

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 706**

51 Int. Cl.:

C07C 403/08 (2006.01)

C07C 403/06 (2006.01)

C07F 9/54 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2012** **PCT/EP2012/072144**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2013** **WO13068465**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2012** **E 12781343 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018** **EP 2776447**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de oxo-vinil-ionol y sus derivados O-protegidos**

30 Prioridad:

09.11.2011 EP 11188401

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

14.09.2018

73 Titular/es:

BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE

72 Inventor/es:

ERNST, HANSGEORG;
PUHL, MICHAEL;
BENSON, STEFAN y
SIEGEL, WOLFGANG

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

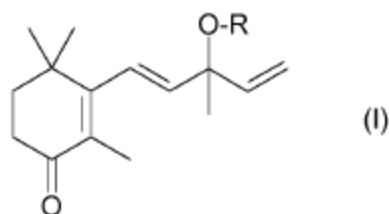
ES 2 681 706 T3

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).

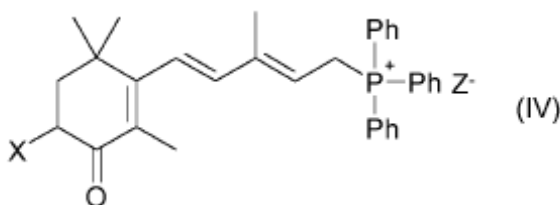
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de oxo-vinil-ionol y sus derivados O-protegidos

La presente invención se refiere a la preparación de oxo-vinil-ionol y de sus derivados O-protegidos de la fórmula I



- 5 en la cual R representa hidrógeno o un grupo protector de OH, por ejemplo, un grupo Si(R^a)³, en el cual los residuos R^a pueden ser iguales o diferentes y pueden representar, independientemente entre sí, alquilo de C₁-C₄. La invención también se refiere al uso de compuestos de la fórmula I en la preparación de astaxantina o cantaxantina y precursores de los mismos, en particular sales de fosfonio de la fórmula IV



- 10 en la cual X representa hidrógeno, OH u OR", Ph representa fenilo, Z⁻ significa un anión haluro, principalmente un anión bromuro, y R" representa hidrógeno o un grupo protector de OH.

Las xantófilas como astaxantina y cantaxantina son aditivos valiosos en los alimentos para animales. Por ejemplo, se agrega astaxantina a la harina de pescado para el salmón de criadero con el fin de obtener el color característico de la carne. La cantaxantina se usa directamente para retinturar el abadejo o se adiciona en mezcla al alimento para pollos para hacer más intenso el color de la yema. La etapa central de la síntesis industrial de este compuesto es la reacción de una sal de fosfonio de la fórmula IV con el dialdehído de C₁₀ (2E,4E,6E)-2,7-dimetilocta-2,4,6-triendial en el sentido de una olefinación doble de Wittig (véase Pure Appl. Chem., 74 (2002) 2213 y siguientes).

- 20 En la bibliografía se describen diferentes procedimientos para la preparación de sales de fosfonio de la fórmula IV que parten de productos petroquímicos básicos. Un resumen se encuentra, por ejemplo, en "Carotenoids", volumen 2 - Síntesis, páginas 281-284; Birkhäuser, 1996, así como en Pure Appl. Chem., 74 (2002) 2213 y siguientes. Estos procedimientos tienen muchas etapas lo cual conduce a rendimientos totales bajos, así como a un consumo alto de recursos y, por lo tanto, en últimas a altos costes de fabricación.

- 25 La publicación WO 2007/072529 describe un procedimiento para la preparación de sales de fosfonio de la fórmula IV, en la cual X representa OH y Z⁻ significa 1 millón de bromo, en 11 etapas, a partir de β-ionona fácilmente disponible, que comprende la oxidación de β-ionona en 4-oxo-β-ionona usando bromuros de metal alcalino(térreo) en presencia de yodo o de yoduros de metal alcalino(térreo) en un medio ácido de reacción.

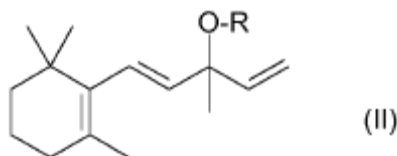
- 30 La publicación EP 101597 describe un procedimiento para la preparación de sales de fosfonio de la fórmula IV, que parte de oxo-vinil-ionol de la fórmula I, (R = hidrógeno) y el compuesto IV se produce solamente en cuatro etapas. Sin embargo, este procedimiento tenía la desventaja de que hasta la fecha oxo-vinil-ionol, por su parte, era accesible solamente mediante una síntesis de múltiples etapas. De esta manera, las publicaciones J. Org. Chem., 47 (1982), 2130-2134 y US 4,098, 827 describen la preparación de oxo-vinil-ionol a partir de α-ionona fácilmente disponible en una secuencia de cuatro etapas. Este acceso al compuesto IV también significa, por lo tanto, en últimas una secuencia de reacción de muchas etapas, asociada con bajos rendimientos totales, alto consumo de recursos y altos costes de fabricación.

- 35 La publicación WO 2008/145627 describe exclusivamente un procedimiento para la oxidación electroquímica de átomos de carbono que se encuentran en posición α con respecto al enlace doble, usando mediadores, en cuyo caso los mediadores son pares redox que hacen posible la oxidación electroquímica.

La publicación CN 101723769 describe superficialmente un procedimiento catalítico para la oxidación de compuestos de iononas. Estos compuestos no presentan un grupo vinilo en la cadena lateral.

El objetivo fundamental de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de oxo-vinil-ionol (fórmula I, R = hidrógeno) o de sus derivados O-protegidos (fórmula I, R = grupo protector de OH), el cual permite la preparación de los compuestos I de manera sencilla y con menos etapas a partir de compuestos de partida fácilmente disponibles.

- 5 Se ha encontrado de manera sorprendente que este objetivo se logra haciendo reaccionar el compuesto fácilmente disponible de la fórmula II,

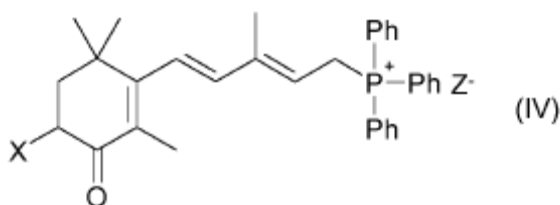


- 10 en la cual R tiene los significados indicados previamente para la fórmula I, es decir β -vinilionol (fórmula II, R = hidrógeno) o un derivado O-protegido del mismo (fórmula II, R = grupo protector de OH) con un agente de oxidación en presencia de al menos un metal de transición, el cual se selecciona entre Cu, Co, Fe, Mn y sus mezclas y en cuyo caso el agente de oxidación comprende al menos un compuesto que contiene oxígeno, que se selecciona entre peróxido de hidrógeno e hidroperóxidos orgánicos.

- 15 Por consiguiente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de oxo-vinil-ionol y sus derivados O-protegidos de la fórmula I definida previamente, que se caracteriza porque se hace reaccionar β -vinilionol o un derivado O-protegido del mismo de la fórmula II, en la cual R representa los significados antes mencionados, con un agente de oxidación en presencia de uno o de varios metales de transición, en cuyo caso el agente de oxidación comprende al menos un compuesto que contiene oxígeno, que se selecciona entre peróxido de hidrógeno e hidroperóxidos orgánicos.

- 20 A partir de β -vinilionol, el cual es un precursor establecido de la vitamina A y se encuentra disponible fácilmente y en grandes cantidades, y de sus derivados O-protegidos, el procedimiento según la invención proporciona oxo-vinil-ionol y sus derivados O-protegidos en solamente una etapa de reacción, con buenos rendimientos.

De esta manera, principalmente también se simplifica el acceso a los compuestos de la fórmula IV, principalmente aquellos compuestos de la fórmula IV en la cual X representa OH y Z⁻ significa un ion bromuro. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula IV



- 25 en la cual X representa hidrógeno, OH o OR", Ph representa fenilo, Z⁻ significa un anión haluro y R" representa hidrógeno o un grupo protector de OH, el cual comprende

- i) suministrar oxo-vinil-ionol o un derivado O-protegido del mismo de la fórmula I mediante el procedimiento según la invención tal como se describe aquí y en lo sucesivo;
- 30 ii) convertir oxo-vinil-ionol o su derivado O-protegido de la fórmula I de una manera conocida per se en un compuesto de la fórmula IV, por ejemplo, según el procedimiento de la publicación EP 101597, o según los procedimientos descritos aquí y en lo sucesivo.

- En las fórmulas I y II, R representa hidrógeno o un grupo protector de OH. Grupos protectores de OH son conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, por la publicación de P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, capítulo 2, editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 2000 o la publicación de P.G.M. Wuts et al. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª edición, John-Wiley & Sons, 2006. Estos incluyen, por ejemplo, grupos en los cuales el grupo OR es componente de un grupo éter, un grupo éter de sililo, grupo protector de acetal, grupo de éster carboxílico o grupo carbonato. Los grupos de éter adecuados OR son principalmente grupos de éter de bencilo, tritilo, alquilo y alilo, es decir que R representa bencilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, bencilo, 4-metoxibencilo o 3,4-dimetoxibencilo, trifenilmetilo (tritilo), alquilo de C₁-C₄ como metilo, etilo o ter-butilo, alilo (2-propenilo) o 2-metoxi-2-propenilo. Grupos de éter de sililo OR adecuados son principalmente aquellos en los cuales R representa un residuo de la fórmula SiR^aR^bR^c, en la cual R^a representa alquilo de C₁-C₄, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo o ter-butilo, R^b y R^c son iguales o diferentes y representan, independientemente entre sí, alquilo de C₁-C₄, tal
- 35
- 40

como se ha definido previamente, cicloalquilo, por ejemplo ciclopentilo o ciclohexilo, o fenilo. Ejemplos de residuos de la fórmula $\text{SiR}^a\text{R}^b\text{R}^c$ son principalmente trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, ter.butildimetilsililo, ter.butildifenilsililo y dietilisopropilo. Grupos protectores de acetal adecuados son principalmente aquellos en los cuales el grupo OR es componente de un formaldehído-acetal, por ejemplo, grupos en los cuales R representa metoximetilo, 1-metoxi-1-metiletilo, 1-etoxietilo, metiltiometilo, (2-metoxietoxi)metilo, benciloximetilo, β -(trimetilsilil)-etoximetilo. Un ejemplo de un grupo protector acetal es, además, el residuo 2-tetrahidropiranilo, es decir que R representa 2-tetrahidropiranilo. Grupos de carbonatos OR adecuados son principalmente aquellos en los cuales R representa acetilo, cloroacetilo, pivaloilo o benzoilo. Grupos carbonato OR adecuados son principalmente aquellos en los cuales R representa un residuo de la fórmula $\text{C}(\text{O})\text{-OR}^x$, en la cual R^x representa alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, por ejemplo, ter.-butilo, o representa alilo, bencilo o fluoren-9-ilmetilo.

R en las fórmulas I y II representa preferentemente hidrógeno. Siempre que R represente un residuo distinto de hidrógeno, entonces representa preferentemente un residuo de la fórmula $\text{SiR}^a\text{R}^b\text{R}^c$ en la cual R^a , R^b y R^c tienen los significados antes mencionados y en la cual R^b y R^c representan principalmente alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$.

De acuerdo con la invención se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II en la cual R tiene los significados mencionados antes y representa principalmente hidrógeno, con un agente de oxidación en presencia de un metal de transición, tal como se ha mencionado anteriormente, en cuyo caso el agente de oxidación comprende al menos un compuesto que contiene oxígeno el cual se selecciona entre peróxido de hidrógeno e hidroperóxidos orgánicos.

El agente de oxidación comprende preferiblemente al menos un hidroperóxido orgánico. Ejemplos de hidroperóxidos orgánicos son hidroperóxidos de alquilo e hidroperóxidos de aralquilo, principalmente hidroperóxidos terciarios de alquilo de $\text{C}_4\text{-C}_8$ tales como hidroperóxidos de ter.-butilo y peróxido de ter.-amilo, así como hidroperóxidos de fenilalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_8$ terciarios, opcionalmente sustituidos en el anillo de fenilo por 1, 2 o 3 grupos terciarios de alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, tal como hidroperóxidos de cumeno. Hidroperóxidos orgánicos preferidos son hidroperóxidos de alquilo, principalmente hidroperóxidos terciarios de alquilo de $\text{C}_4\text{-C}_8$, especialmente hidroperóxidos de ter.-butilo y peróxido de ter.-amilo y sus mezclas.

Como agente de oxidación puede emplearse el compuesto que contiene oxígeno, solo o en combinación con otro agente de oxidación, en cuyo caso el otro agente de oxidación se selecciona preferentemente del grupo de los halogenitos o hipohalogenitos de metal alcalino o alcalinotérreo, principalmente del grupo de los cloritos e hipocloritos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, tales como clorito de sodio o hipoclorito de sodio.

En una forma de realización de la invención, el compuesto que contiene oxígeno, seleccionado entre peróxido de hidrógeno e hidroperóxidos orgánicos, se emplea como único agente de oxidación. En una forma preferida de realización de la invención, se selecciona al menos un hidroperóxido orgánico como único agente de oxidación entre hidroperóxidos de alquilo e hidroperóxidos de aralquilo, principalmente entre hidroperóxidos terciarios de alquilo de $\text{C}_4\text{-C}_8$, tal como hidroperóxidos de ter.-butilo y peróxido de ter.-amilo e hidroperóxidos de fenilalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_8$ terciarios como hidroperóxido de cumeno.

Por lo general, el agente de oxidación se empleará en cantidad al menos equimolar, es decir en una cantidad de al menos 1 mol por mol del compuesto de la fórmula II, preferentemente en una cantidad de al menos 2 mol por mol del compuesto de la fórmula I, por ejemplo, en una cantidad de 1 a 10 moles, principalmente 2 a 7 moles y especialmente 2 a 4 moles por mol del compuesto de la fórmula II. Esto aplica principalmente si el compuesto que contiene oxígeno, seleccionado entre peróxido de hidrógeno e hidroperóxidos orgánicos, es el único agente de oxidación. Siempre que se use una combinación de compuesto que contiene oxígeno y otro agente de oxidación, estos datos se refieren a la cantidad total de los equivalentes empleados de agente de oxidación, en cuyo caso 1 mol de halogenito corresponde a 2 moles del compuesto que contiene oxígeno y 1 mol de hipohalogenito corresponde a 1 mol del compuesto que contiene oxígeno.

