2-heptanol (0,71 mL, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de bencilo (0,59 mL, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el ((heptan-2-ilo)metil)benceno como un aceite amarillo (845 mg, 82%). RMN-¹H (δ, ppm) 1.03 (t, J = 6.8, 3H, CH₃), 1.31 (d, J = 6.2, 3H, CH₃), 1.39-1.79 (m, 8H, CH(CH₂)₆CH₃), 3.56-3.64 (m, 1H, CH), 4.56 (d, J = 11.8, 1H, PhCH₂O), 4.58 (d, J = 11.8, 1H, PhCH₂O), 7.33-7.48 (m, 5H, H_{arom}); RMN-¹³C (δ, ppm) 14.2 (CH₃), 19.7 (CH₃), 22.8 (CH₂), 25.4 (CH₂), 32.1 (CH₂), 36.8 (CH₂), 70.4 (PhCH₂O), 74.9 (CH), 127.4 (C_{arom}-H), 127.6 (C_{arom}-H), 128.3 (C_{arom}-H), 139.3 (C_q-arom); EM (m/z) 207.1 (MH⁺); EMAR calculado para C₁₄H₂₂O 206,1671; encontrado para 206,1673.

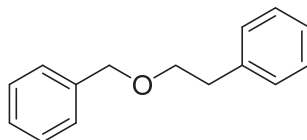
Ejemplo 12**Preparación del 5-[(fenilmetoxi)metil]1,3-benzodioxol.**



En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió piperonil alcohol (761 mg, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de bencilo (0,59 mL, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el 5-[(fenilmetoxi)metil]1,3-benzodioxol como un aceite amarillo (1,01 g, 84%). RMN-¹H (δ, ppm) 4.55 (s, 2H, PhCH₂O), 4.63 (s, 2H, OCH₂), 5.97 (s, 2H, OCH₂O), 6.86-6.91 (m, 2H, H_{arom}), 7.01 (s, 1H, H_{arom}), 7.38-7.48 (m, 5H, H_{arom}); RMN-¹³C (δ, ppm) 71.9 (PhCH₂O), 72.0 (OCH₂), 101.1 (OCH₂O), 108.1 (C_{arom}-H), 108.6 (C_{arom}-H), 121.4 (C_{arom}-H), 127.7 (C_{arom}-H), 127.8 (C_{arom}-H), 128.5 (C_{arom}-H), 132.3 (C_q-arom), 138.5 (C_q-arom), 147.3 (C_q-arom), 147.9 (C_q-arom); EM (m/z) 243.1 (MH⁺); EMAR calculado para C₁₅H₁₄O₃ 242,0943; encontrado para 242,0942.

Ejemplo 13

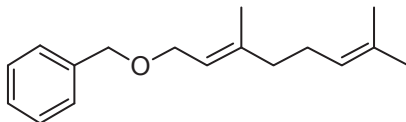
Preparación del ((2-feniletoksi)metil)benceno.



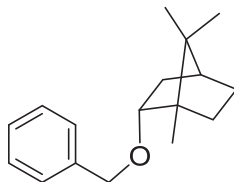
En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió feniletil alcohol (0,60 mL, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de bencilo (0,59 mL, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el ((2-feniletoksi)metil)benceno como un aceite amarillo (530 mg, 50%). RMN-¹H (δ, ppm) 3.09 (t, J = 7.1, 2H, OCH₂CH₂Ph), 3.84 (t, J = 7.2, 2H, OCH₂CH₂Ph), 4.67 (s, 2H, PhCH₂O), 7.35-7.48 (m, 5H, H_{arom}); RMN-¹³C (δ, ppm) 36.6 (OCH₂CH₂Ph), 71.4 (PhCH₂O), 73.1 (OCH₂CH₂Ph), 126.4 (C_{arom}-H), 127.7 (C_{arom}-H), 127.7 (C_{arom}-H), 128.5 (C_{arom}-H), 129.1 (C_{arom}-H), 138.6 (C_q-arom), 139.1 (C_q-arom); EM (m/z) 213.1 (MH⁺); EMAR calculado para C₁₅H₁₆O 212,1201; encontrado para 212,1199.

Ejemplo 14

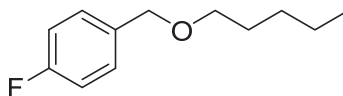
Preparación del bencil geranil eter ((E)-(((3,7-Dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)metil)benceno)



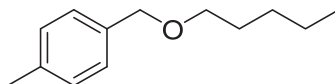
En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió geraniol (0,87 mL, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de bencilo (0,59 mL, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el bencil geranil eter como un aceite amarillo (1,09 g, 90%). RMN-¹H (δ, ppm) 1.72 (s, 3H, CH₃), 1.75 (s, 3H, CH₃), 1.80 (s, 3H, CH₃), 2.14-2.26 (m, 4H, CH₂), 4.13 (d, J = 6.1, 2H, OCH₂CH=C), 4.58 (s, 2H, PhCH₂O), 5.23 (t, J = 6.1, 1H, CH=C(CH₃)₂), 5.54 (t, J = 6.1, 1H, OCH₂CH=C), 7.33-7.46 (m, 5H, H_{arom}); RMN-¹³C (δ, ppm) 16.5 (CH₃), 17.7 (CH₃), 25.8 (CH₃), 26.5 (CH₂), 39.7 (CH₂), 66.6 (CH₂), 71.9 (PhCH₂O), 121.2 (CH=C(CH₃)₂), 124.2 (OCH₂CH=C), 127.5 (C_{arom}-H), 127.7 (C_{arom}-H), 128.3 (C_{arom}-H), 131.4 (CH=C(CH₃)₂), 138.8 (C_q-arom), 140.1 (OCH₂CH=C); EM (m/z) 245.8 (MH⁺); EMAR calculado para C₁₇H₂₄O 244,1827; encontrado para 244,1828.

