

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 359**

51 Int. Cl.:

C07C 45/54 (2006.01)

C07C 49/653 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2014 PCT/FR2014/051605**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.01.2015 WO15001225**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2014 E 14739890 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 3016927**

54 Título: **Nuevo procedimiento de síntesis de la khusimona**

30 Prioridad:

03.07.2013 FR 1356478

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

19.04.2018

73 Titular/es:

**ROBERTET S.A. (33.3%)
37, Avenue Sidi Brahim
06130 Grasse, FR;
UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
DIRVED (33.3%) y
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (33.3%)**

72 Inventor/es:

**BELHASSEN, EMILIE;
BALDOVINI, NICOLAS;
FILIPPI, JEAN-JACQUES y
BREVARD, HUGUES**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 664 359 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevo procedimiento de síntesis de la khusimona.

5 El término "vetiver" designa en francés unas plantas de la familia de las *Poaceae* (Gramíneas). Se trata de varias especies del género *Chrysopogon* (anteriormente *Vetiveria*). Se conocen una docena de especies que crecen en las zonas tropicales. La más conocida es *Chrysopogon zizanioides*, que crece sobre todo en el sub-continente indio. Otras dos especies se cultivan frecuentemente: *Chrysopogon nigritanus* en África austral y *Chrysopogon nemoralis* en el sudeste de Asia.

10 La planta se presenta en forma de grandes matas verdes, cuyas raíces se desarrollan verticalmente y pueden alcanzar unas profundidades que van hasta tres metros.

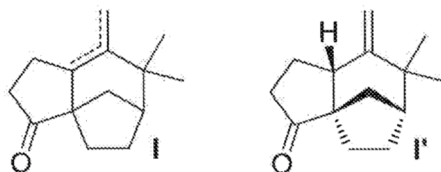
15 Después de la destilación, las raíces de vetiver proporcionan un aceite esencial muy viscoso utilizado en perfumería. Es una esencia de sabor fino y complejo: amaderado, aromático, verde, terroso, algunas veces ligeramente ahumado o cítrico.

20 Numerosos perfumes del mercado contienen como ingrediente clave el aceite esencial de vetiver o sus derivados, como por ejemplo los acetatos de vetiverilo.

En la actualidad, no hay disponible en el comercio ningún material oloroso sintético correspondiente al aceite esencial de vetiver.

25 La ausencia de sustituto sintético se debe en parte a la naturaleza compleja de los constituyentes de la esencia de vetiver.

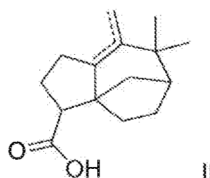
30 Los estudios olfatométricos llevados a cabo por la solicitante sobre diferentes extractos, fracciones, y derivados de vetiver, han permitido identificar varios de los principales compuestos de impacto olfativo. Entre estas moléculas de impacto, las que presentan un esqueleto zizanoico ocupan un lugar particular, en particular la khusimona y su isómero (por otro lado agrupados en el texto bajo el término de khusimona) cuyas estructuras corresponden a la fórmula I siguiente



35 y particularmente el isómero de fórmula I' que está reconocido como uno de los principios olorosos principales del vetiver. Esta sustancia presenta un olor a madera, típicamente vetiver y reminiscente del olor del aceite esencial de vetiver.

40 Por las razones mencionadas anteriormente, la síntesis de la khusimona suscitó rápidamente un gran interés, tanto por el reto sintético que representa la construcción de su núcleo tricíclico, que posee varios centros estereogénicos, como por sus potenciales de utilización en la industria de la perfumería. Se ha publicado un cierto número de síntesis totales académicas, pero siguen siendo difíciles de traspasar a escala industrial.

45 Sin embargo, la semisíntesis de la khusimona a partir de ácido zizanoico o de su forma ISO de fórmula II siguiente



50 es mucho más prometedora.

En efecto, este ácido está naturalmente presente, en cantidades que pueden alcanzar más del 10%, en algunos extractos de vetiver, particularmente en los aceites esenciales, y puede aislarse selectivamente por un simple lavado ácido-básico.