De acuerdo con la invención se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II, en la cual R tiene los significados antes mencionados y principalmente representa hidrógeno, con un agente de oxidación en presencia de al menos un metal de transición, tal como se ha mencionado anteriormente, por ejemplo, en presencia de un metal de transición o en presencia de una combinación de 2 o 3 metales de transición diferentes. El al menos un metal de transición puede emplearse en este caso en forma elemental o en forma de un compuesto químico, por ejemplo, en forma de una sal, en forma de un óxido o en forma de un compuesto complejo, o de una mezcla de los mismos. El al menos un metal de transición se emplea preferiblemente en forma de uno o de varios compuestos de metal de transición, principalmente en forma de una o varias sales y/o de uno o de varios compuestos complejos.

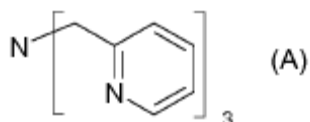
De manera típica, el al menos un metal de transición se emplea en una cantidad total de 5×10^{-6} a 0,5 moles, principalmente en una cantidad de 5×10^{-5} a 0,3 moles y especialmente en una cantidad de 5×10^{-4} a 0,3 moles por mol del compuesto de la fórmula II.

De acuerdo con la invención los metales de transición se seleccionan entre Cu, Fe, Co o Mn y sus mezclas.

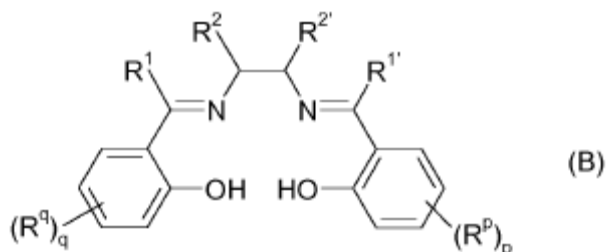
Siempre que el metal de transición se emplee en forma de sal, los contra-iones adecuados son, por ejemplo, haluros tales como cloruro, bromuro o yoduro; pseudohaluros, tales como cianuro, tetrafluoroborato, tetrafluorofosfato, aniones de ácidos monocarboxílicos orgánicos, por ejemplo, alcanoato de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ (= carboxilato de alcano de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$).

C₁₈), que puede estar clorado o fluorado y/o en la cual puede reemplazarse un grupo de CH₂-CH₂ por un grupo de cicloalcano-diilo de C₃-C₆, tales como formiato, acetato, propionato, octanoato, los isómeros del etilhexanoato, naftenato (= anión del ácido nafténico: mezcla de ácidos cicloalcanocarboxílicos alquilados CAS-No. 1338-24-5), cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, aniones de ácidos dicarboxílicos tales como oxalatos, sulfonatos de alquilo de C₁-C₄, que puede estar clorado o fluorado, tal como sulfonato de metano o sulfonato de trifluorometano, sulfonato de arilo tal como sulfonato de fenilo o sulfonato de tolueno, sulfato, hidrógeno-sulfato y triflato.

Si el metal de transición se emplea como compuesto complejo, los ligandos adecuados son, por ejemplo, acetilacetato (acac), piridina, alquilpiridina, pirazol, alquilpirazoles, imidazol, trispiridilmetamina de la fórmula A



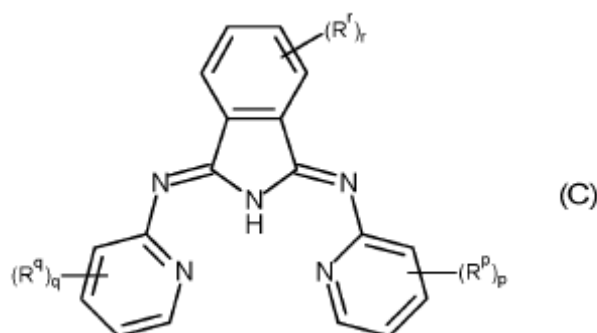
así como ligandos de tipo salen, el cual se representa mediante la siguiente fórmula B (representada en forma protonizada, libre de ligandos),



en la cual R¹ y R^{1'}, independientemente entre sí, representan hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R² y R^{2'}, independientemente entre sí, representan hidrógeno o alquilo de C₁-C₄ o conjuntamente representan butan-1,4-diilo, R^p, R^q representan, independientemente entre sí, halógeno, COOH, SO₃H, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o fenilo opcionalmente sustituido y p y q independientemente entre sí representan 0, 1, 2, 3 o 4 y significan principalmente 0, 1 o 2, donde en caso de p o q = 2, 3 o 4, los residuos R^p y R^q pueden ser respectivamente iguales o diferentes. Ejemplos de ligandos de la fórmula B son: N,N'-bis(saliciliden)etilendiamina (en lo sucesivo salen-b1) y N,N'-bis(saliciliden)ciclohexan-1,2-diamina (en lo sucesivo salen-b2).

Los ligandos adecuados son además compuestos que tienen al menos un grupo oxazol, por ejemplo, oxazol, compuestos con un grupo 1,10-fenantrolina, por ejemplo 1,10-fenantrolina y 1,10-fenantrolinas sustituidas, ftalocianinas sustituidas o no sustituidas, así como compuestos con un grupo de 2,2-bipiridina, por ejemplo 2,2-bipiridina y 2,2-bipiridinas sustituidas. Con respecto a 1,10-fenantrolina, "opcionalmente sustituida" significa que uno o varios átomos de hidrógeno, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 átomos de hidrógeno de la 1,10-fenantrolina, preferiblemente los átomos de hidrógeno de la posición 3, 4, 5, 6, 7 u 8, se encuentran sustituidos por grupos sustituyentes, en cuyo caso los sustituyentes se seleccionan, por ejemplo, entre halógeno, COOH, SO₃H, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, CN y fenilo opcionalmente sustituido. Con respecto a 2,2-bipiridina, "opcionalmente sustituida" significa que uno o varios átomos de hidrógeno, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 átomos de hidrógeno de la 2,2-bipiridina, preferentemente los átomos de hidrógeno de la posición 4, 4', 5 o 5', se encuentran reemplazados por grupos sustituyentes, en cuyo caso los sustituyentes se seleccionan, por ejemplo, entre halógeno, COOH, SO₃H, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, CN y fenilo opcionalmente sustituido. Con respecto a ftalocianina, "sustituida" significa que uno o varios átomos de hidrógeno, por ejemplo, 1 a 8 átomos de hidrógeno de la ftalocianina se encuentran sustituidos por grupos sustituyentes, en cuyo caso los sustituyentes se seleccionan, por ejemplo, entre halógeno, COOH, SO₃H, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, CN y fenilo opcionalmente sustituido. Fenilo opcionalmente sustituido significa que el grupo fenilo puede tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que se seleccionan, por ejemplo, entre halógeno, COOH, SO₃H, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y CN.

Además, son adecuados ligandos de la fórmula general C (representada en la forma protonizada, libre de ligandos)



en la cual p , q , R^p , R^q tienen los significados mencionados previamente para la fórmula B, r representa 0, 1, 2 o 3 y significa principalmente 0 o 1 y R^r representa halógeno, alquilo de C_1 - C_4 , o alcoxi de C_1 - C_4 , donde en caso de $r = 2$ o 3, R^r puede ser igual o diferente. Los ligandos de este tipo y los complejos de los mismos con compuestos de metal de transición son conocidos, por ejemplo, por la publicación Z. Anorg. Chem, 2004, 630, página 1962. Un ejemplo de un ligando preferidos de la fórmula C es el compuesto C1, en el cual p , q y r en la fórmula C son iguales a 0.

Si los metales de transición se emplean en forma de compuestos complejos, el compuesto complejo tiene normalmente tantos ligandos que la proporción molar en el compuesto complejo de todos los sitios de coordinación de los ligandos que coordinan el átomo de metal en el compuesto complejo es normalmente de 1:1 a 1:6. En caso de ligandos monodentados (un sitio de coordinación en el ligando), la proporción molar de metal de transición a ligando es, por lo tanto, normalmente de 1:1 a 1:6; en caso de ligandos bidentados (dos sitios de coordinación en el ligando), es normalmente de 1:1 a 3:1 y en caso de ligandos que tienen denticidad de 3 o más, por ejemplo, ligandos 3- o 4-dentados, normalmente es de 1:1 a 1,1:1. También pueden emplearse compuestos complejos que tienen ligandos con diferente denticidad, por ejemplo, uno o varios ligandos monodentados y uno o varios ligandos bidentados, o uno o varios ligandos monodentados y un ligando con denticidad más alta, por ejemplo, ligandos 3- o 4-dentados.

Los compuestos complejos de los metales de transición pueden ser de tipo sal, es decir que la carga negativa que se introduce opcionalmente por el o por los ligandos no alcanza para compensar la carga positiva del metal de transición. En estos casos, los compuestos complejos tienen uno o varios de los aniones antes mencionados como contra-iones.

El metal de transición también puede emplearse en forma elemental. Luego, con frecuencia se emplea en forma soportada, por ejemplo, sobre un material de soporte seleccionado entre óxido de aluminio, dióxido de silicio o carbón. El metal de transición también puede emplearse en forma de un óxido o mezcla de óxidos, por ejemplo, Cu_2O , Co_2O_3 , o en forma de un óxido mezclado, por ejemplo, como óxidos mezclados, por ejemplo, de aluminio o níquel.

Si el metal de transición se emplea en forma de una sal, un compuesto complejo, un óxido, un óxido mezclado o en forma elemental, el procedimiento de la invención también puede realizarse en presencia de uno o de varios de los ligandos mencionados en conexión con los compuestos complejos de metal de transición. Si el ligando es líquido, por ejemplo en el caso de piridina, la reacción puede realizarse en el ligando que actúa como disolvente o diluyente.

En una forma preferida de realización, la reacción del compuesto de la fórmula II con el agente de oxidación se efectúa en presencia de al menos un ligando que es adecuado para la formación de uno o varios enlaces coordinados con el metal de transición. Para esto puede emplearse el ligando en forma del compuesto complejo de metal de transición que contiene ya el ligando, o puede adicionarse a la mezcla de reacción por separado del metal de transición, en cuyo caso presumiblemente en las condiciones de reacción se forma un compuesto complejo que contiene el metal de transición y el ligando.

Para este propósito se prefieren principalmente aquellos ligandos que contienen al menos un átomo de nitrógeno. Ejemplos de ligandos de este tipo son piridina, alquilpiridinas, pirazol, alquilpirazoles, imidazol, trispiridilmetilaminas de la fórmula A, ligandos de tipo salen de la fórmula B, ligandos de la fórmula C, compuestos que tienen al menos un grupo oxazol, por ejemplo oxazol, compuestos con un grupo de 1,10-fenantrolina, por ejemplo 1,10-fenantrolina y 1,10-fenantrolinas sustituidas, ftalocianinas sustituidas y no sustituidas, así como compuestos con un grupo 2,2-bipiridina. Para este propósito particularmente se prefieren aquellos ligandos en los cuales el al menos un átomo de nitrógeno se encuentra presente en forma de un grupo oxazol, 2,2-bipiridina y 1,10-fenantrolina.

Si se realiza la reacción del compuesto de la fórmula II con el agente de oxidación en presencia de al menos un ligando, que es adecuado para la formación de uno o varios enlaces coordinados con el metal de transición, principalmente en presencia de al menos un ligando que contiene al menos un átomo de nitrógeno, y especialmente al menos un ligando del grupo de piridina, compuestos de bipiridina, compuestos de fenantrolina, compuestos de oxazol y ligandos de las fórmulas generales A, B y C, muy especialmente del grupo de los ligandos que tienen un

grupo oxazol, 2,2-bipiridina y 1,10-fenantrolina, la proporción molar de metal a ligando se encuentra preferentemente en el intervalo de 0,5 : 1 a 2:1.

El metal de transición se emplea principalmente en forma de al menos un compuesto que se selecciona entre haluros, acetilacetatos, oxalatos y sales de ácidos monocarboxílicos orgánicos, tales como naftenatos o alcanosatos de C₂-C₁₈, de cobre, de cobalto o de manganeso y los complejos de N,N-saliciliminoetano de cobre, de cobalto o de manganeso, y que se seleccionan especialmente entre CuCl, CuCl₂, CuI, CoCl₂, oxalato de Cu(II), sales de Co(II) de ácidos monocarboxílicos orgánicos (por ejemplo de naftenatos o alcanosatos de C₁-C₁₈), tales como Co(formiato)₂, Co(acetato)₂, Co(2-etilhexanoato)₂ o Co(naftenato)₂, oxalato de Co(II), Co(acac)₂, Co(acac)₃, Co(salen), Co(salen)Cl, Mn(salen) y Mn(salen)Cl, y Mn(acac)₂, donde acac significa acetilacetato y salen significa el ligando de N,N'-bis(saliciliden)etilendiamino B1. Los compuestos de metal de transición antes mencionados pueden emplearse en este caso como tales o en presencia de otros ligandos, especialmente en presencia de al menos un ligando del grupo de compuestos de biperidina, compuestos de fenantrolina y compuestos de oxazol y muy especialmente en presencia de un ligando de fenantrolina. En esta forma muy especial de realización, la proporción molar de metal a ligando se encuentra preferentemente en el intervalo de 0,5 : 1 a 2:1.

