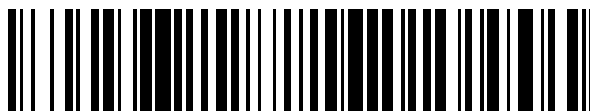


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 149**

51 Int. Cl.:

C07D 307/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2011 PCT/US2011/048009**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2012 WO12024353**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2011 E 11818701 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2606039**

54 Título: **Conversión de 5-(clorometil)-2-furaldehído en ácido 5-metil-2-furoico y derivados del mismo**

30 Prioridad:

20.08.2010 US 375367 P
19.08.2010 US 375189 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.03.2019

73 Titular/es:

XF TECHNOLOGIES INC. (100.0%)
524 McKnight NW
Albuquerque NM 87102, US

72 Inventor/es:

MIKOCHIK, PETER y
CAHANA, AVIAD

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 705 149 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

Conversión de 5-(clorometil)-2-furaldehído en ácido 5-metil-2-furoico y derivados del mismo

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a la síntesis del ácido 5-metil-2-furoico, incluidos derivados éster, amida y tioéster de este, a partir de 5-(clorometil)-2-furaldehído (CMF). Las moléculas así preparadas son útiles como intermedios para moléculas farmacéuticas, alimentarias y de fragancias; al igual que como combustibles o aditivos para combustibles.

TÉCNICA ANTERIOR

La generación de sustancias químicas comerciales a partir de materias primas renovables sigue siendo una de las principales prioridades en el campo de la química verde. Adicionalmente, los procesos químicos que puedan operar de forma catalítica, de tal modo que puedan evitarse subproductos estequiométricos tóxicos, serán esenciales para el desarrollo de rutas sostenibles a largo plazo para la obtención de moléculas de interés. Aunque la mayoría de los procesos catalíticos en uso en la actualidad están mediados por la acción de metales de transición, algunos avances recientes han demostrado que ciertos armazones totalmente orgánicos, es decir, que solo contienen átomos no metálicos tales como carbono, hidrógeno, nitrógeno, azufre, oxígeno o fósforo, pueden actuar de forma catalítica y afectar a transformaciones en apariencia no evidentes en sustratos reactivos.

Uno de estos armazones que es capaz de transformaciones inusuales comprende anillos heterocíclicos en los que tres átomos consecutivos en el anillo son de la forma "X⁺=C-X", en que "X" es nitrógeno, azufre, silicio o fósforo (figura 2). Al ser tratadas con una base adecuada, estas moléculas generan carbenos singletes estabilizados, que contienen un centro de carbono divalente. Estos carbenos son capaces de conferir una reactividad muy inusual a ciertos grupos funcionales orgánicos; el caso mejor entendido es el de la vitamina tiamina con el piruvato durante el metabolismo. Gran parte de la investigación académica actual sobre estos carbenos se centra en los grupos "R(R')N⁺=C-XR'", que se han denominado "carbenos N-heterocíclicos (NHC)" y en su acción sobre aldehídos. Clásicamente, se considera que los grupos aldehídos son electrófilos de gran reactividad, con una carga positiva parcial que reside en el átomo de carbono. La organocatálisis por NHC es capaz de invertir esta carga en un fenómeno conocido como inversión de la reactividad o "*umpolung*", en la que el mismo carbono tiene ahora una carga negativa parcial en el aducto aldehído-NHC (véase Seebach, *Angewandte Chemie*, edición internacional en inglés 18, 239 (1979)). La bibliografía química contiene ejemplos de adiciones, eliminaciones, cicloadiciones y muchas otras reacciones en las que se propone este intermedio.

Publicaciones recientes de Mark Mascal, de la Universidad de California en Davis, detallan un proceso de alto rendimiento mediante el que puede producirse 5-(clorometil)-2-furaldehído (CMF) a partir de una serie de materias primas celulósicas y hemicelulósicas renovables (véase Mascal y Nikitin, *Energy & Fuels* 24, 2170 (2009)). Dado que el proceso hace uso de ácidos minerales fuertes, es independiente de la estereoquímica y los enlaces glucosídicos de las unidades de sacáridos y convertirá azúcares de seis carbonos en CMF, con la excepción de desoxiazúcares o ácidos glucurónicos. Un trabajo similar en el campo de los furanos a partir de hidrocarburos se ha centrado en la generación de 5-(hidroximetil)-2-furaldehído (HMF) (véase Binder y Raines, *Energy & Environmental Science* 3, 677 (2010)). Tanto CMF como HMF pueden convertirse en sustancias químicas valiosas, principalmente a través de hidrogenación catalítica para producir 5-metil-2-furaldehído o 2,5-dimetilfuran, o en otro caso oxidarse a 2,5-furanodicarboxilato que puede usarse como monómero para plásticos.