Ejemplo 15**Preparación del bencil bornil eter ((1R,2R,4S)-2-(Benciloxi)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptano)**

En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió borneol (771 mg, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de bencilo (0,59 mL, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el bencil bornil eter como un aceite amarillo (1,11g, 91%). RMN-¹H (δ, ppm) 0.98 (s, CH₃), 1.00 (s, CH₃), 1.06 (s, CH₃), 1.25 (dd, J = 3.4, 13.0, 1H, CH), 1.37-1.46 (m, 2H, CH₂), 1.78-1.92 (m, 2H, CH₂), 2.22-2.32 (m, 2H, CH₂), 3.84 (dd, J = 1.8, 9.8, 1H, OCH), 4.57 (d, J = 12.2, 1H, OCH₂Ph), 4.71 (d, J = 12.2, 1H, OCH₂Ph), 7.34-7.50 (m, 5H, H_{arom}); RMN-¹³C (δ, ppm) 14.2 (CH₃), 19.0 (CH₃), 19.9 (CH₃), 26.9 (CH₂), 28.4 (CH₂), 36.3 (CH₂), 45.2 (CH), 47.9 (C), 49.5 (C), 71.7 (OCH₂Ph), 86.5 (OCH), 127.3 (C_{arom-H}), 128.3 (C_{arom-H}), 139.7 (C_{q-arom}); EM (m/z) 245.2 (MH⁺); EMAR calculado para C₁₇H₂₄O 244,1827; encontrado para 244,1825.

Ejemplo 16**Preparación del 1-fluoro-4-[(pentiloxi)metil]benceno.**

En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió pentanol (0,54 mL, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de 4-fluorobencilo (0,62 mL, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el 1-fluoro-4-[(pentiloxi)metil]benceno como un aceite amarillo (530mg, 75%). RMN-¹H (δ, ppm) 0.92-0.97 (m, 3H, CH₃), 1.35-1.41 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.63-1.68 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 3.48 (t, J = 6.6, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 4.46 (s, 2H, PhCH₂O), 7.01-7.06 (m, 2H, H_{arom}), 7.29-7.34 (m, 2H, H_{arom}); RMN-¹³C (δ, ppm) 13.9 (CH₃), 22.6 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 28.4 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 29.5 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 70.5 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 72.1 (PhCH₂O), 115.8 (d, J = 21.3, C_{arom-H}), 129.2 (d, J = 8.1, C_{arom-H}), 134.6 (d, J = 3.2, C_{q-arom}), 162.3 (d, J = 245.2, C_{q-F}); EM (m/z) 197.1 (MH⁺); EMAR calculado para C₁₂H₁₇FO 196,1263; encontrado para 196,1264

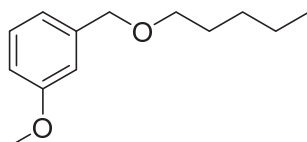
Ejemplo 17**Preparación del 1-metil-4-[(pentiloxi)metil]benceno.**

En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió pentanol (0,54 mL, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de 4-metilbencilo (925 mg, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el 1-metil-4-[(pentiloxi)metil]benceno como un aceite amarillo (384mg, 40%). RMN-¹H (δ, ppm) 1.02-1.06 (m, 3H, CH₃), 1.45-1.50 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.72-1.77 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.56 (t, J = 6.6, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 4.57 (s, 2H, PhCH₂O), 7.25 (d, J = 7.8, 2H, H_{arom}), 7.35 (d, J = 8.1, 2H, H_{arom}); RMN-¹³C (δ, ppm) 14.2 (CH₃), 21.2 (CH₃), 22.7 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 28.5 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 29.6 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 70.4

($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 72.8 (PhCH_2O), 127.8 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 135.8 ($\text{C}_{\text{q-arom}}$), 137.1 ($\text{C}_{\text{q-arom}}$); EM (m/z) 193.1 (MH^+); EMAR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ 192,1514; encontrado para 192,1514.

5 Ejemplo 18

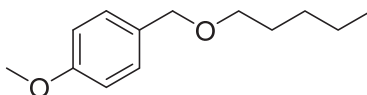
Preparación del 1-metoxi-3-[(pentiloxi)metil]benceno.



En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió pentanol (0,54 mL, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de 3-metoxibencilo (0,70 mL, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el 1-metoxi-3-[(pentiloxi)metil]benceno como un aceite amarillo (624 mg, 60%). RMN- ^1H (δ , ppm) 0.91-0.96 (m, 3H, CH_3), 1.36-1.42 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.63-1.68 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.43 (t, 2H, $J = 6.6$, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.51 (s, 2H, PhCH_2O), 6.84 (d, $J = 8.1$, 1H, H_{arom}), 6.59 (s, 2H, H_{arom}), 7.27 (t, 1H, $J = 7.9$, H_{arom}); RMN- ^{13}C (δ , ppm) 14.1 (CH_3), 22.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.4 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 55.1 (OCH_3), 70.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 72.4 (PhCH_2O), 112.9 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 113.1 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 119.8 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 140.4 ($\text{C}_{\text{q-arom}}$), 159.8 ($\text{C}_{\text{q-arom}}$); EM (m/z) 209.1 (MH^+); EMAR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 208,1463; encontrado para 208,1465.

25 Ejemplo 19

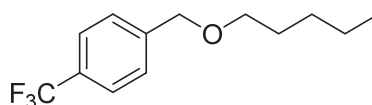
Preparación del 1-metoxi-4-[(pentiloxi)metil]benceno.



En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió pentanol (0,54 mL, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió bromuro de 4-metoxibencilo (0,74 mL, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el 1-metoxi-4-[(pentiloxi)metil]benceno como un aceite amarillo (406 mg, 39%). RMN- ^1H (δ , ppm) 0.91-0.96 (m, 3H, CH_3), 1.35-1.40 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.59-1.67 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.56 (t, $J = 6.6$, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.57 (s, 2H, PhCH_2O), 6.89 (d, $J = 8.7$, 2H, H_{arom}), 7.28 (d, $J = 8.7$, 2H, H_{arom}); RMN- ^{13}C (δ , ppm) 14.1 (CH_3), 22.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.4 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 55.1 (OCH_3), 70.2 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 72.5 (PhCH_2O), 113.7 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 130.8 ($\text{C}_{\text{q-arom}}$), 159.3 ($\text{C}_{\text{q-arom}}$); EM (m/z) 209.1 (MH^+); ; EMAR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 208,1463; encontrado para 208,1462.