55 Se conocen en la técnica anterior tres métodos que permiten la conversión del ácido zizanoico en khusimona:

El documento FR 2 201 841 (3 de mayo de 1974) describe la transformación del ácido zizanoico en khusimona a través de una descarboxilación oxidativa del ácido zizanoico en acetato de 12-norziza-6(13)-en-2 β -ilo con la ayuda de tetraacetato de plomo. Este acetato se puede saponificar después, y después oxidar en khusimona. La utilización de 12 equivalentes de tetraacetato de plomo en la primera etapa hace la industrialización de esta vía de síntesis imposible debido a su coste y a su carácter contaminante.

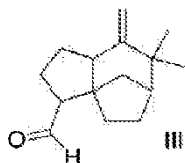
En 1980, Maurer B. (Seifen Öle Fette Wachse; 106. Ed. 1980, 13, 347) propone un enfoque alternativo en el que el zizanoato de metilo, tratado por el tertio-butilato de potasio reacciona con el oxígeno para conducir a un producto de α -hidroxilación que se puede degradar después en khusimona.

Hsing-Jang Liu *et al.* (Can. J. Chem., vol. 60, 1982) describen en 1982 la preparación de ácido zizanoico poniendo el zizanal en contacto con un reactivo oxidante que es el reactivo de Jones, cuyos residuos cromados son muy tóxicos. En 1989, Sakurai y sus colaboradores han publicado (Sakurai *et al.*, Agric. Biol. Chem., 1989, 53(5), 1449-1450) la conversión del ácido zizanoico en khusimona por vía electroquímica. Los malos rendimientos y el bajo porcentaje de conversión de esta vía de síntesis hacen que esta última resulte poco atractiva para su industrialización.

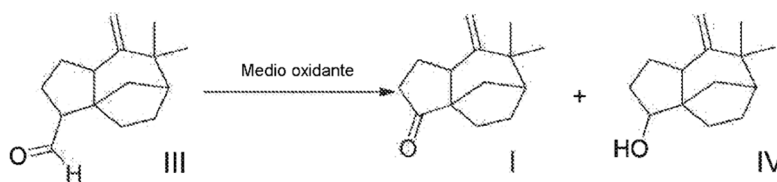
Así, subsiste todavía una necesidad de vías de síntesis de la khusimona fácilmente industrializables en las que los reactivos utilizados sean económicos, ecológicos y compatibles con la salud pública, o bien de una vía de síntesis que pudiera exonerar al operario del uso de un catalizador frecuentemente costoso y que hace generalmente la industrialización de la reacción casi imposible.

Es uno de los objetos de la presente invención. En efecto, los inventores han encontrado una vía original de semisíntesis de la khusimona. La naturaleza de los reactivos y las condiciones empleadas permiten considerar que esta nueva vía de síntesis es adaptable a escala industrial y sigue siendo muy competitiva.

Los inventores han descubierto así que el zizanal de fórmula III



presenta una reactividad inesperada y que es posible formar una mezcla de khusimona (I) y de alcoholes 12-norziza-6(13)-en-2 α -ol y 12-norziza-6(13)-en-2 β -ol (o 12-norzizaenoles) correspondientes (IV) por descarboxilación oxidativa de dicho zizanal (III) según el esquema de reacción siguiente:



Debido a que los reactivos son muy económicos, no tóxicos y no contaminantes, este método de semisíntesis parece particularmente adecuado para la producción industrial de la khusimona. Además, esta reacción se puede efectuar en ausencia de cualquier catalizador. Así, la invención tiene como primer objeto la síntesis de khusimona por descarboxilación del zizanal con un reactivo oxidante de tipo perácido o peróxido o de una mezcla de perácidos o una mezcla de peróxidos o de una mezcla de perácidos y de peróxidos que sean en sí mismos únicos o una mezcla.

Según una primera variante, la reacción se podrá realizar en presencia de una base.

Según otra variante, la reacción se puede realizar en presencia de un disolvente, preferentemente un disolvente orgánico.

Según también otra variante, preferida, la reacción se puede realizar en presencia de una base y de un disolvente orgánico.

Más precisamente, la invención tiene por objeto la síntesis de khusimona por descarboxilación oxidativa del zizanal que comprende la reacción del zizanal en presencia de un primer reactivo oxidante de tipo perácido o peróxido o de una mezcla, preferentemente en presencia de una base o de un disolvente, muy preferentemente

en presencia de una base o de un disolvente, siendo dicho disolvente ventajosamente un disolvente orgánico.