En una forma especial de realización se emplea al menos un compuesto de metal de transición que se selecciona entre compuestos de cobalto, principalmente entre acetilacetatos, naftenatos y alcanosatos de C₁-C₁₈ de cobalto y complejos de N,N-saliciliminoetano de cobalto, por ejemplo bisacetilacetato de cobalto, trisacetilacetato de cobalto, 2-etilhexanoato de cobalto (II), acetato de cobalto (II), oxalato de cobalto (II), naftenato de cobalto (II), saliciliminoetano de cobalto (II), saliciliminoetano de cloro cobalto (III). En esta forma especial de realización, la reacción se realiza preferentemente en presencia de al menos otro ligando, principalmente en presencia de al menos un ligando del grupo de compuestos de biperidina, compuestos de fenantrolina y compuestos de oxazol y muy especialmente en presencia de un ligando de fenantrolina. En esta forma muy especial de realización, la proporción molar de metal a ligando se encuentra preferentemente en el intervalo de 0,5 : 1 a 2:1.

En otra forma especial de realización del procedimiento según la invención, como metal de transición se emplea al menos una sal de cobre, de cobalto, de hierro o de manganeso o una mezcla de los mismos, que se selecciona principalmente entre los haluros, acetilacetatos (acac), oxalatos, sales de ácidos monocarboxílicos orgánicos como naftenatos o alcanosatos de C₂-C₁₈ de cobre, de cobalto o manganeso, así como los complejos de N,N-saliciliminoetano (B-1) con cobre, cobalto manganeso y sus mezclas. En una forma especial de realización se emplea al menos una sal entre CuCl, CuI, CuCl₂, CoCl₂ y sus mezclas. En otra forma especial de realización del procedimiento de la invención, como metal de transición se emplea al menos un acetilacetato, oxalato, naftenato o alcanosato de C₂-C₁₈ de cobalto o manganeso o un complejo de cobalto o de manganeso con N,N-saliciliminoetano (ligando B1), por ejemplo bisacetilacetato de cobalto, 2-etilhexanoato de cobalto (II), trisacetilacetato de cobalto (III), oxalato de cobalto (II), acetato de cobalto (II), naftenato de cobalto (II), saliciliminoetano de cobalto (II), saliciliminoetano de clorocobalto (III), saliciliminoetano de manganeso (II), saliciliminoetano de cloromanganeso (III), trisacetilacetato de manganeso o un bisacetilacetato-alcanosato de manganeso. En otra forma especial de realización del procedimiento de la invención, como metal de transición se emplea al menos un acetilacetato, naftenato, alcanosato de C₂-C₁₈ o un complejo de N,N-saliciliminoetano del cobre, por ejemplo acetato de cobre (II).

En una forma muy especial de realización del procedimiento de la invención, como metal de transición se emplea al menos una sal de cobre, de manganeso o de cobalto, principalmente al menos un haluro de cobre o de cobalto, especialmente CuCl, CoCl₂ o CuI, o al menos un acetilacetato, alcanosato de C₂-C₁₈, oxalato, naftenato o complejo de N,N-saliciliminoetano de cobre, de cobalto de manganeso, por ejemplo: bisacetilacetato de cobalto, 2-etilhexanoato de cobalto (II), acetato de cobre (II), trisacetilacetato de cobalto (III), oxalato de cobalto (II), acetato de cobalto (II), naftenato de cobalto (II), saliciliminoetano de cobalto (II), saliciliminoetano de cloro cobalto (III), saliciliminoetano de manganeso (II), saliciliminoetano de cloromanganeso (III), trisacetilacetato de manganeso o bisacetilacetato-alcanosato de manganeso y la reacción se realiza en presencia de uno o de varios de los ligandos mencionados en conexión con los compuestos complejos de metal de transición, principalmente en presencia de al menos un ligando que contiene al menos un átomo de nitrógeno y especialmente al menos un ligando del grupo de piridina, compuestos de biperidina, compuestos de fenantrolina, compuestos de oxazol y ligandos de las fórmulas generales A, B y C, muy especialmente del grupo de los ligandos que tienen un grupo oxazol, 2,2-bipiridina y 1,10-fenantrolina, y especialmente en presencia de piridina o en presencia de fenantrolina, biperidina u oxazol.

En otra forma muy especial de realización, se emplea al menos un acetilacetato, naftenato, oxalato o alcanosato de C₂-C₁₈ de cobre, de cobalto o de manganeso o un complejo de N,N-saliciliminoetano de cobre, de cobalto de manganeso, por ejemplo: bisacetilacetato de cobalto, 2-etilhexanoato de cobalto (II), trisacetilacetato de cobalto (III), oxalato de cobalto (II), acetato de cobalto (II), naftenato de cobalto (II), saliciliminoetano de cobalto (II), saliciliminoetano de clorocobalto (III), saliciliminoetano de manganeso (II), saliciliminoetano de cloromanganeso (III), trisacetilacetato de manganeso o un bisacetilacetato-alcanosato de manganeso y la reacción se realiza en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes, que se seleccionan entre ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido acético, por ejemplo, acetato de etilo, acetonitrilo, dimetilformamida, N-metilpirrolidona o tolueno, sus mezclas y mezclas de uno o de varios de estos disolventes con piridina. En estas mezclas la cantidad de pirimidina es normalmente de 1 a 10 moles por mol de metal de transición.

En otra forma muy especial de realización se emplea al menos un compuesto de metal de transición que se selecciona entre acetilacetatos, naftenatos, alcanatos de C_2-C_{18} de cobre, de cobalto o de manganeso y complejos de N,N-saliciliminoetano de cobre, de cobalto o de manganeso, por ejemplo, bisacetilacetato de cobalto, trisacetilacetato de cobalto, acetato de cobre (II), oxalato de cobalto (II), acetato de cobalto (II), naftenato de cobalto (II), 2-etilhexanoato de cobalto (II), saliciliminoetano de cobalto (II), saliciliminoetano de clorocobalto (III), saliciliminoetano de manganeso (II), saliciliminoetano de cloromanganeso (III), trisacetilacetato de manganeso o un bisacetilacetato-alcanato de manganeso y la reacción se realiza en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes que se selecciona entre ésteres alquílicos de C_1-C_4 del ácido acético, por ejemplo acetato de etilo, acetonitrilo, dimetilformamida, N-metilpirrolidona o tolueno, y en presencia de al menos otro ligando, principalmente en presencia de al menos un ligando que contiene al menos un átomo de nitrógeno y especialmente al menos un ligando del grupo de compuestos de bipyridina, compuestos de fenantrolina y compuestos de oxazol y muy especialmente en presencia de un ligando de fenantrolina. En esta forma muy especial de realización, la proporción molar de metal a ligando se encuentra preferentemente en el intervalo de 0,5 : 1 a 2:1.

En otra forma muy especial de realización se emplea al menos un compuesto de metal de transición que se selecciona entre acetilacetatos, naftenatos, alcanatos de C_2-C_{18} de cobre, de cobalto o de manganeso y complejos de N,N-saliciliminoetano de cobre, de cobalto o de manganeso, por ejemplo bisacetilacetato de cobalto, trisacetilacetato de cobalto, acetato de cobre (II), oxalato de cobalto (II), acetato de cobalto (II), 2-etilhexanoato de cobalto (II), naftenato de cobalto (II), saliciliminoetano de cobalto (II), saliciliminoetano de clorocobalto (III), saliciliminoetano de manganeso (II), saliciliminoetano de cloromanganeso (III), trisacetilacetato de manganeso o un bisacetilacetato-alcanato de manganeso, y la reacción se realiza en ausencia de un disolvente orgánico. En esta forma de realización, la reacción puede realizarse en ausencia de otros ligandos y principalmente en presencia de al menos un ligando que contiene al menos un átomo de nitrógeno y especialmente en presencia de al menos un ligando del grupo de compuestos de bipyridina, compuestos de fenantrolina y compuestos de oxazol y muy especialmente en presencia de un ligando de fenantrolina. En esta forma muy especial de realización, la proporción molar de metal a ligando, si se emplea, se encuentra preferentemente en el intervalo de 0,5 : 1 a 2:1.

En otra forma muy especial de realización, se emplea al menos un compuesto de metal de transición que se selecciona entre compuestos de cobalto, principalmente entre acetilacetatos, naftenatos y alcanatos de C_2-C_{18} de cobalto y complejos de N,N-saliciliminoetano, por ejemplo bisacetilacetato de cobalto, trisacetilacetato de cobalto, 2-etilhexanoato de cobalto (II), acetato de cobalto (II), oxalato de cobalto (II), naftenato de cobalto (II), saliciliminoetano de cobalto (II), saliciliminoetano de clorocobalto (III), y la reacción se realiza en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos que se seleccionan entre ésteres alquílicos de C_1-C_4 del ácido acético, por ejemplo acetato de etilo, acetonitrilo, dimetilformamida, N-metilpirrolidona o tolueno, y en presencia de al menos otro ligando, principalmente en presencia del -1 ligando del grupo de los compuestos de fenantrolina. En esta forma muy especial de realización, la proporción de metal a compuestos de fenantrolina se encuentra preferentemente en el intervalo de 0,5 : 1 a 2:1.

En otra forma muy especial de realización se emplea al menos un compuesto de metal de transición que se selecciona entre acetilacetatos, naftenatos, alcanatos de C_2-C_{18} de cobalto y complejos de N,N-saliciliminoetano de cobalto, por ejemplo bisacetilacetato de cobalto, trisacetilacetato de cobalto, oxalato de cobalto (II), 2-etilhexanoato de cobalto (II), acetato de cobalto (II), naftenato de cobalto (II), saliciliminoetano de cobalto (II), saliciliminoetano de clorocobalto (III), y la reacción se realiza en presencia de al menos otro ligando, principalmente en presencia de al menos un ligando del grupo de los compuestos de fenantrolina y en ausencia de disolventes. En esta forma muy especial de realización, la proporción molar de metal a compuesto de fenantrolina se encuentra preferentemente en el intervalo de 0,5 : 1 a 2:1.

El metal de transición se emplea normalmente en una cantidad de 5×10^{-6} a 0,5 mol, principalmente en una cantidad de 5×10^{-5} a 0,3 mol y especialmente en una cantidad de 5×10^{-4} a 0,3 mol por mol del compuesto de la fórmula II. En el caso de cobre, cobalto manganeso, el metal de transición se emplea por lo regular en una cantidad de 5×10^{-5} a 0,5 mol, principalmente en una cantidad de 10^{-4} a 0,3 mol por mol del compuesto de la fórmula II.

La reacción del compuesto de la fórmula II con el agente de oxidación normalmente se efectúa en un disolvente o diluyente. Como disolvente/diluyente se toman en consideración fundamentalmente todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción, así como agua. Disolventes orgánicos inertes, adecuados son disolventes halogenados como diclorometano (DCM), cloroformo, dicloretano (DCE) y clorobenceno, además disolventes polares apróticos como piridina, acetonitrilo, N-metilpirrolidona, dimetilformamida o los ésteres alquílicos de C_1-C_4 del ácido acético, así como hidrocarburos alifáticos y cicloalifáticos, tales como hexano, heptano, octano y sus mezclas de isómeros, ciclohexano, metilciclohexano y cicloheptano, así como hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xilenos, además mezclas de los disolventes orgánicos antes mencionados y mezclas de los mismos con agua. Como disolventes/diluyentes también se toman en consideración líquidos iónicos tales como sales de (di)alquil-imidazolio, por ejemplo sus cloruros, bromuros, trifluoroacetatos, sulfonatos, sulfato, hidrogenosulfatos, metosulfatos, carbonatos, hidrogenocarbonatos y triflato. También es ventajosa la realización en un sistema de 2 fases, agua y disolvente orgánico. En tal caso también pueden agregarse catalizadores de transferencia de fase como, por ejemplo, sales de tetraalquilamonio o sales de trialquilbencilamonio, por ejemplo haluros de tetraalquil de C_1-C_4 -amonio, haluros de trialquil de C_1-C_4 -bencilamonio o haluros de tri-alquil de C_1-C_4 -alquil de C_6-C_{20} -amonio.

En una forma preferida de realización de la invención, el disolvente o diluyente comprende al menos un disolvente orgánico seleccionado entre piridina, acetonitrilo y acetato. En otra forma preferida de realización de la invención, el disolvente o diluyente comprende al menos un disolvente orgánico seleccionado entre metilpirrolidona y dimetilformamida.

- 5 Si la reacción del compuesto II con el agente de oxidación se realiza en un disolvente o diluyente, la concentración del compuesto II se elige normalmente en el intervalo del 5 al 70 % en peso, con frecuencia del 5 al 60 % en peso y especialmente del 5 al 50 % en peso, respecto del peso total de la mezcla de reacción.

- Las temperaturas de reacción requeridas para la reacción del compuesto de la fórmula II con el agente de oxidación pueden determinarse por parte del experto en la materia mediante medidas rutinarias y normalmente se encuentran en el intervalo de 0 a 100 °C, con frecuencia en el intervalo de 15 a 100 °C, preferentemente en el intervalo de 20 a 100 °C y principalmente en el intervalo de 30 a 95 °C. La presión de reacción no tiene ningún efecto, o muy poco, en la reacción y, por lo tanto, se encuentra por lo regular en el intervalo de 700 a 1500 milibares, en cuyo caso también son posibles presiones más bajas o más altas. La reacción puede realizarse en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo gas inerte como nitrógeno o argón. Los tiempos de reacción requeridos para la reacción del compuesto de la fórmula II con el agente de oxidación pueden determinarse por el experto en la materia mediante medidas rutinarias y normalmente se encuentran en el intervalo de 10 minutos a 48 horas, principalmente en el intervalo de 30 minutos a 24 horas.

- Para la reacción normalmente se pone en contacto el compuesto de la fórmula II con el agente de oxidación y el al menos un metal de transición, de preferencia del al menos un compuesto de metal de transición en un recipiente de reacción adecuado. Para esto puede cargarse previamente, por ejemplo, el compuesto de la fórmula II en un recipiente de reacción adecuado y a este puede adicionarse el agente de oxidación y el al menos un metal de transición. El compuesto de la fórmula II también puede cargarse con el al menos un metal de transición en un recipiente adecuado de reacción y adicionarse a este el agente de oxidación. También es posible cargar inicialmente el compuesto de la fórmula II junto con el al menos un metal de transición y el agente de oxidación en un recipiente adecuado de reacción y luego calentar a la temperatura de reacción.