45 Ejemplo 20

Preparación del 1-[(pentiloxi)metil]-4-(trifluorometil)benceno.

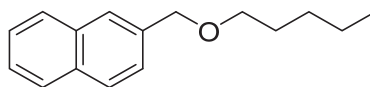


En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió pentanol (0,54 mL, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió 4-(trifluorometil)bencilo (0,77 mL,

5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el 1-[(pentiloxi)metil]-4-(trifluorometil)benceno como un aceite amarillo (1,0 g, 82%). RMN- ^1H (δ , ppm) 0.91-0.96 (m, 3H, CH_3), 1.35-1.40 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.61-1.68 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.50 (t, $J = 6.6$, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.56 (s, 2H, PhCH_2O), 7.46 (d, $J = 7.9$, 2H, H_{arom}), 7.61 (d, $J = 8$, 2H, H_{arom}); RMN- ^{13}C (δ , ppm) 13.9 (CH_3), 24.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.3 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.3 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 70.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 72.0 (PhCH_2O), 122.3 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 125.2 (q, $J = 3.8$, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.1 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.4 ($\text{C}_{\text{q-arom}}$), 129.1-130.2 (m, $\text{C}_{\text{q-arom}}$), 142.9 (CF_3); EM (m/z) 247.1 (MH^+); EMAR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}$ 246,1231; encontrado para 246,1232.

Ejemplo 21

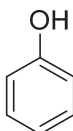
Preparación del 2-[(pentiloxi)metil]naftaleno.



En un matraz de fondo redondo se disolvió hidruro sódico (132 mg, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano previamente secado y desgasificado (25 mL) bajo atmósfera inerte. Sobre la suspensión obtenida se añadió pentanol (0,54 mL, 5 mmol), y tras un periodo de 5 minutos bajo agitación vigorosa se añadió 2-(bromometil)naftaleno (1,1 g, 5 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1 se obtuvo el 2-[(pentiloxi)metil]naftaleno como un aceite amarillo (650mg, 57%). RMN- ^1H (δ , ppm) : 0.95-0.99 (m, 3H, CH_3), 1.38-1.45 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.65-1.74 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.56 (t, $J = 6.6$, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.71 (s, 2H, PhCH_2O), 7.49-7.54 (m, 3H, H_{arom}), 7.83-7.89 (m, 4H, H_{arom}); RMN- ^{13}C (δ , ppm) 14.1 (CH_3), 22.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.4 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 70.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 73.0 (PhCH_2O), 125.7 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 125.8 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 126.0 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 126.3 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.8 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 132.9 ($\text{C}_{\text{q-arom}}$), 133.4 ($\text{C}_{\text{q-arom}}$), 136.3 ($\text{C}_{\text{q-arom}}$); EM (m/z) 229.1 (MH^+); EMAR calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}$ 228,1514; encontrado para 228,1513.

Ejemplo 22

22.1. Obtención de fenol empleando NiBr_2 y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo



En un matraz de fondo redondo se mezclaron bencil fenil éter (184 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-3}\text{M}$ en DMA, 0,0001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-3}\text{M}$ en DMA, 0,0001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120°C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Se dejó atemperar, se adicionó HCl 0,5M (10 mL) calentando la mezcla a reflujo durante 5 horas. Se dejó atemperar, y se adicionó H_2O (30 mL). A continuación se extrajo dicha fase acuosa con dietil éter (4 x 6 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl en agua (1 x 15 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía flash (AcOEt/Hexano 3:7) proporcionando el fenol como un sólido blanco-incoloro (37 mg, 40%). NMR- ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , ppm) 6.98-7.09 (m, 3H, H_{arom}), 7.31-7.37 (m, 2H, H_{arom}); NMR- ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , ppm) 115.7 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 121.2 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 130.0 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 155.3 ($\text{C}_{\text{q-arom}}$); EM (m/z): 95.1 (MH^+); EMAR calculado para $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}$ 94,0419; encontrado para 94,0420.

22.2. Obtención de fenol empleando NiCl_2 y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo

En un matraz de fondo redondo se mezclaron bencil fenil éter (184 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), cloruro de níquel(II) (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-3}\text{M}$ en DMA, 0,0001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-3}\text{M}$ en DMA, 0,0001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120°C durante 24 horas,

manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el fenol como un sólido blanco-incoloro (33 mg, 35%).

22.3. Obtención de fenol empleando $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo

En un matraz de fondo redondo se mezclaron bencil fenil éter (184 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)níquel(II) (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-3}\text{M}$ en DMA, 0,0001 mmol) y 3,5-bis-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-3}\text{M}$ en DMA, 0,0001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el fenol como un sólido blanco-incoloro (23 mg, 25%).

22.4. Obtención de fenol empleando $[\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_2]\text{NiCl}_2$ y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo

En un matraz de fondo redondo se mezclaron bencil fenil éter (184 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), cloruro de [1,3-bis(difenilfosfina)propano]níquel(II) (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-3}\text{M}$ en DMA, 0,0001 mmol) y 3,5-bis-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-3}\text{M}$ en DMA, 0,0001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el fenol como un sólido blanco-incoloro (18 mg, 20%).

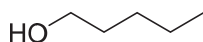
22.5. Obtención de fenol empleando $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo

En un matraz de fondo redondo se mezclaron bencil fenil éter (184 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), acetato de níquel(II) (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-3}\text{M}$ en DMA, 0,0001 mmol) y 3,5-bis-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-3}\text{M}$ en DMA, 0,0001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el fenol como un sólido blanco-incoloro (34 mg, 36%).