Por mezcla, se entiende mezcla de perácidos o mezcla de peróxidos o mezcla de perácidos y de peróxidos que sean en sí mismos únicos o en mezcla.

5 Según la invención, dicho reactivo oxidante se puede seleccionar de entre el agua oxigenada, el hidroperóxido de *terc*-butilo, el peróxido de di-*terc*-butilo, el peróxido de dicumilo, el peróxido de *terc*-butilo y de cumilo, el peróxido de dibenzoilo, de dilaurilo, de di-(2,4-diclorobenzoilo), el hidroperóxido de *terc*-butilo, de cumilo, de 1-feniletilo, el ácido perfórmico, el ácido peracético, el ácido perpropiónico, el ácido *m*-cloroperbenzoico, el ácido monoperftálico, el ácido monopermaleico o también el ácido trifluoroperacético.

Ventajosamente, dicho reactivo oxidante es el agua oxigenada.

15 Según la invención, la reacción de descarbonilación oxidativa del zizanal se puede realizar con una relación molar [(RO)/(Z)] entre el reactivo oxidante (RO) y el zizanal (Z) que puede estar comprendida entre 0,1 y 50, preferentemente entre 0,5 y 25, muy preferentemente entre 1 y 10, ventajosamente igual a 6.

20 Según la invención, la base se puede seleccionar de entre la sosa (NaOH), la potasa (KOH), el metanolato de sodio (MeONa), el etanolato de sodio (EtONa), el terciobutilato de potasio (*t*BuOK), el hidróxido de calcio (Ca(OH)₂), el amoniaco, el hidróxido de litio (LiOH).

Ventajosamente, dicha base puede ser sosa o potasa, muy ventajosamente potasa.

25 Según la invención, la reacción de descarbonilación oxidativa del zizanal se puede realizar con una relación molar [(B)/(Z)] entre la base (B) y el zizanal (Z) que puede estar comprendida entre 0,1 y 50, preferentemente entre 0,5 y 25, muy preferentemente entre 1 y 10, ventajosamente igual a 3.

30 Según la invención, dicho disolvente se puede seleccionar de entre el agua, el metanol, el etanol, el propanol, el isopropanol, el *n*-butanol, el *sec*-butanol, el isobutanol, el *terc*-butanol, el tetrahidrofurano (THF), el dioxano, el metil *terc*-butiléter (MTBE), el éter dietílico (Et₂O), la glima, la diglima, el diclorometano (CH₂Cl₂), el cloroformo (CHCl₃), el dimetilsulfóxido (DMSO), el acetonitrilo, el acetato de etilo, el acetato de isopropilo o unas mezclas de cualquier naturaleza (binaria, ternaria, etc.) y en cualquier proporción de estos disolventes como, por ejemplo, las mezclas binarias DMSO/metanol, THF/metanol, DMSO/THF, DMSO/Dioxano.

35 Ventajosamente, dicho disolvente orgánico puede ser el metanol o una mezcla MeOH/DMSO en cualquier proporción, muy ventajosamente una mezcla 1/1 MeOH/DMSO.

40 Según la invención, se puede realizar la reacción de descarbonilación oxidativa del zizanal a cualquier concentración de zizanal en la mezcla de reacción. Así, según la invención, se puede realizar la reacción de descarbonilación oxidativa del zizanal en una gama de concentración en zizanal en la mezcla de reacción comprendida entre 0,01 y 4,5 M, ventajosamente entre 0,02 y 0,07 M, muy ventajosamente 0,2 M.

45 Se puede considerar también no utilizar nada de disolvente o muy poco. Así, según una variante de la invención, se puede realizar la reacción de descarbonilación oxidativa del zizanal sin disolvente.

50 Según la invención, se puede realizar la reacción de descarbonilación oxidativa del zizanal a una temperatura que puede estar comprendida entre -25°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Ventajosamente, la reacción se puede iniciar a una temperatura comprendida entre -25°C y 25°C, preferentemente -25°C y 0°C. La reacción puede evolucionar después libremente hasta la temperatura de reflujo del disolvente y podrá después mantenerse a una temperatura comprendida entre 25°C y el reflujo, hasta el consumo de los reactivos. Muy preferentemente, una vez alcanzada la temperatura de reflujo del disolvente, la reacción podrá mantenerse a esta temperatura.