- El agente de oxidación puede emplearse en forma pura o como una solución en agua o un disolvente orgánico inerte o mezclas de disolventes orgánicos inertes o mezclas de agua y disolventes orgánicos inertes. Aquí pueden mencionarse principalmente alcanos de C₆-C₂₀, acetonitrilo, ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido acético, tal como acetato de etilo o piridina y sus mezclas. La concentración de peróxidos encuentra entonces preferentemente en el intervalo de 10 a 90 % en peso, principalmente en el intervalo de 30 a 70 % en peso. Según una forma preferida de realización, como agente de oxidación se emplea un peróxido de alquilo en forma de una solución acuosa. La concentración de peróxido de alquilo en la solución acuosa se encuentra entonces preferentemente en el intervalo de 10 a 90 % en peso, principalmente en el intervalo de 30 a 70 % en peso. El peróxido de alquilo puede diluirse adicionalmente con fracciones de uno o de varios de los disolventes orgánicos adecuados para la reacción y previamente mencionados. Preferiblemente se emplean 0,1 a 10 moles, de modo particularmente preferible se emplean 1 a 5 moles de disolvente por mol de compuesto de la fórmula II. Aquí también puede emplearse un segundo disolvente. El peróxido de alquilo también puede emplearse disuelto en un disolvente orgánico, principalmente en hidrocarburos alifáticos de C₆-C₁₂ (ramificados o no ramificados). Hidrocarburos preferidos de C₆-C₁₂ son decano o un decano y sus mezclas. Sin embargo, el peróxido de alquilo también puede emplearse en forma de una solución en peróxido de dialquilo. Como ejemplo de esto pueden mencionarse Luperox® como una forma comercialmente disponible.

El agente de oxidación puede cargarse previamente en una porción o adicionarse al inicio de la reacción en una porción. El agente de oxidación también puede adicionarse de modo parcial o total en el transcurso de la reacción.

- Obviamente también puede adicionarse un metal de transición en diferentes momentos, por ejemplo, adicionar una cantidad parcial al inicio de la reacción o cargarse inicialmente a la mezcla de reacción y en el transcurso de la reacción adicionar la cantidad restante de metal de transición en una o varias porciones. El al menos otro metal de transición adicionado en el transcurso de la reacción puede ser igual o diferente de aquel metal de transición adicionado al inicio de la reacción o cargado a la mezcla de reacción.

- En una forma especial de realización de la invención, la reacción del compuesto de la fórmula II se realiza de modo que primero se prepara el compuesto de la fórmula III descrito más adelante, se aísla opcionalmente y, a continuación, el compuesto de la fórmula III se descompone en el compuesto de la fórmula I.

- La preparación del compuesto de fórmula I a partir del compuesto II por la etapa intermedia III puede efectuarse, por ejemplo, poniendo primero solamente en el recipiente de reacción una cantidad parcial del al menos un metal de transición al inicio de la reacción, por lo cual se forma de modo primario el compuesto de la fórmula III. A continuación, el compuesto de la fórmula III se descompone, por ejemplo, mediante calentamiento, adicionando el otro metal de transición, adicionando una base, principalmente una base de nitrógeno, especialmente adicionando una amina secundaria o terciaria o combinando una o varias de estas medidas.

La preparación del compuesto de la fórmula I por medio de la etapa intermedia III también puede efectuarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula II con el agente de oxidación en presencia de un metal de transición y opcionalmente uno o varios de los ligandos antes descritos a temperaturas bajas, en cuyo caso se forma de modo primario el compuesto de la fórmula III y este, a continuación, se descompone en el compuesto de la fórmula I, por ejemplo, mediante calor, adicionando una base, principalmente una base de nitrógeno, especialmente adicionando una amina secundaria o terciaria o combinando una o varias de estas medidas. Las temperaturas preferidas para la conversión del compuesto II en el compuesto III se encuentran en el intervalo de 0 a 100 °C, principalmente en el intervalo de 10 a 60 °C.

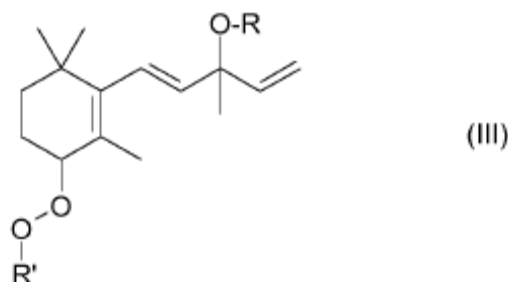
Según una configuración, la descomposición del compuesto III en el compuesto I se efectúa térmicamente. Para este propósito, el compuesto de la fórmula III o la mezcla de reacción de la conversión del compuesto II con el agente de oxidación se calientan a temperaturas por lo regular de al menos 40 °C, con frecuencia de al menos 50 °C y principalmente de al menos 60 °C, por ejemplo 40 a 100 °C, principalmente 50 a 95 °C y especialmente 60 a 90 °C. Los componentes con bajo punto de ebullición pueden retirarse opcionalmente, de manera previa, de la mezcla de reacción mediante destilación. La descomposición térmica se realiza en este caso preferiblemente hasta que se hayan convertido al menos 90%, principalmente la cantidad total del compuesto de la fórmula III. El tiempo requerido para esto depende naturalmente del tipo de la mezcla de reacción y de la temperatura y normalmente se encuentra en el intervalo de 2 a 24 h.

Según otra configuración, la descomposición del compuesto III en el compuesto I se efectúa por medio de un tratamiento con una base, en cuyo caso la mezcla de reacción puede enriquecerse previamente respecto del compuesto III, por ejemplo destilando los componentes con bajo punto de ebullición. Para el tratamiento del compuesto III con la base, el compuesto de la fórmula III o la mezcla de reacción de la conversión del compuesto II se combina con la base, en cuyo caso la base puede adicionarse al compuesto de la fórmula III o a la mezcla de reacción de la conversión del compuesto II; o el compuesto de la fórmula III o la mezcla de reacción de la conversión del compuesto II con el agente de oxidación se adiciona a la base. La cantidad de base se encuentra normalmente en el intervalo de 1 a 10 moles, principalmente 1 a 5 moles y especialmente 1 a 3 moles por mol de compuesto de la fórmula III. Bases adecuadas son bases de nitrógeno, principalmente mono- o diaminas secundarias o terciarias, principalmente trialkilaminas de C₁-C₁₀, tetra-alkil de C₁-C₄-diaminoalcanos y heterociclos de nitrógeno de 5 a 7 miembros que tienen opcionalmente un grupo alkilo de C₁-C₁₀ en el átomo de nitrógeno, así como oxobases, principalmente carbonatos, hidrogenocarbonatos, hidróxidos y alcóxidos de C₁-C₁₀ de metal alcalino, principalmente los correspondientes compuestos de sodio, potasio de litio, hidróxidos y alcóxidos de C₁-C₁₀ de metal alcalinotérreo, principalmente los compuestos correspondientes de calcio y de magnesio, así como carbonato de amonio, hidrogenocarbonato de amonio e hidróxido de amonio. Ejemplos de bases de nitrógeno son principalmente morfolina, piperidina, N-metilpiperidina, trietilamina, diisopropiletilamina y tripropilamina, así como N,N,N',N'-tetrametil-1,2-diaminoetano. Ejemplos de oxobases son, ante todo, metóxido de sodio, metóxido de potasio, ter.-butóxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio. La duración de reacción para la descomposición de III, iniciada por bases, se encuentra normalmente en el intervalo de 1 h a 24 h. La temperatura de reacción para la descomposición de III, iniciada por bases, se encuentra normalmente en el intervalo de 25°C a 100°C.

En otra forma especial de realización, se pone una cantidad parcial del al menos un metal de transición al inicio de la reacción en el recipiente de reacción, o se carga allí inicialmente. En este caso, primero se forma el producto intermedio de la fórmula III (véase más adelante), el cual al adicionar el otro metal de transición que es idéntico al metal de transición adicionado de primero o que es diferente de este, se convierte en el compuesto I. Por ejemplo, la oxidación de II en el compuesto I puede realizarse de modo que primero se convierte el compuesto II con el agente de oxidación en presencia del al menos un metal de transición en el compuesto III descrito más adelante y este sigue reaccionando hasta formar el compuesto I, mediante adición de al menos uno de los metales de transición indicados aquí como preferidos, el cual es preferentemente cobre, cobalto manganeso y especialmente cobre, de preferencia en forma de un compuesto de metal de transición, principalmente en forma de un complejo o una sal, principalmente cobre en forma de una sal tal como CuCl o CuI. El otro metal de transición que es preferiblemente cobre, se adiciona en forma de una solución de un compuesto adecuado de metal de transición, principalmente en forma de una solución de una sal adecuada de metal de transición, tal como CuCl o CuI, en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes que contiene piridina. La cantidad del otro metal de transición se encuentra en aproximadamente 5×10^{-4} a 0,05 mol, principalmente en el intervalo de 10^{-3} a 0,03 mol por mol de compuesto II.

Durante la reacción preferentemente se proporciona un entremezclado de la mezcla de reacción, por ejemplo agitando o bombeando en circuito.

La reacción proporciona el compuesto deseado de la fórmula I con buenos rendimientos. En tal caso, de modo primario se forma el compuesto de la fórmula III, el cual luego se convierte en el compuesto I, de preferencia mediante calentamiento y/o adicionando otro metal de transición y/o adicionando una base, principalmente una base de nitrógeno, especialmente adicionando una amina secundaria o terciaria o una oxobase.



En la fórmula III R tiene los significados indicados para la fórmula I, principalmente los significados indicados aquí como preferidos y representa especialmente hidrógeno. R' representa alquilo terciario de C₄-C₈, tal como ter-butilo o 1,1-dimetilpropilo (= ter.amilo) o fenil-alquilo terciario de C₃-C₈, en cuyo caso el residuo de fenilo no está sustituido o puede tener 1, 2 o 3 grupos alquilo de C₁-C₄, por ejemplo 2-fenil-2-propilo (cumilo).

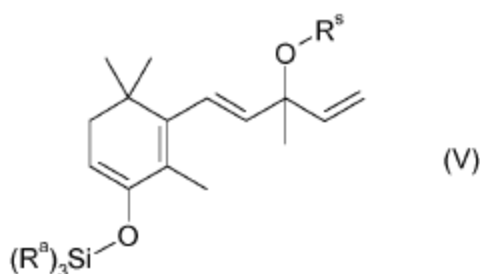
El compuesto III pueden separarse de la mezcla de reacción primaria, por ejemplo, por medio de la ruta cromatográfica, por ejemplo, mediante una columna de cromatografía en gel de sílice, usando mezclas de acetato de etilo/alcanos de C₆-C₈ o mezclas de tetrahidrofuran/Alcano de C₆-C₈. Habitualmente, no obstante, el compuesto seguirá reaccionando para obtener el compuesto I, por ejemplo calentando y/o adicionando más metal de transición y/o adicionando una base, principalmente una base de nitrógeno, especialmente adicionando una amina secundaria o terciaria o una oxobase, o tiene lugar una conversión espontánea del compuesto III en el compuesto de la fórmula I, por ejemplo, en el caso de una duración más larga de la reacción y/o de temperaturas de reacción más altas.

Los compuestos de la fórmula tres son nuevos y también son objeto de la presente invención.

El tratamiento de la mezcla de reacción resultante durante la oxidación de II se efectúa de manera habitual. Para la destrucción de un exceso de la gente de oxidación, este se descompone opcionalmente antes de un aislamiento del compuesto I, por ejemplo, adicionando un agente de reducción como, por ejemplo, sulfito de sodio, hidrogenosulfito de sodio, sulfato de hierro (II) o tiosulfato de sodio. El tratamiento adicional puede efectuarse acuosamente de modo extractivo o de otra manera. Después, opcionalmente se efectúa una purificación del compuesto obtenido de esta manera de la fórmula I, por ejemplo, mediante destilación o cromatografía o combinaciones de estos métodos.

Otro objeto de la invención es la preparación de compuestos de la fórmula IV que en un primer paso comprende la preparación de un compuesto de la fórmula general I según el procedimiento de la invención y en un segundo paso la conversión del compuesto de la fórmula I en el compuesto de la fórmula IV de una manera conocida per se. A manera de ejemplo, la conversión del compuesto de la fórmula I, en la cual X representa OH y R representa hidrógeno o un grupo protector de OH, preferentemente un grupo protector de OH que puede disociarse mediante ácido, por ejemplo un grupo de la fórmula SiR^aR^bR^c o un grupo protector de acetal, puede efectuarse según los procedimientos descritos en las publicaciones EP 101597 y EP 490326.

A manera de ejemplo, de modo análogo a los procedimientos descritos en la publicación EP 101597, el compuesto de la fórmula I puede convertirse en un éter de silileno de la fórmula V.



En la fórmula V, los residuos R^a en el grupo Si(R^a)₃ pueden ser iguales o diferentes y representan, independientemente entre sí, alquilo de C₁-C₄ y especialmente metilo o etilo. R^s representa un grupo protector de OH, de preferencia un grupo protector de OH que puede disociarse por medio de ácido o de tratamiento con ácido, por ejemplo un grupo de la fórmula SiR^aR^bR^c o un grupo protector de acetal y especialmente un grupo Si(R^a)₃.

La conversión del compuesto I en el compuesto de la fórmula V se logra, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula I con un haluro de trialquilsililo o un pseudohaluro de la fórmula HalSi(R^a)₃, en la cual Hal representa halógeno y principalmente cloro o representa un pseudohaluro, principalmente mesilato o triflato. De modo particularmente preferido, la conversión en el compuesto de la fórmula V se logra si se emplea un compuesto de la fórmula HalSi(R^a)₃, en la cual Hal representa mesilato o triflato y en la cual R^a representa preferentemente metilo o etilo. El compuesto HalSi(R^a)₃ se emplea normalmente en la cantidad estequiométrica cesárea o en

exceso, en el caso del compuesto I con $R = H$ preferentemente en el intervalo de 2 a 10 equivalentes, principalmente en una cantidad de 5 a 9 equivalentes, respecto de la cantidad de materia del compuesto de la fórmula I con $R = H$. Si en el compuesto empleado de la fórmula I la variable R representa hidrógeno, se obtiene un éter de sililenol de la fórmula V, en la cual R^s es un grupo $Si(R^a)_3$.