22.6. Obtención de fenol empleando $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo

En un matraz de fondo redondo se mezclaron bencil fenil éter (184 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), nitrato de níquel(II) (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-3}\text{M}$ en DMA, 0,0001 mmol) y 3,5-bis-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-3}\text{M}$ en DMA, 0,0001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el fenol como un sólido blanco-incoloro (5 mg, 5%).

22.7. Obtención de 1-pentanol empleando NiBr_2 y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo



En un matraz de fondo redondo se mezclaron ((pentoxi)metil)benceno (178 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-6}\text{M}$ en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-6}\text{M}$ en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 1-pentanol como un líquido incoloro (67 mg, 76%). NMR- ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , ppm) 0.86 (t, 3H, $J = 7$, CH_3), 1.18-1.24 (m, 4H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.39-1.48 (m, 2H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 3.46 (t, 2H, $J = 6.8$, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 3.75 (s, 1H, OH); NMR- ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , ppm) 13.6 (CH_3), 22.3 (CH_2), 27.8 (CH_2), 32.1 (CH_2), 61.9 (HOCH_2); EM (m/z): 89.1 (MH^+); EMAR calculado para $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}$ 88,0888; encontrado para 88,0886.

22.8. Obtención del 1-pentanol empleando NiBr_2 y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo en dioxano

En un matraz de fondo redondo se mezclaron ((pentoxi)metil)benceno (178 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-6}\text{M}$ en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-6}\text{M}$ en PEG-400, 0,0000001 mmol) en dioxano (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120

°C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 1-pentanol como un líquido incoloro (35 mg, 40%).

22.9. Obtención del 1-pentanol empleando NiBr_2 y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo en tetrahydrofurano

En un matraz de fondo redondo se mezclaron ((pentoxi)metil)benceno (178 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-6}\text{M}$ en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-6}\text{M}$ en PEG-400, 0,0000001 mmol) en tetrahydrofurano (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 21.1 se obtuvo el 1-pentanol como un líquido incoloro (4 mg, 5%).

22.10. Obtención del 1-pentanol empleando NiBr_2 y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo en PEG-1500

En un matraz de fondo redondo se mezclaron ((pentoxi)metil)benceno (178 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-6}\text{M}$ en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-6}\text{M}$ en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG-1500 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 1-pentanol como un líquido incoloro (2 mg, 2%).

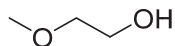
22.11. Obtención del 1-pentanol empleando NiBr_2 y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo en glicerol

En un matraz de fondo redondo se mezclaron ((pentoxi)metil)benceno (178 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-6}\text{M}$ en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-6}\text{M}$ en PEG-400, 0,0000001 mmol) en glicerol (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 1-pentanol como un líquido incoloro (59 mg, 68%).

22.12. Obtención del 1-pentanol empleando NiBr_2 y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo en glicerol a mayor escala

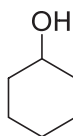
En un matraz de fondo redondo se mezclaron ((pentoxi)metil)benceno (3,56 g, 0.02 mol), acetato sódico (160 mg, 2 mmol), bromuro de níquel(II) (400 μL de una disolución $5 \times 10^{-6}\text{M}$ en PEG-400, 0,000002 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (400 μL de una disolución $5 \times 10^{-6}\text{M}$ en PEG-400, 0,000002 mmol) en PEG 400 (19 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 1-pentanol como un líquido incoloro (1,30 g, 74%).

Ejemplo 23 Preparación de 2-metoxietanol



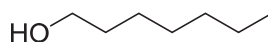
En un matraz de fondo redondo se mezclaron [(2-metoxietoxi)metil]benceno (166 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-6}\text{M}$ en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μL de una disolución $5 \times 10^{-6}\text{M}$ en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 2-metoxietanol como líquido incoloro (55 mg, 73%). NMR- ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , ppm) 3.20 (s, 3H, OCH_3), 3.49-3.54 (m, 2H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.56-3.60 (m, 2H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.56-3.60 (m, 1H, OH); NMR- ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , ppm) 58.5 (OCH_3), 61.3 ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 73.8 ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$); EM (m/z): 77,1 (MH^+); EMAR calculado para $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$ 76,0524; encontrado para 76,0522.

Ejemplo 24 Preparación de ciclohexanol.



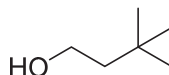
En un matraz de fondo redondo se mezclaron ((ciclohexiloxi)metil)benceno (190 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μ L de una disolución 5×10^{-6} M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μ L de una disolución 5×10^{-6} M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el ciclohexanol como aceite incoloro (76 mg, 76%). NMR-¹H (CDCl₃, δ _H, ppm) 1.11-1.33(m, 5H, CH₂), 1.48-1.56 (m, 1H, OH), 1.66-1.91 (m, 5H, CH₂), 3.55-3.62 (m, 1H, CH); NMR-¹³C (CDCl₃, δ _C, ppm) 24.3 (CH₂), 25.4 (CH₂), 35.5 (CH₂), 70.26 (CH); EM (m/z): 101.1 (MH⁺); EMAR calculado para C₆H₁₂O 100,0888; encontrado para 100,0887.

Ejemplo 25 Preparación de 1-heptanol.



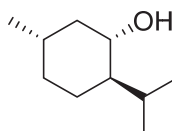
En un matraz de fondo redondo se mezclaron ((heptiloxi)metil)benceno(206 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μ L de una disolución 5×10^{-6} M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μ L de una disolución 5×10^{-6} M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 1-heptanol como líquido incoloro (81 mg, 70%). NMR-¹H (CDCl₃, δ _H, ppm) 0.82-0.87 (m, 3H, CH₃), 1.23-1.31 (m, 8H, HOCH₂CH₂(CH₂)₄CH₃), 1.49-1.54 (m, 2H, HOCH₂CH₂(CH₂)₄CH₃), 2.51 (s, 1H, OH), 3.57 (t, 2H, J = 6.7, HOCH₂CH₂(CH₂)₄CH₃); NMR-¹³C (CDCl₃, δ _C, ppm) 14.0 (CH₃), 22.6 (CH₂), 25.7 (CH₂), 29.1 (CH₂), 31.8 (CH₂), 32.7 (CH₂), 62.7 (CH₂OH); EM (m/z): 117.2 (MH⁺); EMAR calculado para C₇H₁₆O 116,1201; encontrado para 116,1200.