55 El experto en la materia sabrá, sin dificultad, detener la reacción cuando constate por extracción y análisis que la reacción ha alcanzado el avance deseado, por ejemplo, constatando el consumo parcial o total del zizanal por análisis en cromatografía gaseosa o cromatografía sobre capa delgada, o también por resonancia magnética nuclear. Por ejemplo, la reacción puede detenerse por adición de una disolución acuosa y de un disolvente orgánico o incluso una simple evaporación de los disolventes. La solución acuosa puede ser, por ejemplo: una solución de carbonato de calcio, incluso una solución acuosa reductora, ácida, neutra o básica (como, por ejemplo, una solución de ácido clorhídrico o una solución de tiosulfato de sodio). Los disolventes que forman la fase orgánica pueden ser, por ejemplo: el acetato de etilo, el éter dietílico o el éter de petróleo, el MTBE, el ciclohexano, el hexano, el pentano, el THF, incluso el diclorometano. Es posible asimismo proceder a una filtración sobre sílice/celita, o una simple evaporación de los disolventes.

65 En esta etapa según la invención, la mezcla obtenida después de la descarbonilación oxidativa del zizanal y la adición de la solución de detención se puede utilizar directamente o bien la mezcla 12-norzizaenoles

(IV)/khusimona (I) puede aislarse del medio de reacción obtenido después de la descarbonilación oxidativa del zizanal.

5 Según la invención, la reacción de descarbonilación oxidativa del zizanal empieza a partir de la adición de los reactivos. La reacción se puede llevar a cabo durante varios días sin sufrir degradación de los productos.

10 Como se ha indicado anteriormente, la reacción de descarbonilación oxidativa del zizanal lleva a la obtención de una mezcla que contiene khusimona y 12-norzizaenoles. Los rendimientos y la relación 12-norzizaenoles (IV)/khusimona (I) en final de reacción varían según el tipo de base y el número de equivalentes de los reactivos utilizados. Se observa también que la relación 12-norzizaenoles (IV)/khusimona (I) varía según el disolvente utilizado. En efecto, cuando se utiliza metanol solo, se observa mayoritariamente khusimona, mientras que una mezcla DMSO/MeOH genera más 12-norzizaenoles que khusimona.

15 Según la invención, se pueden utilizar todos los métodos conocidos por el experto en la materia que permiten aislar la mezcla 12-norzizaenoles (IV)/khusimona (I).

20 Una vez aislada, la mezcla 12-norzizaenoles (IV)/khusimona (I) se puede someter a una oxidación en presencia, por ejemplo, de un oxidante (O) seleccionado de entre el perrutenato de tetrapropilamonio o también los hipocloritos alcalinos tales como, por ejemplo, el hipoclorito de calcio o de sodio, el óxido de manganeso, el dicromato o el clorocromato de piridinio, el nitrato de cerio y de amonio (CAN), el oxidante de Collins, el trióxido de cromo, la 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ), la 2,4,6-tricloro-[1,3,5]-triazina, una mezcla de dimetilsulfóxido (DMSO) o cloruro de oxalilo (oxidación de Swern), una mezcla de DMSO y de trióxido de azufre piridina (oxidación de Parikh-Doering), una mezcla de DMSO y de anhídrido trifluoroacético, una mezcla de DMSO y de anhídrido acético, una mezcla de DMSO y de óxido de fósforo (P₂O₅), una mezcla de sulfuro de dimetilo y de *N*-clorosuccinimida (Me₂S/NCS oxidación de Corey-Kim), una mezcla de H₂O₂ y de bicarbonato de potasio (KHCO₃) (oxidación de Fleming), el peryodinano de Dess-Martin o el óxido de acetoxiodina, el ácido 2-yodoxibenzoico, el isopropóxido de aluminio, un sistema oxidante que contiene TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil), o el perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) y el *N*-metilmorfolin-*N*-óxido, preferentemente el perrutenato de tetrapropilamonio y eventualmente un cooxidante tal como, por ejemplo, el *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO), en presencia de un disolvente orgánico seleccionado de entre el diclorometano (DCM), el éter dietílico, el DMSO, el tolueno, el tetrahidrofurano (THF), o también la acetona, el acetonitrilo, el agua, o una mezcla en cualquier proporción de los disolventes citados anteriormente, preferentemente el DCM, la acetona, el DMSO y el agua o una mezcla en cualquier proporción de los disolventes citados anteriormente.