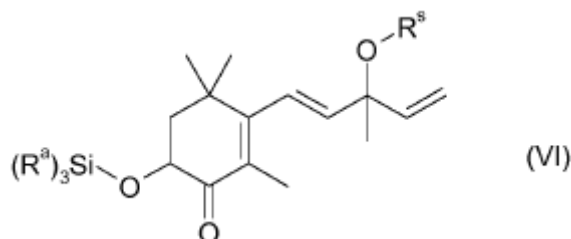
- 5 La conversión del compuesto I en el compuesto de la fórmula V se efectúa por lo regular en presencia de una amina terciaria, por ejemplo de una tri-alquil de C_1 - C_4 -amina o di-alquil de C_1 - C_4 - cicloalquilo de C_5 - C_8 -amina tal como trietilamina, diisopropiletilamina, tri-n-propilamina, dDietilciclohexilamina, una base de amidina tal como 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o una amina policíclica tal como 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO). Particularmente se prefiere trietilamina. La cantidad de amina terciaria se encuentra normalmente en el intervalo de 2 a 15 equivalentes, respecto de la cantidad de materia de compuesto de la fórmula I con $R = H$.

- 15 La conversión del compuesto I en el compuesto de la fórmula V se efectúa por lo regular en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos. Disolventes adecuados son principalmente de solventes apróticos como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, carbonato de propileno y tolueno, así como sus mezclas. Habitualmente se emplea el disolvente en una cantidad en el intervalo de 0,5 a 10 g, principalmente de 1 a 3 g por g de compuesto de la fórmula I.

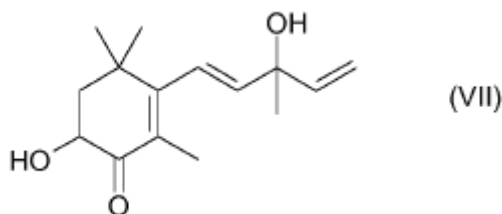
- 20 La conversión del compuesto I en el compuesto de la fórmula V puede realizarse opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase, por ejemplo de una sal de tetraalquil de C_1 - C_{12} -amonio, principalmente en presencia de un hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, mesilato o triflato de tetra-alquil de C_1 - C_{12} -amonio, tal como hidróxidos de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, mesilato de tetrabutilamonio, triflato de tetrabutilamonio y/o en presencia de una di-alquil de C_1 - C_4 -aminopiridina, tal como 4-dimetilaminopiridina.

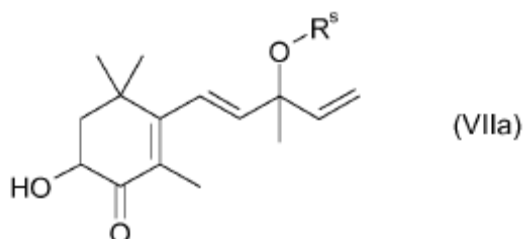
- 25 Con respecto a más detalles se hace referencia aquí a la publicación EP 101597, principalmente a las páginas 5 y 6 y a los ejemplos 6 y 8.

A continuación, el éter de sililenol de la fórmula V se hace reaccionar con un ácido peroxocarboxílico, por ejemplo, ácido peracético, ácido perbenzoico o ácido monoperftálico, en cuyo caso se obtiene el compuesto de la fórmula VI:



- 30 en la cual los residuos R^a en los grupos $Si(R^a)_3$ pueden ser iguales o diferentes y representan, independientemente entre sí, alquilo de C_1 - C_4 y donde R^s tiene los significados mencionados para el éter de sililenol de la fórmula V y principalmente representa un grupo de la fórmula $Si(R^a)_3$. En este caso, el compuesto de la fórmula (VI) se obtiene con frecuencia en mezcla con el compuesto de la fórmula VIIa y/o, si R^s en la fórmula V representa un grupo de la fórmula $Si(R^a)_3$, en mezcla con el alcohol libre de la fórmula VII.





En la fórmula VIIa, R^S representa un grupo protector de OH, principalmente un grupo protector de OH que puede disociarse por medio de ácido, especialmente un grupo protector de acetal o muy especialmente un grupo $Si(R^a)_3$, en cuyo caso R^a son iguales o diferentes y representa alquilo de C_1 - C_4 .

- 5 La disociación del grupo protector R^S del compuesto VI o VIIa y opcionalmente del grupo $Si(R^a)_3$ del compuesto VI, por ejemplo, mediante hidrólisis del compuesto de la fórmula VI, por ejemplo, empleando hidrófluoruro de trialkilamonio, si R^S representa $Si(R^a)_3$, proporciona a continuación el compuesto de la fórmula VII.

Con respecto a otros detalles se hace referencia aquí a la publicación EP 101597, principalmente a las páginas 5 y 6 y a los ejemplos 7 y 9.

- 10 La reacción sucesiva del compuesto de la fórmula VII con un agente de halogenación, de preferencia un haluro de hidrógeno HZ, principalmente bromuro de hidrógeno, y a continuación con trifenilfosfano, proporciona con buenos rendimientos el compuesto de la fórmula IV, en la cual X representa OH. Antes de la reacción con trifenilfosfano, preferiblemente se elimina el exceso de haluro de hidrógeno HZ. Principalmente ha demostrado ser ventajoso antes de la reacción con trifenilfosfano eliminar cualquier traza de haluro de hidrógeno adicionando óxido de alquileo tal como óxido de butileno (cf. Helv. Chim. Acta 64, 2444, 1981).

La purificación de la sal de fosfonio puede efectuarse mediante cristalización y lavado o recristalización. Para la cristalización o la recristalización se emplean principalmente diclorometano, dicloroetano, clorobenceno, tolueno, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, THF, iso-propanol, iso-butanol, acetatos de alquilo de C_1 - C_4 , acetonitrilo o acetona, individualmente o sus mezclas.

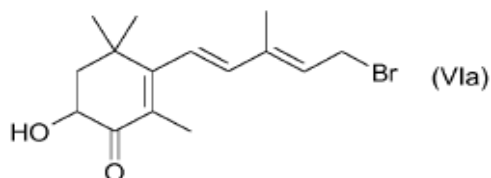
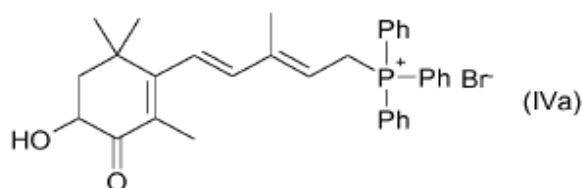
- 20 Como alternativa para la preparación del compuesto IV, primero puede hacerse convertir un compuesto de la fórmula I, en la cual R representa un grupo protector de OH, principalmente un grupo protector de OH R^S capaz de disociarse mediante ácido y principalmente un grupo $Si(R^a)_3$, donde R^a son iguales o diferentes y representan alquilo de C_1 - C_4 , en su enolato. La conversión en el enolato se logra mediante reacción de I con una base fuerte, por ejemplo una amida de metal alcalino tal como diisopropilamida de litio, (hexametildisilazano) de litio, (hexametildisilazano) de sodio o (hexametildisilazano) de potasio, de manera análoga a los procedimientos descritos en la publicación EP 490326. El enolato obtenidos de esta manera se hace reaccionar luego con una N-arilsulfoniloxaziridina, por ejemplo N-fenilsulfonil-3-feniloxaziridina, en cuyo caso se obtiene el compuesto de la fórmula VIIa antes definido.

- 30 Con respecto a otros detalles se hace referencia aquí a la publicación EP 490326, principalmente a los ejemplos allí contenidos.

La disociación del grupo protector R^S del compuesto de la fórmula VIIa, por ejemplo mediante hidrólisis ácida, reacción del producto obtenido en este caso con un agente de halogenación, por ejemplo, un haluro de hidrógeno y, a continuación, con trifenilfosfano de manera análoga a los procedimientos descritos en la publicación EP 101597, proporciona buenos rendimientos del compuesto de la fórmula IV, en la cual X representa OH.

- 35 De manera análoga, el compuesto de la fórmula I en la cual R representa H, puede convertirse en el compuesto de la fórmula IV, en la cual X representa hidrógeno, mediante reacción de I con un agente de halogenación, por ejemplo, un haluro de hidrógeno o trihaluro de fósforo, por ejemplo, tribromuro de fósforo, y después con trifenilfosfano de manera análoga al procedimiento descrito en la publicación EP 101597.

- 40 En el contexto de las investigaciones para la conversión del compuesto I en el compuesto IV, donde X representa OH, ha sido encontrado de manera sorprendente que, de manera contraria a las enseñanzas de la bibliografía, no se requiere desproteger el compuesto de la fórmula VI, que se ha formado durante la oxidación del éter de sililenol de la fórmula V, donde R^S representa un grupo protector de OH que puede disociarse por medio de ácido, de preferencia un grupo protector de acetal y principalmente un grupo $Si(R^a)_3$, para llegar al compuesto IV con $X = Br$. Más bien es suficiente hacer reaccionar sucesivamente el éter de sililenol de la fórmula VI con ácido bromhídrico, que es una solución acuosa del bromuro de hidrógeno y, a continuación, con trifenilfosfano, lo cual proporciona el compuesto de la fórmula IVa con muy buenos rendimientos:



- No se requiere un aislamiento del compuesto de la fórmula VIa formado durante la reacción del compuesto VI con ácido bromhídrico. Mejor dicho, la mezcla de reacción obtenida durante la reacción del compuesto VI con ácido bromhídrico puede hacerse reaccionar directamente con trifenilfosfano. De preferencia, antes de la reacción con trifenilfosfano se retirará el exceso de ácido bromhídrico. Principalmente ha demostrado ser ventajoso retirar cualquier traza de ácido bromhídrico adicionando óxido de alquileo, tal como óxido de butileno, antes de la reacción con trifenilfosfano (cf. Helv. Chim. Acta 64, 2444, 1981).
- Este procedimiento abrevia la síntesis del compuesto IVa en otro paso de reacción. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de una sal de fosfonio de la fórmula IVa, el cual comprende las siguientes etapas:
- a") proporcionar un éter de silenol de la fórmula V, tal como se ha definido previamente, en la cual R^s representa un grupo protector de OH que puede disociarse mediante tratamiento con ácido, de preferencia un grupo protector de acetal o principalmente un grupo Si(R^a)₃, en la cual R^a son iguales o diferentes y representan alquilo de C₁-C₄;
- b") hacer reaccionar sucesivamente el compuesto de la fórmula V con un ácido peroxo carboxílico y hace reaccionar el producto de oxidación de la fórmula VI con ácido bromhídrico, en cuyo caso se obtiene un compuesto de la fórmula VIa;
- c') hacer reaccionar el compuesto de la fórmula VIa con trifenilfosfano, en cuyo caso se obtiene un compuesto de la fórmula IVa.
- La reacción del producto de oxidación de la fórmula VI con ácido bromhídrico se efectúa por lo regular usando una solución acuosa al 10 hasta 60% en peso, principalmente al 20 hasta 50% en peso de bromuro de hidrógeno. Por lo regular se emplea bromuro de hidrógeno en exceso respecto de la estequiometría, por ejemplo, en una cantidad de 1,5 a 2,5 moles por mol del compuesto VI. La reacción de VI con ácido bromhídrico se efectúa normalmente a temperaturas en el intervalo de -20°C a +25°C, principalmente en el intervalo de -10°C a +10°C. El compuesto de la fórmula VIa que se obtiene durante la reacción puede aislarse por su parte antes de seguir reaccionando, aunque esto en la mayoría de los casos no es necesario.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar más detalladamente la invención. En este caso se usan las siguientes abreviaturas:

HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

GC: cromatografía de gases

THF: tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamido

DCM: diclorometano

NMP: N-metilpirrolidona

ter.-BuOOH: hidroperóxido de ter.-butilo

Salen: Ligando B1

OAc: Acetato

OTf: sulfonato de trifluorometano

acac: acetilacetato (pentan-2,4-dionato)

OVI: oxo-vinil-ional (compuesto de la fórmula I con R = H)

tBOOI: ter.-butilperoxivinilional (compuesto de la fórmula III con R = H)

Eq: equivalente

5 TEA: trietilamina

TMEDA: N,N,N',N'-tetrametil-1,2-etanodiamina

TBACl: cloruro de tetrabutilamonio

TBAOH: hidróxido de tetrabutilamonio

TBAB: bromuro de tetrabutilamonio

10 TBAI: yoduro de tetrabutilamonio

Triton-X: etoxilado de octilfenol

TMSCl: cloruro de trimetilsililo

TMSOMs: sulfonato de trimetilsililmetilo

DMAP: 4-(dimetilamino)-piridina

15 DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

I. Análisis

Todas las mezclas de reacción fueron analizadas con respecto a su composición por medio de HPLC según el procedimiento descrito a continuación, sino se indica algo diferente.