Ejemplo 26 Preparación de 3,3-dimetil-1-butanol



En un matraz de fondo redondo se mezclaron [(3,3-dimetilbutoxi)metil]benceno(192 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μ L de una disolución 5×10^{-6} M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μ L de una disolución 5×10^{-6} M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 3,3-dimetil-1-butanol como líquido incoloro (52 mg, 51%). NMR-¹H (CDCl₃, δ _H, ppm) 0.86 (s, 9H, HOCH₂CH₂C(CH₃)₃), 1.42-1.47 (m, 2H, HOCH₂CH₂C(CH₃)₃), 2.90-2.97 (m, 1H, OH), 3.57-3.63 m, 2H, HOCH₂CH₂C(CH₃)₃); NMR-¹³C (CDCl₃, δ _C, ppm) 29.4 (HOCH₂CH₂C(CH₃)₃), 29.4 (HOCH₂CH₂C(CH₃)₃), 45.9(HOCH₂CH₂C(CH₃)₃), 59.3 (HOCH₂CH₂C(CH₃)₃); EM (m/z): 103.2 (MH⁺); EMAR calculado para C₆H₁₄O 102,1045; encontrado para 102,1047.

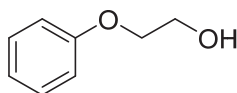
Ejemplo 27 Preparación de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanol.



En un matraz de fondo redondo se mezclaron (((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)metil)benceno (206 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μ L de una disolución 5×10^{-6} M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μ L de una disolución 5×10^{-6} M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanol como un sólido cristalino blanco-incoloro (117 mg, 75%). NMR-¹H (CDCl₃, δ _H, ppm) 0.77 (dd,

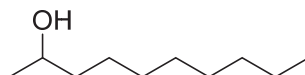
3H, J = 6.9, 1.2, CH₃), 0.80-1.02 (m, 8H, CH₂), 1.08 (ddt, 1H, J = 15.1, 10, 2.9, CH), 1.27-1.46 (m, 1H, CH₂), 1.60 (ddt, 2H, J = 14, 12.6, 3, CH), 1.88-1.97 (m, 1H, CH₂), 2.15 (pd, 1H, J = 7, 2.7, CH), 3.56 (td, 1H, J = 10.4, 4.3, CHOH); NMR-¹³C (CDCl₃, δ_C, ppm) 16.1 (CH₃), 21 (CH₃), 22.2 (CH₃), 23.5 (CH₂), 25.8 (CH), 31.6 (CH), 34.5 (CH₂), 45 (CH₂), 50.2 (CH), 71.6 (CHOH); 172.1 (COOH); EM (m/z): 157.2 (MH⁺); EMAR calculado para C₁₀H₂₀O 156,1514; encontrado para 156,1515.

Ejemplo 28 Preparación de 2-fenoxietanol.



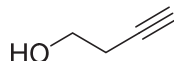
En un matraz de fondo redondo se mezclaron ((2-fenoxietoxi)metil)benceno (228 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μL de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μL de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 2-fenoxietanol como un aceite incoloro (98 mg, 71%). NMR-¹H (CDCl₃, δ_H, ppm) 3.23 (s, 1H, OH), 3.93-3.98 (m, 2H, HOCH₂CH₂OPh), 4.04-4.08 (m, 2H, HOCH₂CH₂OPh), 6.92-7.03 (m, 3H, H_{arom}), 7.28-7.34 (m, 2H, H_{arom}); NMR-¹³C (CDCl₃, δ_C, ppm) 62.3 (HOCH₂CH₂OPh), 69.2 (HOCH₂CH₂OPh), 114.6 (C_{arom}-H), 121.1 (C_{arom}-H), 139.6 (C_{arom}-H), 158.7 (C_{q-arom}); EM (m/z): 139.1 (MH⁺); EMAR calculado para C₈H₁₀O₂ 138,0681; encontrado para 138,0679.

Ejemplo 29 Preparación de 2-decanol.



En un matraz de fondo redondo se mezclaron ((decan-2-ilo)metil)benceno (248 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μL de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μL de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 2-decanol como un aceite viscoso incoloro (115 mg, 73%). NMR-¹H (CDCl₃, δ_H, ppm) 0.78 (t, 3H, J = 6.5, CH₃), 1.06 (d, 3H, J = 6.1, CH₃), 1.16-1.39 (m, 14H, CH₂), 3.06-3.08 (m, 1H, CH), 3.63 (s, 1H, OH); NMR-¹³C (CDCl₃, δ_C, ppm) 13.9 (CH₃), 22.6 (CH₂), 23.1 (CH₃), 25.8 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 31.8 (CH₂), 67.6 (CH); EM (m/z): 159.3 (MH⁺); EMAR calculado para C₁₀H₂₂O 158,1671; encontrado para 158,1671.

Ejemplo 30 Preparación de 3-butin-1-ol.



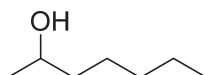
En un matraz de fondo redondo se mezclaron ((but-3-in-1-ilo)metil)benceno (160 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μL de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μL de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 3-butin-1-ol como un líquido incoloro (42 mg, 60%). NMR-¹H (CDCl₃, δ_H, ppm) 2.01 (t, 1H, J = 2.7, CH), 2.42 (td, 2H, J = 6.3, 2.7, OHCH₂CH₂C≡CH), 2.59 (s, 1H, OH), 3.70 (t, 2H, J = 6.3, OHCH₂CH₂C≡CH); NMR-¹³C (CDCl₃, δ_C, ppm) 22.6 (OHCH₂CH₂C≡CH), 60.75 (OHCH₂CH₂C≡CH), 70.1 (CH), 81.3 (C≡CH); EM (m/z): 71.1 (MH⁺); EMAR calculado para C₄H₆O 70,0419; encontrado para 70,0421.