35 Esta oxidación tiene como objetivo convertir los 12-norzizaenoles (IV) en khusimona (I).

40 Otras características y ventajas de la invención se desprenderán a partir de los ejemplos siguientes, dados a título ilustrativo y no limitativo, así como de la figura 1 adjunta que presenta los resultados del análisis por cromatografía en fase gaseosa de la reacción de descarbonilación oxidativa del zizanal en presencia de agua oxigenada.

Ejemplos:

45 Ejemplo 1: Síntesis de la khusimona a partir de zizanal en presencia de agua oxigenada (H₂O₂):

En un matraz, se pone 1 equivalente de zizanal en presencia de 6 equivalentes de agua oxigenada (35% p/p en agua) y de 3 equivalentes de potasa (6N en agua), a una concentración final de 0,2 mol/l de zizanal en la mezcla de reacción que contiene además una mezcla 1/1 de MeOH/DMSO, a reflujo (76°C), durante 4h.

50 El avance de la reacción puede seguirse por el análisis de extracción del medio de reacción. Una vez alcanzada la conversión deseada, la reacción se trata por adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) en el medio de reacción. Se añade a continuación una cantidad equivalente de éter dietílico. Se recupera la fase orgánica. Se pone la fase acuosa en contacto con ácido clorhídrico (HCl) 2M para llegar a pH ácido (casi 0), después dicha fase acuosa acidificada se vuelve a extraer 3 veces con éter dietílico. Una vez combinadas, las fases orgánicas se lavan con salmuera y después se secan con sulfato de magnesio y finalmente se filtran para ser evaporadas.

60 El resultado de esta reacción se presenta en la figura 1, en la que se puede observar el cromatograma de seguimiento de esta reacción. Se observa la desaparición total del compuesto inicial (Zizanal) y la presencia de 12-norzizaenol [picos (6) y (7)] y de khusimona [pico (5)] que están cuantificados por dos referencias internas, el anisol (pico 3) y el hexadecano (pico 4). El cromatograma muestra un pico de un producto desconocido (1), un pico que corresponde a la dimetilsulfona (pico 2), así como 2 picos [(8) y (9)] que corresponden respectivamente al dimetilacetil de zizanilo (pico 8) y al ácido zizanoico (pico 9).

65 Estos resultados se han confirmado también mediante la purificación de los productos sobre columna de sílice.

La mezcla obtenida está compuesta por el 6% de khusimona, por el 75% de 12-norzizaenoles, y por el 1% de zizanal dimetilacetal.

Ejemplo 2: Síntesis de la khusimona a partir de la mezcla khusimona/zizaenol obtenida en el ejemplo 1

5

En un matraz, se pone 1 equivalente de la mezcla zizaenol/khusimona obtenida en el ejemplo 1 en presencia de 0,01 equivalentes de perrutenato de tetrapropilamonio (TRAP) y de 0,7 equivalentes de N-óxido de N-metilmorfolina (NMO), en diclorometano (DCM) (para obtener una concentración de la mezcla de 0,35 mol/l), a temperatura ambiente, durante 30 minutos. El medio de reacción se filtra sobre sílice con éter y después se