Aparato: Agilent Serie 1200

20 Columna: Ascentis Express RP-Amide 2,7 µm 100*3mm de Supelco®

Detector: UV-Detector λ=242 nm, BW=4 nm

Eluyente: -A: agua con 0,02 % en volumen de etilendiamina

-B: Acetonitrilo

Tiempo en min	%B	Velocidad de flujo
0,0	30	0,6
6,0	70	0,6
7,0	100	0,6
9,0	100	0,6
9,1	30	0,6

Condiciones de medida

25 Inyección 5 µL

Temperatura 50 °C

Tiempo de corrida 12 minutos

Presión aproximadamente 160 bares

30 La calibración se efectuó con un estándar externo según el siguiente instructivo. Las sustancias puras se pesan en las siguientes concentraciones:

1. aprox. 0,05 g / 50 ml

2. aprox. 0,10 g / 50 ml
3. aprox. 0,15 g / 50 ml
4. aprox. 0,20 g / 50 ml
5. aprox. 0,25 g / 50 ml

- 5 Las muestras fueron disueltas en acetonitrilo. Las muestras fueron pesadas con exactitud de 0,1 mg. Se genera una curva de calibración usando un programa adecuado para PC. Esta es una función lineal para las sustancias usadas. La desviación estándar, el coeficiente de correlación y la ecuación de línea recta se calculan y son una medida de la calidad de la calibración. De esta manera puede determinarse la concentración de los componentes en relación con el estándar externo respectivo.
- 10 La HPLC fue evaluada sustrayendo el espectro del eluyente del espectro de la muestra. Fue evaluada la región a 11 minutos, mientras que el resto del tiempo de corrida fue usado para el equilibrio. La fracción de reactante, en % en peso, se calcula a partir del área de pico según la siguiente ecuación:

$$\text{Porcentaje en peso (ESTD \%)} = \frac{\text{Área de picon} \times 100 \times \text{factor de respuesta}_{(\text{sustancia})}}{\text{Peso (muestra)}}$$

- 15 El factor de respuesta es el cociente del peso de la sustancia de referencia y el área de pico de la sustancia de referencia.

Ejemplo 1:

- 20 15 g de vinilionol (al 96% 0,068 mol) fueron mezclados en 146 g de piridina con 0,22 g (0,002 mol) de CuCl y se calentó a 35 °C mientras se agitaba. A esto se adicionaron en el transcurso de 90 minutos 26,3 g (0,204 mol) de una solución acuosa al 70 % en peso de hidroperóxido de ter-butilo y la mezcla obtenida se agitó durante 22 horas a 35-40 °C. La HPLC cuantitativa del producto de reacción dio como resultado 46,4 % en peso del producto con una conversión completa del reactante.

- 25 La fase acuosa fue separada y extraída todavía dos veces cada una con 60 g de tolueno. Las fases orgánicas unidas fueron lavadas una vez con 50 g de solución acuosa semi-saturada de sulfito de sodio y dos veces, cada una con 50 ml de agua, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas hasta secarse a presión reducida. 16,6 g de fase de producto con 38,4 % de producto (compuesto I, R = H).

El compuesto de la fórmula I (R = H) obtenido de esta manera puede purificarse mediante operación de purificación estándar como, por ejemplo, cromatografía de columna o destilación fraccionada para el tratamiento adicional.

Ejemplo 2:

- 30 15 g de vinilionol en 145 g de piridina fueron mezclados con 2,24 g de acetilacetato de Co (II) (0.009 mol). A estos se adicionaron a 40 °C, en el transcurso de 60 minutos, 26,3 g (0,204 mol) de una solución acuosa al 70 % en peso de hidroperóxido de ter-butilo. Luego se calentó la mezcla de reacción durante 16 h a 60 °C. Para completar la reacción se calentó durante otras 24 horas a 70 °C. Según HPLC, la mezcla contenía 35,3 % en peso del compuesto de peróxido III (R = H, R' = ter-butilo) y 22 % en peso de producto (compuesto I, R = H) y 8 % en peso de reactante (compuesto II, R = H).

- 35 Ejemplo 3:

De una manera análoga al ejemplo 1, se hicieron reaccionar 10 g de vinilionol en 214 g de acetonitrilo en presencia de 0,095 g de CuI y 33,4 g de una solución acuosa al 70% en peso de hidroperóxido de ter-butilo. Se obtuvo una mezcla de producto que, según HPLC, contenía 25% en peso de producto (compuesto I, R = H).

Ejemplo 4:

- 40 20 g de vinilionol y 1,56 g de CoCl₂ fueron calentados en 65 g de piridina a 60 °C. A esto se adicionaron en el transcurso de 180 minutos 36,6 g (3 eq.) De una solución acuosa al 70 % en peso de hidroperóxido de ter-butilo. Luego se siguió agitando la mezcla de reacción durante 16 horas a 60 °C. A continuación, se adicionaron gota a gota otros 36,6 g (3 eq.) De una solución acuosa al 70 % en peso de hidroperóxido de ter-butilo durante 2 h. Según HPLC, la mezcla contenía 50% del peróxido III (R = H, R' = ter-butilo), así como 3 % en peso de reactante (compuesto II, R = H) y 42 % en peso de producto (compuesto I, R = H). Se agitó durante otras 20 horas a 60 °C, se adicionaron otros 12,2 g (1 eq.) de una solución acuosa al 70 % en peso de hidroperóxido de ter-butilo en el transcurso de 1 hora y se siguió agitando durante otras 5 horas a 60 °C. Según HPLC, la mezcla se componía en 50% en peso del producto deseado y en 4,8 % en peso de peróxido.
- 45

Ejemplo 5:

De una manera análoga al ejemplo 1, se hicieron reaccionar 15 g de vinilionol en 146 g de piridina en presencia de 8,2 mmol (0,128 eq.) de CuCl_2 y 24,7 g (3 eq.) de una solución acuosa al 70% en peso de hidroperóxido de ter-butilo. Después de un tiempo de reacción de 4 horas se obtuvo una mezcla de producto que según HPLC contenía 33,2 % en peso de producto (compuesto I, R = H).

Ejemplo 6:

En un recipiente de reacción se cargaron inicialmente 28 g de agua y 0,114 g de RuCl_3 y a esto se adicionó, mientras se agitaba, una solución de 19,5 g de vinilionol en 200 ml de ciclohexano. A esta mezcla se adicionaron, en el transcurso de 6 horas, a 15-20°C, 113,9 g de una solución acuosa al 70% en peso de hidroperóxido de ter-butilo. La mezcla fue agitada durante 18 horas. A continuación, se separó la fase orgánica y se dividió en dos porciones.

La primera mitad fue lavada con 100 ml de solución acuosa saturada de sulfito de sodio, fue secada sobre sulfato de sodio y, a continuación, fue concentrada hasta secarse. Según HPLC, el residuo contenía 21,7 % en peso de producto (compuesto I, R = H) y 2,3 % en peso del peróxido III (R = H, R' = ter.-butilo).

Como alternativa a esto, la segunda mitad fue mezclada con 200 ml de agua y 250 ml de 2-butanona. A esto se adicionaron 19,5 g de Na_2SO_3 y se agitaron durante 3 h a 70 °C. Después de enfriar, se separaron las fases, se secó la fase orgánica y se concentró a 50 °C y presión reducida hasta secarse. Según HPLC, el residuo contenía 21,3 % en peso de producto (compuesto I, R = H) y 2,6 % en peso del peróxido III (R = H, R' = ter.-butil).

Ejemplo 7:

El aislamiento del peróxido III (R = H, R' = ter.-butilo) se efectuó mediante cromatografía varias veces del producto de reacción del ejemplo 1, cada vez en 70 g de gel de sílice con una mezcla de heptano/THF en forma de un aceite viscoso.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz: 6,1-5,9 (m, 2 H), 5,6 (d, 1 H), 5,3 (d, 1 H), 5,1 (d, 1 H), 4,2 (br. S. 1 H), 2,1-2,0 m, 1 H), 1,8 (s, 3 H), 1,7-1,6 (m, 2 H), 1,6 (m, 1 H), 1,4 (s, 3 H), 1,4-1,3 (m, 1 H), 1,4 (s, 9 H), 1,0 (2 x s, 6 H).

Ejemplo 8:

30 g de vinilionol (0,136 mol) fueron mezclados en 97 g de piridina con 0,911 g de CoCl_2 y se calentó a 60 °C. En el transcurso de 180 minutos a esto se adicionaron 53,8 g de una solución acuosa al 70% en peso de hidroperóxido de ter-butilo y se agitó la mezcla durante 17 horas a 60 °C. La mezcla de reacción obtenida en este caso contenía 27,3 % del producto deseado (compuesto I, R = H), 4,1 % del reactante y 25,7 % del peróxido III (R = H, R' = ter.-butilo).

A continuación, la mezcla de reacción fue agregada gota a gota, en el transcurso de 6 horas, a una mezcla calentada a 70 °C de 0,397 g de CuI en 74 g de piridina. Después, la HPLC muestra 43,5 % en peso de producto 1, 3,5 % del reactante y solamente todavía 1,6 % del peróxido III. A la mezcla se le adicionó 1 eq. de hidroperóxido de ter-butilo y se agitó la mezcla durante otras 16 h a 60 °C. A continuación, la mezcla de reacción se mezcló con 125 ml de tolueno, se adicionaron a esta 450 g de agua y se separaron las fases. La fase orgánica fue lavada una vez con solución acuosa, semi-concentrada de NaHSO_3 y dos veces con agua y fue concentrada. De esta manera, se obtuvieron 17 g de producto crudo que contenía 38,7 % en peso del producto deseado (compuesto I, R = H). Esto corresponde a un rendimiento de 43 %.

Ejemplo 10:

0,11 mol de vinilionol (compuesto II, R = H) fueron mezclados con 191 mg de 1,10-fenantrolina y 563 mg $\text{Co(II)-(2-etilhexanoato)}_2$ (al 65 % en peso en aceite blanco). La mezcla de reacción fue calentada a 60 °C, luego se adicionaron 45 g de hidroperóxido de ter.-butilo (70 % en agua) de modo que la temperatura fue mantenida a aproximadamente 60 °C. A continuación, se agitó hasta que ya no pudo observarse una reacción, se adicionaron 19,9 g de piperidina y se calentó a 70 °C hasta que la concentración del producto intermedio de la fórmula III (R = H) no cambió más.

Para el tratamiento, la mezcla de reacción fue mezclada con 26 g de tolueno y 50 g de solución semisaturada de cloruro de sodio y las fases fueron separadas. La fase acuosa fue re-extraída con 26 g de tolueno y las fases orgánicas unidas fueron lavadas con 50 g de agua después de eliminar los componentes volátiles de la fase orgánica, se obtienen 30,3 g de producto crudo con una fracción de 32,7 % de compuesto de la fórmula I (R = H).

Ejemplo 11

De manera análoga al ejemplo 11, se mezclaron lentamente 0,10 mol de vinilionol en 20,7 g de DMF con 556 mg de $\text{Co(II)-(2-etilhexanoato)}_2$ y 0,184 g de 1,10-fenantrolina a 68 a 72 °C con 44,54 g de hidroperóxido de ter-butilo al 70% (en agua). En tal caso fueron adicionados el $\text{Co(II)-(2-etilhexanoato)}_2$ y la fenantrolina, cada uno en 2 alícuotas, antes de la adición del peróxido y después de la mitad de la adición del peróxido. Después se agregaron 16,07 g de trietilamina y la mezcla fue agitada a 70 °C hasta que ya no pudo observarse un aumento del producto 1. El

tratamiento acuoso, tal como en el ejemplo 10, proporcionó 29,6 g de producto crudo con un contenido de compuesto I (R = H) de 33.1 % en peso.

Ejemplo 12:

- 5 De manera análoga al ejemplo 10, se hicieron reaccionar 0,1 mol de vinilionol en 12,3 g de acetonitrilo y en presencia de 0,8 g de $\text{Co}(\text{acac})_3$ y 0,4 g de 1,10-fenantrolina con 38,6 g de hidroperóxido de ter.-butilo y luego se agitó con 20,2 g de trietilamina, hasta que ya no pudo observarse un incremento de producto. Después del tratamiento tal como en el ejemplo 10, se obtuvieron 23,9 g de producto crudo, los cuales correspondieron a un rendimiento, referido en % en peso, del 41% del producto de la fórmula I (R = H).

Ejemplo 13:

- 10 0,1 mol de vinilionol fueron disueltos en 8,4 g de piridina. La solución fue mezclada con 164 mg de 1,3 oxazol y 150 mg de óxido de Cu(I) y calentada a 40 °C; de manera análoga al ejemplo 10, se hizo reaccionar con 45,3 g de hidroperóxido de ter-butilo. Después se calentó a 70 °C hasta que ya no pudo observarse un incremento del producto de la fórmula I (R = H). Después del tratamiento, tal como se describe en el ejemplo 10, se obtuvo el compuesto de la fórmula I (R = H) con un rendimiento del 32% como mezcla cruda.

- 15 Ejemplo 14

- 20 0,3 mol de vinilionol fueron mezclados en 70 g de piridina con 0,79 g de $\text{Co}(\text{II})$ -(2-etilhexanoato)₂ y a 90 °C se adicionaron gota a gota 126 g solución acuosa al 70% de hidroperóxido de ter-butilo, en cuyo caso después de adicionar la mitad de la cantidad de la solución de hidroperóxido de ter-butilo se adicionaron otros 0,79 g de $\text{Co}(\text{II})$ -(2-etilhexanoato)₂. Después se calentó a 98 °C la mezcla de reacción para destilar las sustancias con bajo punto de ebullición, hasta que ya no pudo detectarse un producto intermedio III (R = H). Después del tratamiento de manera análoga al ejemplo 10, el compuesto de la fórmula I (R = H) fue aislado como producto crudo con un rendimiento de 33%.

Ejemplos 15a a 15m

- 25 1 a 2 % molar de la sal/complejo de metal indicado en la siguiente tabla fueron cargados inicialmente en 1,5 g (6,8 mmol) de vinilionol y se dosificaron 2,92 g (22,7 mmol) de solución acuosa al 70% de ter.-BuOOH en 2,7 g (34,1 mmol) de piridina en 3 porciones, cada una con 1ml/min. Los lotes siguieron agitándose durante 10 h a 40 °C y se analizaron de la manera descrita antes con respecto a la formación del compuesto I (R = H) y el compuesto III (R = H). Los resultados se recopilan en la siguiente tabla 1.