Ejemplo 31 Preparación de 4-pentin-1-ol.



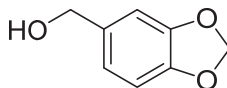
En un matraz de fondo redondo se mezclaron ((pent-4-in-1-iloxi)metil)benceno (174 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μ L de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μ L de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 4-pentin-1-ol como un líquido incoloro (49 mg, 58%). NMR-¹H (CDCl₃, δ _H, ppm) 1.64-1.72 (m, 2H, HOCH₂CH₂CH₂C≡CH), 1.92 (t, 1H, J = 2.6, C≡CH), 2.22 (td, 2H, J = 7, 2.7, HOCH₂CH₂CH₂C≡CH), 3.21 (s, 1H, OH), 3.63 (t, 2H J = 6.3, HOCH₂CH₂CH₂C≡CH); NMR-¹³C (CDCl₃, δ _C, ppm) 14.8 (HOCH₂CH₂CH₂C≡CH), 30.9 (HOCH₂CH₂CH₂C≡CH), 60.9 (HOCH₂CH₂CH₂C≡CH), 68.7 (C≡CH), 83.9 (C≡CH); EM (m/z): 85.1 (MH⁺); EMAR calculado para C₅H₈O 84,0575; encontrado para 84,0576.

Ejemplo 32 Preparación de 2-heptanol.



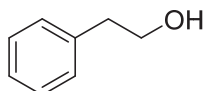
En un matraz de fondo redondo se mezclaron ((hepta-2-iloxi)metil)benceno (206 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μ L de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μ L de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 2-heptanol como un líquido incoloro (66 mg, 57%). NMR-¹H (CDCl₃, δ _H, ppm) 0.69-0.86 (m, 3H, CH₃), 1.05 (d, 3H, J = 6.2, CH₃), 1.15-1.35 (m, 8H, CH₂), 2.97 (d, 1H, J = 4.6, OH), 3.51-3.77 (m, 1H, CH); NMR-¹³C (CDCl₃, δ _C, ppm) 13.8 (CH₃), 22.5 (CH₂), 23.1 (CH₂), 25.4 (CH₃), 31.8 (CH₂), 39.2 (CH₂), 67.6 (CH); EM (m/z): 117.2 (MH⁺); EMAR calculado para C₇H₁₆O 116,1201; encontrado para 116,1202.

Ejemplo 33 Preparación de piperonil alcohol.

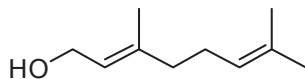


En un matraz de fondo redondo se mezclaron 5-((benciloxi)metil)-1,3-benzo[d]dioxol (242 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μ L de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μ L de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el piperonil alcohol (benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmethanol) como un sólido blanco (102 mg, 67%). NMR-¹H (CDCl₃, δ _H, ppm) 4.54 (s, 2H, HOCH₂), 5.93 (s, 2H, OCH₂O), 6.77-6.84 (m, 3H, H_{arom}); NMR-¹³C (CDCl₃, δ _C, ppm) 65.2 (HOCH₂), 101.0 (OCH₂O), 107.9 (C_{arom}), 108.2 (C_{arom}), 120.5 (C_{arom}), 134.9 (C_{q-arom}), 147.1 (C_{q-arom}), 147.8 (C_{q-arom}); EM (m/z): 153.1 (MH⁺); EMAR calculado para C₈H₈O₃ 152,0473; encontrado para 152,0471.

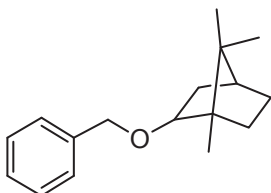
Ejemplo 34 Preparación de 2-feniletanol.



En un matraz de fondo redondo se mezclaron ((2-feniletoksi)metil)benceno (212 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μ L de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μ L de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 2-feniletanol como un líquido incoloro (73 mg, 60%). NMR-¹H (CDCl₃, δ _H, ppm) 2.90 (t, 2H, J = 6.9, PhCH₂CH₂OH), 3.50 (s, 1H, OH), 3.85 (t, 2H, J = 6.9, PhCH₂CH₂OH), 7.27-7.41 (m, 5H, H_{arom}); NMR-¹³C (CDCl₃, δ _C, ppm) 39.2 (CH₂), 63.5 (CH₂OH), 126.4 (C_{arom-H}), 128.6 (C_{arom-H}), 129.4 (C_{arom-H}), 138.8 (C_{q-arom}); EM (m/z): 123.1 (MH⁺); EMAR calculado para C₈H₁₀O 122,0732; encontrado para 122,0733.

Ejemplo 35 Preparación de geraniol.

En un matraz de fondo redondo se mezclaron bencil geraniol éter (244 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μ L de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μ L de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el geraniol como un líquido incoloro (92 mg, 60%). NMR-¹H (CDCl₃, δ _H, ppm) 1.58 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.66 (s, 3H, CH₃), 2.10 (m, 4h, CH₂), 4.12 (d, 2H, J = 6.9, CH₂OH), 5.05-5.10 (m, 1H, CH=C(CH₃)₂), 5.36-5.41 (m, 1H, CH=CCH₂(CH₃)); NMR-¹³C (CDCl₃, δ _C, ppm) 16.2 (CH₃), 17.6 (CH₃), 25.6 (CH₃), 26.4 (CH₂), 39.5 (CH₂), 59.2 (CH₂OH), 123.4 (CH=CCH₂(CH₃)), 123.9 (CH=C(CH₃)₂), 131.66 (CH=C(CH₃)₂), 139.4 (CH=CCH₂(CH₃)); EM (m/z): 155.1 (MH⁺); EMAR calculado para C₁₀H₁₈O 154,1358; encontrado para 154,1359.

Ejemplo 36 Preparación de Borneol.