10

evapora. Se obtiene así khusimona con un rendimiento del 94%.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de síntesis de la khusimona mediante la puesta en presencia del zizanal con un reactivo oxidante de tipo perácido o peróxido o de una mezcla de perácidos o de una mezcla de peróxidos o de una mezcla de perácidos y de peróxidos en sí mismos únicos o en mezcla.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el zizanal es puesto en presencia de un reactivo oxidante en presencia de una base.
- 10 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el zizanal es puesto en presencia de un reactivo oxidante en presencia de un disolvente orgánico.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el zizanal es puesto en presencia de un reactivo oxidante en presencia de una base y de un disolvente orgánico.
- 15 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que dicho reactivo se puede seleccionar de entre el agua oxigenada, el hidroperóxido de *terc*-butilo, el peróxido de di-*terc*-butilo, el peróxido de dicumilo, el peróxido de *terc*-butilo y de cumilo, el peróxido de dibenzoilo, de dilaurilo, de di-(2,4-diclorobenzoilo), el hidroperóxido de *terc*-butilo, de cumilo, de 1-feniletilo, el ácido perfórmico, el ácido peracético, el ácido perpropiónico, el ácido *m*-cloroperbenzoico, el ácido monoperftálico, el ácido monopermaleico o también el ácido trifluoroperacético, ventajosamente agua oxigenada.
- 20 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que la relación molar [(RO)/(Z)] entre el reactivo oxidante (RO) y el zizanal (Z) está comprendida entre 0,1 y 50, preferentemente entre 0,5 y 25, muy preferentemente entre 1 y 10, ventajosamente es igual a 6.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2, 4 a 6, caracterizado por que dicha base se puede seleccionar de entre la sosa (NaOH), la potasa (KOH), el metanolato de sodio (MeONa), el hidróxido de calcio (Ca(OH)₂), el hidróxido de litio (LiOH), ventajosamente potasa.
- 30 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2, 4 a 7, caracterizado por que la relación molar [(B)/(Z)] entre la base (B) y el zizanal (Z) está comprendida entre 0,1 y 50, preferentemente entre 0,5 y 25, muy preferentemente entre 1 y 10, ventajosamente es igual a 3.
- 35 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3, 4 a 8, caracterizado por que dicho disolvente se selecciona de entre el agua, el metanol, el etanol, el propanol, el isopropanol, el *n*-butanol, el *sec*-butanol, *terc*-butanol, el tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, el metil *terc*-butiléter (MTBE), el éter dietílico (Et₂O), la glima, la diglima, el diclorometano (CH₂Cl₂), el cloroformo (CHCl₃), el dimetilsulfóxido (DMSO), el acetonitrilo, el acetato de etilo, el acetato de isopropilo o unas mezclas en cualquier proporción de estos disolventes, ventajosamente el metanol o una mezcla DMSO/metanol en proporciones 1/1.
- 40 10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que la concentración en zizanal en la mezcla de reacción está comprendida entre 0,01 y 4,5 M, ventajosamente entre 0,02 y 0,07 M, muy ventajosamente 0,2 M.
- 45 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que la reacción se realiza a temperatura comprendida entre -25°C y la temperatura de reflujo del disolvente.
- 50 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que comprende además una etapa de oxidación de la mezcla 12-norzizaenol (IV)/khusimona (I) obtenida después de la reacción de decarbonilación en medio oxidante.
13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por que la etapa de oxidación de la mezcla 12-norzizaenol (IV)/khusimona (I) se realiza en presencia de un medio oxidante (O) y de un disolvente orgánico.
- 55 14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado por que el medio oxidante (O) se selecciona de entre el perrutenato de tetrapropilamonio, el óxido de manganeso, el clorocromato de piridinio, el nitrato de cerio y de amonio (CAN), el dicromato de piridinio, el oxidante de Collins, el trióxido de cromo, la 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ), la 2,4,6-tricloro-[1,3,5]-triazina, el DMSO, una mezcla de DMSO y de cloruro de oxalilo, una mezcla de DMSO y de trióxido de azufre piridina, una mezcla de DMSO y de anhídrido trifluoroacético, una mezcla de DMSO y de anhídrido acético, una mezcla de DMSO y de óxido de fósforo (P₂O₅), una mezcla de sulfuro de dimetilo y de *N*-clorosuccinimida (Me₂S/NCS oxidación de Corey-Kim), una mezcla de H₂O₂ y de bicarbonato de potasio (KHCO₃) (oxidación de Fleming) el peryodinano de Dess-Martin o el óxido de acetoxiyodina, el ácido 2-yodoxibenzoico, el isopropóxido de aluminio, un sistema oxidante que contiene TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil), o el perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) y el *N*-metilmorfolin-*N*-óxido, preferentemente el perrutenato de tetrapropilamonio y eventualmente un cooxidante tal como, por ejemplo, el *N*-
- 60
- 65

óxido de N-metilmorfolina (NMO).