Tabla 1:

Ejemplo	Compuesto de metal de transición		OVI	tBOOVJ
	Metal	Compuesto	Rendimiento [%] ¹⁾	Rendimiento [%] ¹⁾
15a	Cu(I)	Cu_2O	30,9	37,6
15b	Cu(I)	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$	29,0	30,5
15c	Cu(II)	CuBr_2	38,8	14,8
15d	Cu(II)	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	41,7	23,2
15e	Cu(II)	$\text{Cu}(\text{OTf})_3$	34,2	23,7
15f	Cu(II)	$\text{Cu}(\text{acac})_2 \times \text{H}_2\text{O}$	46,6	5,9
15g	Co(II)	CoBr_2	16,9	42,8
15h	Co(II)	CoI_2	4,4	24,7
15i	Co(II)	$\text{Co}(\text{BF}_4)_2$	8,8	27,0
15k	Co(II)	$\text{Co}(\text{OAc})_2 \times 4 \text{H}_2\text{O}$	16,7	25,0
15l	Co(II)	$\text{Co}(\text{Formiato})_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$	7,6	28,8
15m	Co(II)	Co-ftalocianina	21,4	14,1
1) Rendimiento respecto del vinilionol empleado				

Ejemplos 16a a 16v

De manera análoga al ejemplo 11, se hizo reaccionar vinilionol en DMF o NMP primero con tBuOOH. La reacción resultante se hizo seguir reaccionando luego de manera correspondiente a los datos de la tabla 2 con una base para obtener un producto final de la fórmula I (R = H). Los rendimientos se indican en la tabla 2:

5

Tabla 2

Ejm.	Temp.	Base / cantidad ¹⁾	Tiempo [h]	Rendt. de OVI ²⁾
16a	70 °C	Piperidina / 1,0 Eq	19	41,5%
16b	70 °C	TEA / 1,0 Eq	19	43,3%
16c	70 °C	Morfolina / 1,0 Eq	19	34,1%
16d	70 °C	Na-Metilato / 1,0 Eq	19	41,2%
16e	70 °C	NaOH acuoso 50 % / 1,0 Eq	19	40,8%
16f	70 °C	KOH acuoso 50 % / 1,0 Eq	19	40,3%
16g	70 °C	ter-butilato de potasio / 1,0 Eq	19	40,1%
16h	70 °C	NaHCO ₃ / 1,0 Eq	19	28,8%
16i	70 °C	Na ₂ CO ₃ / 1,0 Eq	19	26,7%
16k	70 °C	TEA / 1,1 Eq	16	43,0%
16l	70 °C	TEA / 2 Eq	23	43,6%
16m	70 °C	Piperidina / 1,0 Eq	12	43,2%
16n	70 °C	Tripropilamina / 2 eq	12	40,3%
16o	70 °C	TMEDA / 1 Eq	12	34,4%
16p	70 °C	N,N-Dimetiletanolamina / 2 Eq	12	35,6%
16q	70 °C	2-Metilaminoetanol / 2eq	12	35,6%
16r	70 °C	NaOH 25% / 1,0 Eq	5	22,7%
16s	70 °C	NaOH 50 % / 1,0 Eq 20 mol% Triton-X	12	35,3%
16t	70 °C	NaOH al 50% 1eq 20 mol% TBACl	12	32,5%
16u	70 °C	NaOH al 50% / 1eq 20 mol% TBAOH	12	32,2%
16v	70 °C	NaOH al 50% / 1eq 10 mol% TBACl	12	33,9%
1) Indicaciones de cantidades referidas a vinylionol				
2) rendimiento de oxovinilionol, referido a vinylionol				

Análisis para el compuesto V

Todas las descargas crudas para producir V fueron analizadas respecto de su composición mediante cromatografía de gases (GC) según el procedimiento descrito más adelante, a menos que se especifique algo diferente.

Configuraciones del instrumento y condiciones cromatográficas:

- 10 Aparato: Agilent 6890 N
- Gas portador: nitrógeno
- Columna de separación: Chrompack / 50 m CP- Sil 5 / ID = 0,25 mm, FD = 0,12 mm

Sistema de inyección: HP-separación / inyector sin separación/ Modo separación 1 : 109

Inyección: HP-GC inyector 7683 Serie /cantidad = 1 µL

Detección: HP- FID

Temperaturas + presiones:

- 5 Detector: 300°C
 Inyector: 250°C
 Temperatura inicial: 50°C
 Tiempo de permanencia 1: 0 min
 Velocidad 1: 10°C / min
 10 Temperatura final. 1: 300°C
 Tiempo de permanencia 2: 15 min
 Tiempo total de corrida: 40 min
 Presión (prgm): 10,77 PSI constante
 Purga del septo: 0,6 ml / min

- 15 Preparación de la muestra:

Las muestras se disuelven a aproximadamente 20%. Supresión de disolvente de 0 - 8 min.

Evaluación/ Software:

$$\text{Porcentaje de área (\% de N)} = \frac{\text{Área de pico (iA)} \times 100}{\text{Área total (A)}}$$

Tiempo de retención: oxovinilionol (fórmula I; R = hidrógeno) = 22.461 min

- 20 Éter de sililenol (fórmula V; R^a = CH₃, R^s = Si(CH₃)₃) = 24.030 min

Ejemplo 17 (ejemplo de preparación para el compuesto VI, R^a = CH₃, R^s = Si(CH₃)₃):

- Después de purificar mediante cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo/heptano), el compuesto del ejemplo 1 fue convertido en el éter de sililenol de la fórmula V (R^a = CH₃, R^s = Si(CH₃)₃) de manera análoga al ejemplo 6 de la publicación EP 101597. Este fue convertido de manera análoga al ejemplo 8, etapa a) de la publicación EP 101597 en el compuesto de la fórmula VI (R^a = CH₃, R^s = Si(CH₃)₃).

Ejemplos 18a a 18l

Ejemplos para la preparación del éter de sililenol de la fórmula V (1 - 5 g del compuesto I)

- El compuesto de la fórmula I (R = H) fue disuelto en el disolvente indicado con la base diamina (y eventualmente con otra adición de, por ejemplo, un catalizador de transferencia de fase) en las proporciones expuestas en la tabla 3 (respecto de la sustancia pura del compuesto I) a temperatura ambiente. A continuación, fue adicionado gota a gota el correspondiente reactivo de sililación con los equivalentes indicados en la tabla 3 (respecto de la sustancia pura del compuesto I) en el transcurso de 1-2 minutos, y la mezcla fue agitada durante otros 10 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción fue agitada a reflujo durante 16 horas hasta que ya no pudo detectarse más conversión. Para la investigación analítica (% de área de GC) se tomó una muestra (2,5 ml), se mezcló con tolueno (2,5 ml) y agua helada (2,5 ml) y se lavó en frío. Después de la separación de fases se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y el filtrado fue estudiado mediante cromatografía de gases.

Tabla 3

Ejmp.	Reactivo	Eq ¹⁾	Base	Eq ¹⁾	Disolvente [g/g] ²⁾	V ³⁾	Observación ⁴⁾
18a	TMSCI	6,8	TEA	8,7	DMF 1,4	90,2	-
18b	TMSCI	6,2	TEA	7,9	DMF 1,3	92,0	Adición de a 0,05 eq. de TBAB y DMAP
18c	TMSCI	6,6	TEA	8,4	Acetonitrilo 1,4	92,2	-
18d	TMSCI	5,0	TEA	6,7	Acetonitrilo 1,3	91,7	Adición de 0,05 eq. de TBAB
18e	TMSCI	5,1	TEA	6,3	Acetonitrilo 1,3	92,6	Adición de 0,05 eq. de TBAB
18f	TMSCI	5,1	TEA	6,3	Acetonitrilo 1,3	92,9	Adición de 0,05 eq. de TBAI
18g	TMSOMs	8,2	TEA	10,5	Acetonitrilo 1,7	78,0	-
18h	TMSOMs	6,7	TEA	9,8	Acetonitrilo 1,7	79,2	-
18i	TMSOMs	6,4	TEA	8,1	DCM 1,3	87,2	-
18k	TMSOMs	6,5	TEA	8,2	DCM 1,3	87,8	Adición de 5 % molar de DMAP
18l	TMSOMs	6,5	TEA	8,2	DCM 1,3	87,3	Adición de 5 % molar de DBU
1) Equivalentes respecto de la cantidad de materia del compuesto de la fórmula I (R = H) 2) Cantidad de disolvente en g por g de oxo-vinil-ional 3) en % de área de GC 4) Datos cuantitativos respecto de oxo-vinil-ional Al usar TMSOMs en presencia de bases de amina correspondientes y dependiendo del disolvente usado, después del fin de la reacción y de la fase de enfriamiento, antes del tratamiento acuoso, fue separada una fase inferior (mesilato de amonio).							

Preparación del éter de sililenol (V) y su oxidación:

Análisis de HPLC para los productos de oxidación VI y VIIa

Aparato: Agilent Serie 1100

5 columna: Zorbax Eclipse XDB C₁₈ 1,8 µm 50*4,6mm de Agilent®

Eluyente: -A: agua con 0,05 % en volumen de trietilamina

-B: tetrahidrofurano

Tiempo en min	%B	Flujo
0,0	15	1,2
6,0	60	1,2
8,0	100	1,2
10,0	100	1,2
10,1	15	1,2

Detector: UV-Detector $\lambda=250$ nm, BW=5 nm

Velocidad de flujo: 1,2 ml/min

Inyección: 5 μ L

Temperatura: 50°C

5 Tiempo de corrida: 12 min

Presión: aprox. 200 bares

Preparación de muestra:

10 Una cantidad correspondiente de muestra fue disuelta en tetrahidrofurano. En el caso de sustancias puras fue seleccionado un peso de 15 mg por 10 ml de disolvente para obtener una buena disolución de las impurezas. Las muestras que no se disuelven completamente en tetrahidrofurano y/o agua fueron filtradas.

Evaluación / Software:

El espectro de eluyente fue sustraído del espectro de la muestra. Fue evaluada la región hasta 10 minutos; el tiempo de corrida restante sirvió solamente para volver a equilibrar el sistema.

$$\text{Porcentaje de área (\% de N)} = \frac{\text{Área de pico (iA)} \times 100}{\text{Área total (A)}}$$

15 Tiempo de retención: compuesto de la fórmula VI ($R^a = \text{CH}_3$, $R^s = \text{Si}(\text{CH}_3)_3$) = 7.474 minutos

compuesto de la fórmula VIIa ($R^s = \text{Si}(\text{CH}_3)_3$) = 5.898 minutos

Ejemplo 19:

20 23,0 g (136,6 mmol) de ácido bromhídrico (48 % en peso) fueron cargados inicialmente a -5 °C. A estos se adicionó una solución de 27,3 g del compuesto de la fórmula VI del ejemplo 17 en 240 ml de diclorometano a -5 a 0 °C y a continuación se agitó durante 40 minutos a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción fue mezclada con agua helada (36 ml). Después de la separación de la fase acuosa, la fase orgánica fue lavada con 38 g de solución acuosa de NaHCO_3 (al 1,25 %). La fase orgánica fue lavada una vez más con agua (43 ml). A continuación, la solución obtenida fue mezclada a temperatura ambiente con 0,33 ml de óxido de butileno (= 1,2-epoxibutano). A continuación, fue adicionada gota a gota una solución de trifenilfosfano (17,9 g, 68,3 mmol) en tolueno (26 ml) y el lote se mezcló nuevamente con óxido de butileno (0,33 ml). Después de un tiempo de reacción de 1 hora a temperatura ambiente, la solución de reacción se calentó a reflujo y se realizó un intercambio de disolvente de diclorometano por tolueno a presión atmosférica. La solución fue enfriada (0 - 5 °C), el material cristalizado resultante fue filtrado mediante succión, lavado con tolueno y secado durante una noche en una corriente de N_2 . Se obtuvieron 27,4 g del bromuro de fosfonio de la fórmula IVa en forma de un sólido de color ocre claro (punto de fusión 167-169°C).

Ejemplo 20

35 Mientras se agitaba, a temperatura ambiente se cargó inicialmente el compuesto de la fórmula I (167,5 mmol) en acetonitrilo (80,0 ml), trietilamina (177,08 g) y bromuro de tetrabutilamonio (4,03 g). A continuación, a la mezcla se agregaron gota a gota 149,38 g de TMSCl durante 45 minutos a 20 - 25 °C. Después de terminar la adición, el lote se agitó todavía durante otros 5 minutos a 20 - 25 °C y se calentó luego la suspensión obtenida durante 24 horas a reflujo. Se enfrió a 0 °C y se mezcló la mezcla con 750 ml de tolueno. A continuación, en el transcurso de 1 hora, a 0 - 5 °C se agregó gota a gota agua (250 ml). Después de terminar la adición de agua, se agitó durante otros 15 minutos antes de que se separaron las fases. A continuación, la fase superior fue lavada 3 x, cada una con 250 ml de agua a 0 - 5 °C. La fase de tolueno fue mezclada mientras se agitaba, a 0 °C, sucesivamente con 27,08 g de sulfato de magnesio anhidro y 26,25 g de hidrocbonato de sodio. A continuación, a 0 - 5 °C, en el transcurso de 2 horas, se adicionaron en total gota a gota 97,5 g de ácido peracético (acuoso, al 39 % en peso). Después de la conversión total (según la cromatografía de capa delgada; ciclohexano: acetato de etilo 20:1), la mezcla de reacción fue mezclada en total con 500 ml de agua mientras se agitaba vigorosamente a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. Después de la separación de fases, la fase superior fue lavada sucesivamente dos veces con solución acuosa al 20% en peso de disulfito de sodio (cada una con 250 ml), una vez con 250 ml de agua y una vez con solución acuosa al 2,5% en peso de hidrocbonato de sodio. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada al vacío (50 °C, a 10 mbares). El producto crudo (87,94 g) se presentó como una mezcla de los compuestos de las fórmulas VI (68,0 % de área) y VIIa (11,6 % de área) en forma de un aceite de baja viscosidad, de color marrón claro. La proporción del porcentaje de área de VI y VIIa es variable en términos generales debido al

diferente progreso de la hidrólisis del grupo protector de sililo y, por ejemplo, después de un largo tiempo de reposo, puede presentarse en una proporción de 1 (compuesto de la fórmula VI) : 4 (compuesto de la fórmula VIIa). El producto crudo obtenido fue empleado directamente en la siguiente síntesis.