En un matraz de fondo redondo se mezclaron bencil bornil éter (244 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μ L de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μ L de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el borneol como un sólido blanco (89 mg, 58%). NMR-¹H (CDCl₃, δ _H, ppm) 0.84 (s; 3H, CH₃), 0.85 (s, 3H, CH₃), 0.86 (s, 3H, CH₃), 0.94 (dd, 1H, J = 3.5, 13.4, CH₂), 1.20-1.35 (m, 1H, CH₂), 1.45 (d, 1H, J = 5.1, CH₂), 1.62 (t, 1H, J = 4.5, CH₂), 1.67-1.96 (m, 2h, CH₂), 2.27 (dddd, 1H, J = 3.4, 4.8, 9.9, 13.4, CH), 4.00 (ddd, 1H, J = 3.1, 5.2, 8.9, CHOH); NMR-¹³C (CDCl₃, δ _C, ppm) 13.3 (CH₃), 18.7 (CH₃), 20.2 (CH₃), 25.9 (CH₂), 28.3 (CH₂), 39.0 (CH₂), 45.1 (CH), 48.0 (C(CH₃)(C(CH₃)₂)), 49.5 (C(CH₃)(C(CH₃)₂)), 77.4 (CHOH); EM (m/z): 155.1 (MH⁺); EMAR calculado para C₁₀H₁₈O 154,1358; encontrado para 154,1360.

Ejemplo 37 Preparación de 1-pentanol desde 1-fluoro-4-((pentoxi)metil)benceno

En un matraz de fondo redondo se mezclaron 1-fluoro-4-((pentoxi)metil)benceno (196 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μ L de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μ L de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 1-pentanol como un líquido incoloro (59 mg, 68%).

Ejemplo 38 Preparación de 1-pentanol desde 1-metil-4-((pentoxi)metil)benceno

En un matraz de fondo redondo se mezclaron 1-metil-4-((pentoxi)metil)benceno (192 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 μ L de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 μ L de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 1-pentanol como un líquido incoloro (61 mg, 69%).

Ejemplo 39 Preparación de 1-pentanol desde 1-metoxi-3-((pentoxi)metil)benceno

En un matraz de fondo redondo se mezclaron 1-metoxi-3-((pentoxi)metil)benceno (208 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 µL de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 µL de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 1-pentanol como un líquido incoloro (51 mg, 58%).

Ejemplo 40 Preparación de 1-pentanol desde 1-metoxi-4-((pentoxi)metil)benceno

En un matraz de fondo redondo se mezclaron 1-metoxi-4-((pentoxi)metil)benceno (208 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 µL de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 µL de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 1-pentanol como un líquido incoloro (59 mg, 67%).

Ejemplo 41 Preparación de 1-pentanol desde 1-((pentoxi)metil)-4-(trifluorometil)benceno

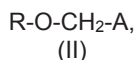
En un matraz de fondo redondo se mezclaron 1-((pentoxi)metil)-4-(trifluorometil)benceno (246 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 µL de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 µL de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 1-pentanol como un líquido incoloro (49 mg, 56%).

Ejemplo 42 Preparación de 1-pentanol desde 2-((pentoxi)metil)naftaleno

En un matraz de fondo redondo se mezclaron 2-((pentoxi)metil)naftaleno (228 mg, 1 mmol), acetato sódico (8 mg, 0,1 mmol), bromuro de níquel(II) (20 µL de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) y 3,5-bis((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (20 µL de una disolución 5 x 10⁻⁶M en PEG-400, 0,0000001 mmol) en PEG 400 (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno (1 atm). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 48 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 22.1 se obtuvo el 1-pentanol como un líquido incoloro (62 mg, 70%).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula (II)

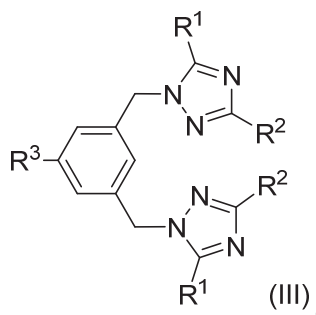


donde

R representa un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₁₄, alquenilo C₂₋₁₄, alquinilo C₄₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₁₄, heterocicloalquilo C₃₋₁₄, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, alcoxi (O-(C₁₋₆)), y arilo (-O-(C₆₋₁₀)),

A representa un grupo arilo C₆₋₁₄, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi (O-(C₁₋₆)), halógeno y haloalquilo (C₁₋₆),

con oxígeno molecular (O₂) a presión comprendida entre 1 y 1,2 atm, en un disolvente éter o poliol, y en presencia de un compuesto de níquel, una sal alcalina de acetato, y un derivado de 1,2,4-triazol de fórmula (III)



donde, los sustituyentes R¹ y R², iguales o diferentes entre sí se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y arilo C₆, y el sustituyente R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y alcóxicarbonilo ((C₁₋₆)-O-C(O)-), para obtener un compuesto de fórmula (I):



donde R tiene el mismo significado definido anteriormente.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de níquel es una sal de níquel (II).

3. Un procedimiento según la reivindicación 2 en el que la sal de níquel (II) se selecciona de bromuro de níquel(II), cloruro de níquel (II), diclorobis(trifenilfosfina)níquel(II), cloruro de [1,3-bis(difenilfosfina)propano]-níquel(II), acetato de níquel(II), nitrato de níquel (II) y sus mezclas.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3 en el que la sal de níquel (II) es bromuro de níquel(II).

5. Un procedimiento según la reivindicación 2-4, en el que la cantidad de níquel que se emplea es de 0,01% a 0,00001% molar respecto a los moles del compuesto de fórmula (II).

6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el derivado de 1,2,4-triazol de fórmula (III) R¹ y R², iguales o diferentes entre sí se seleccionan de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, y el R³ se selecciona entre hidrógeno y alcóxicarbonilo((C₁₋₆)-O-C(O)-).

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que el derivado de 1,2,4-triazol de fórmula (III) es el compuesto 3,5-bis-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, en el que la cantidad de derivado de 1,2,4-triazol utilizado es de 0,01% a 0,00001% molar respecto a los moles del compuesto de fórmula (II).