- 5 15. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado por que el disolvente orgánico se selecciona de entre el diclorometano (DCM), el éter dietílico, el DMSO, el tolueno, el tetrahidrofurano (THF), o también la acetona, el acetonitrilo, el agua, o una mezcla en cualquier proporción de los disolventes citados anteriormente, preferentemente el DCM, la acetona, el DMSO y el agua o una mezcla en cualquier proporción de los disolventes citados anteriormente.

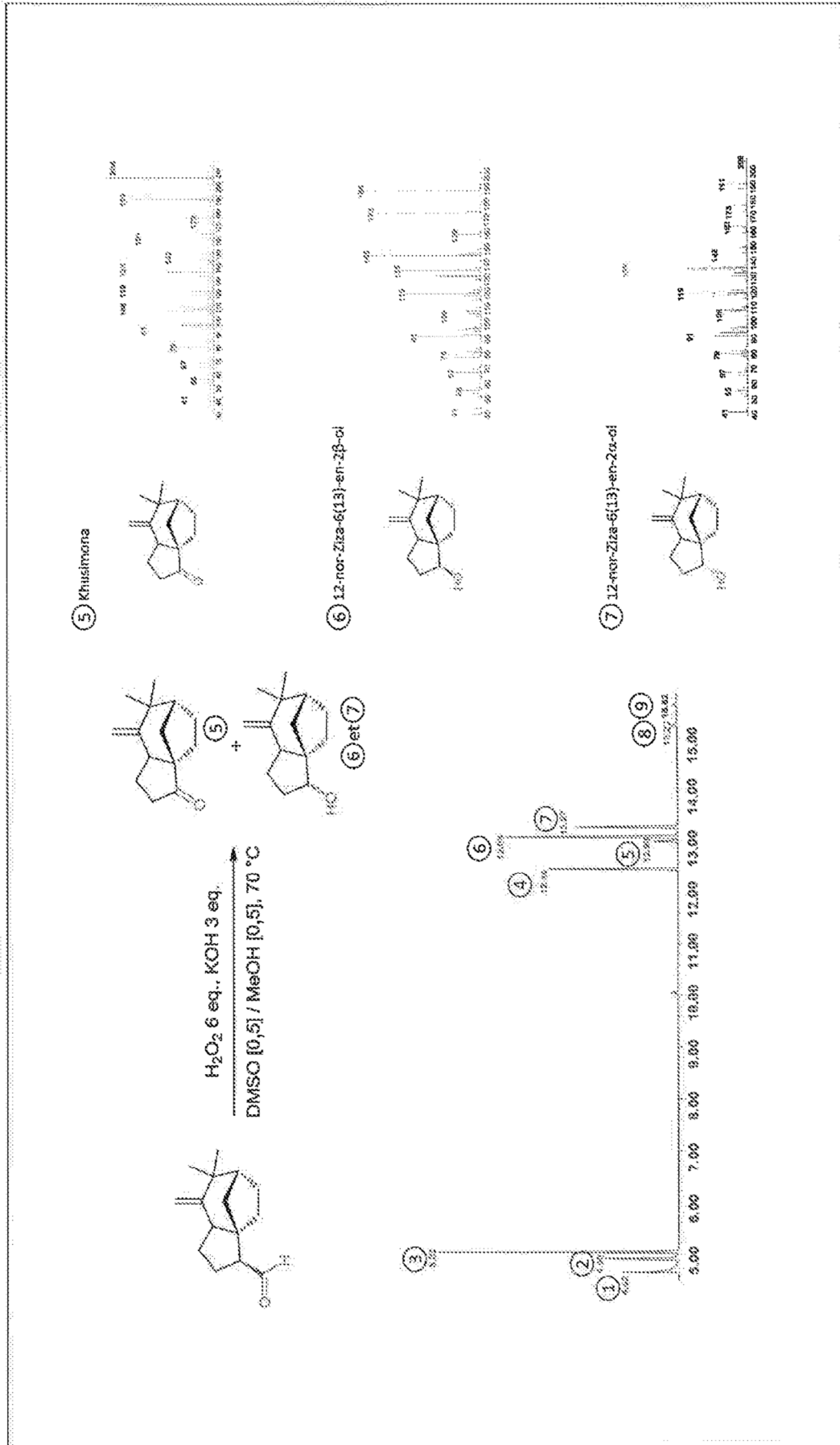


Figura 1