5 Agitando vigorosamente se cargaron inicialmente 63,22 g de HBr acuoso (al 48 %) a 0 °C y se agregó gota a gota a esto, en el transcurso de 30 minutos, el producto crudo de la etapa anterior como mezcla de los compuestos de las fórmulas VI y VIIa (87,94 g) en 700 ml de cloruro de metileno. Después de una conversión completa (según cromatografía de capa delgada; ciclohexano: acetato de etilo 20:1), la mezcla de reacción fue mezclada a 0 °C y 120 ml de agua. Después de la separación de fases, la fase orgánica fue lavada a 0 - 5 °C sucesivamente con solución de hidrocarbonato de sodio al 2,5% (120 ml) y agua (120 ml).

10 La fase orgánica fue cargada inicialmente a 20 - 25 °C y se mezcló con 1,2-epoxibutan (901 mg) mientras se agitaba. A continuación, se agregó gota a gota una solución de trifenilfosfina (53,77 g) en 100 ml de tolueno. Después de adicionar completamente, la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora en total. La mezcla fue mezclada nuevamente con 1,2-epoxibutano (901 mg). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo y se realizó un intercambio de disolvente de diclorometano por tolueno (1500 ml) a presión normal. La solución fue enfriada a 0 - 5 °C y fue agitada durante 1 hora a esta temperatura. El material cristalizado fue filtrado por succión y lavado 3x, cada vez con 150 ml de tolueno. El residuo fue secado durante una noche en una corriente de N₂ y proporcionó 77 g del bromuro de fosfonio IVa (84,29 % en peso de HPLC) como un sólido de color ocre claro.

Análisis de HPLC para bromuro de fosfonio IVa

20 Las sales de fosfonio IVa fueron analizadas con respecto a su composición mediante HPLC según los procedimientos descritos a continuación, siempre que no se indique algo diferente.

Aparato: Agilent Serie 1100

Columna: LiChrosfer® 60 RP-select B 5 µm 250 x 4mm

Eluyente: modo de operación por gradiente solución de KH₂PO₄ y acetonitrilo

A = Acetonitrilo

25 B = 10 mmoles de solución de KH₂PO₄ pH=2,5 (ajustado con H₃PO₄ al 85%)

Tiempo	% B	Flujo
0,00	60	0,8
20,00	30	0,8
40,00	30	0,8

Detector: DAD: λ=220 nm, ancho de banda 4

Velocidad de flujo: 0,8 ml/min

Inyección: 20 ml

30 Temperatura: 30°C ± 0.5°C

Tiempo de corrida: 45 min

Presión: aprox. 90 bares

Calibración:

35 La calibración se efectuó con ayuda de estándares externos. La sustancia pura de bromuro de fosfonio IVa fue pesada en las siguientes cantidades en un matraz de 50 ml:

1. 5 mg

2. 10 mg

3. 20 mg

4. 30 mg

40 5. 40 mg

- 5 Las muestras fueron disueltas en 50% en volumen de eluyente B y 50% en volumen de agua (ultrasonido durante 2 minutos) y luego se completaron hasta el tope. La exactitud del pesaje se encontraba en 0,1mg. Con ayuda de un programa adecuado de PC se generó una curva de calibración. Para la sustancia listada antes, hay una función lineal. Se calcularon: desviación estándar, coeficiente de correlación y ecuación de línea recta y esto es una medida de la calidad de la calibración. Para el componente, su concentración también pudo determinarse con respecto al estándar externo particular.

Preparación de la muestra:

La sustancia fue disuelta en concentración correspondiente en 50% en volumen de eluyente B y 50% en volumen de agua en un matraz de 50 ml. La muestra preparada de esta manera pudo medirse directamente.

- 10 Evaluación / Software:

$$\text{Porcentaje en peso (\% de ESTD)} = \frac{\text{Área de pico} \times 100 \times \text{factor de respuesta}_{(\text{sal de fosfonio})}}{\text{Peso (muestra)}}$$

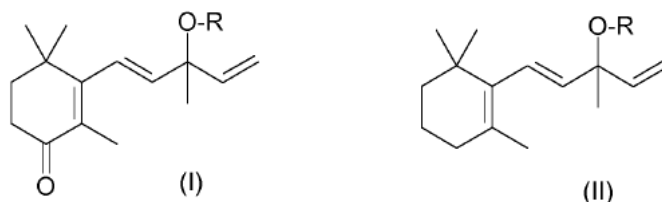
$$\text{Factor de respuesta}_{(\text{sal de fosfonio})} = \frac{\text{Peso (sal de fosfonio)}}{\text{Área (sal de fosfonio)}}$$

Tiempo de retención: compuesto de la fórmula IVa:

isómero 1: 13.960 minutos; isómero 2:14.807 minutos

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de oxo-vinil-ionol y sus derivados O-protegidos de la fórmula I



5 en la cual R representa hidrógeno o un grupo protector de OH, **caracterizado porque** se hace reaccionar β -vinilionol o un derivado O-protegido del mismo de la fórmula II, en la cual R tiene los significados antes mencionados, con un agente de oxidación en presencia de al menos un metal de transición, el cual se selecciona entre Cu, Co, Fe y Mn y sus mezclas y comprendiendo el agente de oxidación al menos un compuesto que contiene oxígeno, el cual se selecciona entre peróxido de hidrógeno e hidroperóxidos orgánicos.

10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el agente de oxidación comprende un hidroperóxido orgánico que se selecciona entre hidroperóxidos de alquilo e hidroperóxidos de arilalquilo.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el agente de oxidación se emplea en una cantidad de 1 a 10 moles por mol del compuesto de la fórmula II.

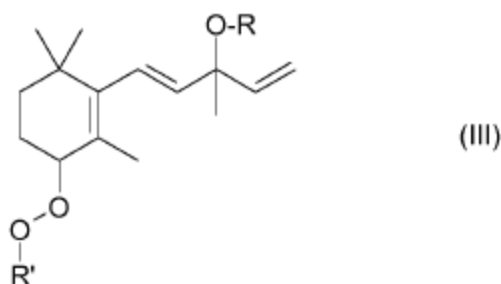
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el metal de transición se emplea en forma de un compuesto de metal de transición.

15 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la reacción con el agente de oxidación se realiza en presencia de un ligando complejo que tiene al menos un átomo de nitrógeno adecuado para la coordinación con el metal de transición.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la reacción se realiza en un disolvente orgánico o en una mezcla del mismo con agua.

20 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la variable R en las fórmulas I y II significa hidrógeno.

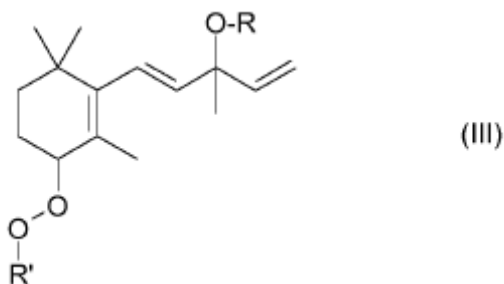
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el cual durante la reacción con el agente de oxidación primero se prepara un compuesto de la fórmula general III:



25 en la cual R representa hidrógeno o un grupo protector de OH, y R' representa hidrógeno o el residuo derivado del hidroperóxido orgánico y principalmente significa hidrógeno, alquilo o arilalquilo; y a continuación se descompone el compuesto de la fórmula (III) para dar el compuesto de la fórmula I.

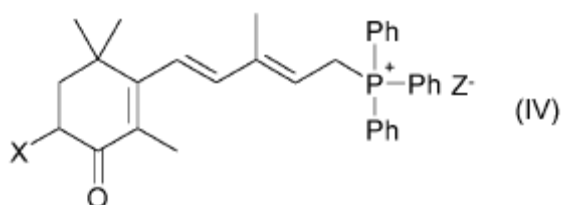
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el cual el compuesto de la fórmula III se descompone térmicamente o mediante tratamiento con una base.

30 10. Compuesto de la fórmula general III



en la cual R representa hidrógeno o un grupo protector de OH, y R' representa alquilo terciario de C₄-C₈ o representa fenilalquilo de C₁-C₈, en cuyo caso el fenilo no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 grupos alquilo de C₁-C₄.

11. Procedimiento para la preparación de sales de fosfonio de la fórmula IV



5

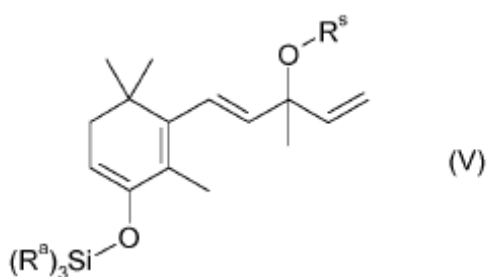
en la cual X representa hidrógeno, OH o OR'', Ph representa fenilo, Z⁻ significa un anión haluro y R'' representa hidrógeno o un grupo protector de OH que comprende:

i) proporcionar oxo-vinil-ionol o un derivado O-protégido del mismo de la fórmula I mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9;

10 ii) convertir el oxo-vinil-ionol o su derivado O-protégido de la fórmula I de una manera conocida per se en un compuesto de la fórmula IV.

12. Procedimiento según la reivindicación 11 para la preparación de un compuesto de fosfonio de la fórmula IV, en la cual X representa OH, comprendiendo la etapa ii) las siguientes etapas:

a) convertir un compuesto de la fórmula I en un éter de sililenol de la fórmula V

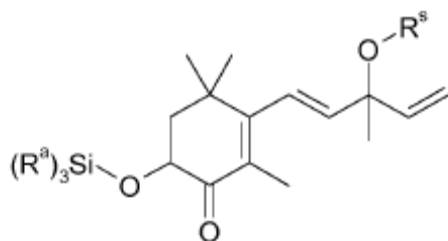


15

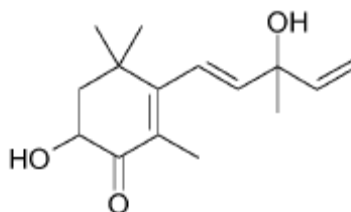
en la cual R^a en el grupo Si(R^a)₃ pueden ser iguales o diferentes y representan, independientemente entre sí, alquilo de C₁-C₄ y R^s representa un grupo protector de OH que puede disociarse mediante ácido;

b) reacción sucesiva del compuesto de la fórmula V con un ácido peroxo carboxílico e hidrólisis subsiguiente, dado el caso, del compuesto obtenido de la fórmula VI, en donde R^a y R^s tienen los significados mencionados anteriormente, obteniéndose un compuesto de la fórmula VII:

20



(VI)



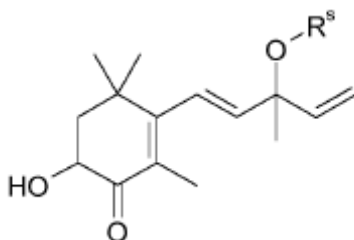
(VII)

c) reacción sucesiva del compuesto de la fórmula VII con un agente de halogenación y, a continuación, con trifenilfosfano, obteniéndose un compuesto de la fórmula IV, en la cual X representa OH,

o

5 a') conversión de un compuesto de la fórmula I, en la cual R representa un grupo protector de OH, R^S, que puede disociarse mediante ácido, en su enolato,

b') conversión del enolato con una N-arilsulfoniloxaziridina, obteniéndose un compuesto de la fórmula VIa



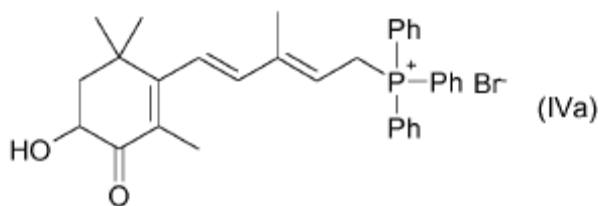
(VIa)

10 c) hidrólisis del compuesto de la fórmula VIa y reacción sucesiva del producto de hidrólisis con un agente de halogenación y, a continuación, con trifenilfosfano, obteniéndose un compuesto de la fórmula IV en la cual X representa OH.

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 a 12 para la preparación de un compuesto de fosfonio de la fórmula III, en la cual X representa H, en donde el paso ii) comprende las siguientes etapas:

15 c') reacción sucesiva del compuesto de la fórmula I, en la cual R representa hidrógeno, con haluro de hidrógeno HZ y, a continuación, con trifenilfosfano, obteniéndose un compuesto de la fórmula IV.

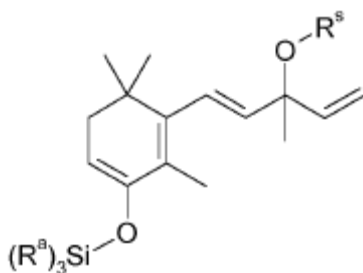
14. Procedimiento según la reivindicación 11 para la preparación de una sal de fosfonio de la fórmula IVa



(IVa)

en la cual Ph representa fenilo, que comprende:

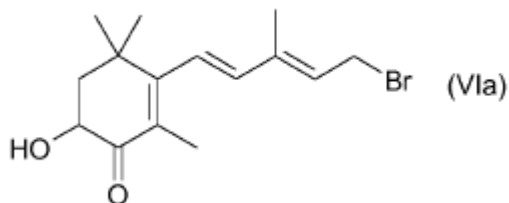
a ") proporcionar un éter de sililenol de la fórmula V



(V)

en la cual R^a en el grupo $Si(R^a)_3$ pueden ser iguales o diferentes y representan, independientemente entre sí, alquilo de C_1 - C_4 y R^s representa un grupo protector de OH que puede dissociarse mediante ácido;

b'') reacción sucesiva del compuesto de la fórmula V con un ácido peroxocarbónico y reacción del producto de oxidación con ácido bromhídrico, obteniéndose un compuesto de la fórmula VIa:



5

c') reacción del compuesto de la fórmula VIa con trifenilfosfano, obteniéndose un compuesto de la fórmula IVa.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el cual la preparación del compuesto de la fórmula V comprende los siguientes pasos:

10 i) proporcionar oxo-vinil-ionol o un derivado O-protegido del mismo de la fórmula I mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9;

ii') convertir un compuesto de la fórmula I en un éter de sililenol de la fórmula V.