9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal alcalina de acetato es acetato de sodio.

10. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 9, en el que la cantidad de sal alcalina utilizada es de 10% molar respecto a los moles del compuesto de fórmula (II).

11. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente se selecciona de entre 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, etilen glicol, propilen glicol, glicerol, polietilen glicol 400 (PEG-400) 400, PEG-1500 y sus mezclas.

12. Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que el disolvente se selecciona de PEG 400, PEG 1500, glicerol y sus mezclas.

13. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la temperatura de reacción está comprendida entre 110°C-130°C.

14. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula (II) A representa un grupo seleccionado de fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-(trifluorometil)fenilo y naftilo.

15. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (II) se selecciona de:

- [1] ((Pentiloxi)metil)benceno.
- [2] [(2-Metoxietoxi)metil]benceno
- [3] [(Ciclohexiloxi)metil]benceno
- [4] [(Heptiloxi)metil]benceno
- [5] [(3,3-Dimetilbutoxi)metil]benceno
- [6] (((1R,2S,5R)-2-Isopropil-5-metilciclohexiloxi)metil)benceno
- [7] (2-(Benciloxi)etoxi)benceno
- [8] ((Decan-2-iloxi)metil)benceno.
- [9] ((But-3-in-1-iloxi)metil)benceno
- [10] ((Pent-4-in-1-iloxi)metil)benceno.
- [11] ((Heptan-2-iloxi)metil)benceno
- [12] 5-((Benciloxi)metil)benzo[d][1,3]dioxol
- [13] (2-(Benciloxi)etil)benceno
- [14] (E)-(((3,7-Dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)metil)benceno
- [15] (1R,2R,4S)-2-(Benciloxi)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptano
- [16] 1-Fluoro-4-[(pentiloxi)metil]benceno
- [17] 1-Metil-4-[(pentiloxi)metil]benceno
- [18] 1-Metoxi-3-[(pentiloxi)metil]benceno
- [19] 1-Metoxi-4-[(pentiloxi)metil]benceno
- [20] 1-[(Pentiloxi)metil]-4-(trifluorometil)benceno.
- [21] 2-[(Pentiloxi)metil]naftaleno
- [22] (Benziloxi)benceno

16. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) obtenido se selecciona de:

- [1] Fenol
- [2] 1-Pentanol
- [3] 2-Metoxietan-1-ol
- [4] Ciclohexanol
- [5] 1-Heptanol
- [6] 3,3-Dimetil-1-butanol
- [7] (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexan-1-ol; ((1S,2R,5S)-(+)-Menthol)
- [8] 2-Fenoxietanol
- [9] 2-Decanol
- [10] 3-Butin-1-ol
- [11] 4-Pentin-1-ol
- [12] 2-Heptanol
- [13] Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetanol; (Piperonil alcohol)
- [14] 2-Feniletanol
- [15] (E)-3,7-Dimetilocta-2,6-dien-1-ol; (Geraniol)
- [16] (1R,2R,4S)-1,7,7-Trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol; (D-(+)-Borneol)



- ②① N.º solicitud: 201630471
②② Fecha de presentación de la solicitud: 14.04.2016
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C29/50** (2006.01)
B01J23/755 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	G Urgoitia et al, RSC Advances 2015, vol 5, páginas. 103210-103217. "Aerobic oxidation at benzylic positions catalyzed by a simple Pd(OAc) ₂ /bis-triazole system"	1-14
A	A Perosa et al, Green Chemistry 2002, vol 4, páginas. 492-494. "Mild catalytic multiphase hydrogenolysis of benzyl ethers"	1,14-16

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
28.10.2016

Examinador
M.Fernández Fernández

Página
1/4

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

C07C, B01J

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

INVENES, EPODOC, WPI, ESPACENET, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.10.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-16	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-16	SI
	Reivindicaciones	NO

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	G Urgoitia et al, RSC Advances 2015, vol 5, págs. 103210-103217. "Aerobic oxidation at benzylic positions catalyzed by a simple Pd(OAc) ₂ /bis-triazole system"	2015
D02	A Perosa et al, Green Chemistry 2002, vol 4, págs. 492-494. "Mild catalytic multiphase hydrogenolysis of benzyl ethers"	2002

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

La solicitud reivindica un procedimiento, reivindicación 1, para la desprotección de alcoholes a partir de los correspondientes éteres bencílicos, la desbencilación se realiza con oxígeno molecular en presencia de una sal de níquel, reivindicaciones 2-5, un derivado de 1, 2,4-triazol (reivindicaciones 6-8) y acetato sódico (reivindicaciones 9,10), en un disolvente éter o poliol, reivindicaciones 11-13. En las reivindicaciones 14-16 se concretan varios compuestos de partida y alcoholes finales.

El documento D1 divulga la oxidación de alcoholes bencílicos a las cetonas correspondientes utilizando condiciones de reacción similares a las de la solicitud (oxígeno molecular en presencia de acetato de paladio, acetato sódico y el derivado de triazol), no se menciona la posibilidad de aplicar este procedimiento para obtener alcoholes rompiendo el enlace O-CH₂Ar, la reacción conduce al carbonilo correspondiente.

El documento D2 divulga la obtención de alcoholes R-OH a partir de éteres bencílicos R-OBn por hidrogenolisis en un sistema multifase y utilizando como catalizadores Pd/C, Pt/C y Ni-Raney siendo este último el más conveniente.

Ninguno de estos documentos divulga la ruptura del enlace -O-CH₂Ar para obtener los respectivos alcoholes -OH utilizando las condiciones de reacción de la solicitud, por lo que el proceso se considera nuevo, por otra parte se considera inventivo pues no hay base en el estado de la técnica divulgado en D1 y D2 para suponer que las condiciones de reacción de D1 sean aplicables a la desprotección de alcoholes por desbencilación de los éteres bencílicos (D2).

En consecuencia se considera que las reivindicaciones 1-16 son nuevas e inventivas, por lo que cumplen las condiciones de los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.