De particular relevancia para la presente invención es la conversión de CMF en 5-(etoximetil)-2-furaldehído (EMF) de Mascal (véase Nikitin y Mascal, *Angewandte Chemie*, edición internacional 47, 47 (2008)), el cual ha demostrado características de combustible favorables en cuanto a su contenido energético (30,3 MJ/l). Aunque similar a la gasolina en este aspecto, EMF no ha conseguido mezclarse con la gasolina en un nivel apreciable y también es propenso a la autooxidación con el tiempo, a causa del grupo aldehído reactivo (figura 3).

Los α -cloroaldehídos son sustratos que han sido estudiados por Bode, Rovis y Scheidt con catálisis por NHC (véase Sohn y Bode, *Organic Letters* 7, 3873 (2005)); Reynolds y Rovis, *Journal of the American Chemical Society* 127, 16406 (2005); Chan y Scheidt, *Organic Letters* 7, 905 (2005)). Mecanicamente, después de la adición del carbeno al aldehído, la carga negativa en el centro de carbono del aldehído eliminará el cloruro y se producirá un intermedio enólico (figura 4). Después de la tautomerización a la cetona, nucleófilos exógenos tales como alcoholes, agua o aminas expulsarán la fracción de azolio y regenerarán el ciclo catalítico. El ácido, éster o amida resultante, respectivamente, es inmune a reacciones posteriores con el catalizador. El CMF puede considerarse como un α -cloroaldehído, sin embargo, el enlace α carbono-cloro está separado del enlace π del aldehído por el sistema del anillo de furano. En los grupos funcionales en los que un enlace π o un sistema π conecta ciertos átomos, el grupo puede considerarse como "vinílogo" "doblemente vinílogo", etc. Por ejemplo, un grupo funcional amido con un enlace doble carbono-carbono que conecta el nitrógeno con el carbonilo se denomina una "amida viníloga". En el caso del CMF, el grupo carbón-cloro y el aldehído son "doblemente vinílogos" o quizás "furanílogos", en que el sistema π del furano conecta los enlaces y de este modo conserva la reactividad. Castells J, Llitjos H y Moreno-Mañas M,

"Nitrobenzene aldehyde oxidations catalyzed by the conjugate bases of thiazolium ions", Tetrahedron Letters, 1977, 2, 205-206, describen un proceso para la preparación de derivados de furoato mediante la reacción de furfural con un nucleófilo reactivo en presencia de una base, un disolvente y un catalizador. Un proceso para la preparación de ésteres que comprende la reacción del correspondiente α -haloaldehído con un nucleófilo reactivo en presencia de una base, un disolvente y un catalizador ha sido descrito por Reynolds N, Read de Alaniz J y Rovis T, "Conversion of α -haloaldehydes into acylating agents by an internal redox reaction catalyzed by nucleophilic carbenes", J. Ann. Chem. Society 2004, 126, 9518-9519.

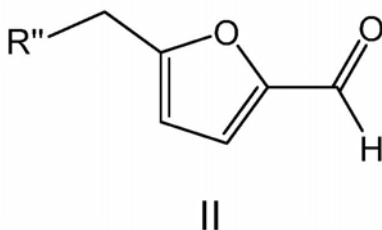
El documento WO 2008/115153 describe un proceso para la preparación de ácidos hidroxámicos mediante la reacción de un aldehído con un compuesto nitroso en presencia de un catalizador de carbeno *N*-heterocíclico (NHC).

La presente invención describe la conversión de alto rendimiento de CMF y derivados relacionados de 5-metil-2-furaldehído en el ácido 5-metil-2-furoico y derivados del mismo con el uso de esta nueva transformación, catalizada por moléculas de NHC. El CMF, que se produce a partir de materias primas de carbohidratos renovables, puede convertirse en productos útiles de manera catalítica, sin el uso de metales de transición, gas hidrógeno presurizado, ni presiones o temperaturas extremas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de una molécula que contiene furano seleccionada de entre el ácido 5-metil-2-furoico, un éster del ácido 5-metil-2-furoico, 5-metilfurano-2-carboxamida o una amida sustituida del mismo y el tioácido 5-metilfurano-2-carbotioico o un tioéster alifático o aromático del mismo, en que dicho procedimiento comprende:

(a) la puesta en contacto de una molécula que contiene furano de la fórmula II



en la que R'' es cloruro, bromuro, fluoruro, yoduro, *p*-toluenosulfonato, metanosulfonato, trifluoroacetato, fenoxi o amonio, con una base, un disolvente orgánico, un catalizador y un nucleófilo reactivo en un recipiente de reacción, a una temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, de tal modo que se produzcan moléculas que contienen furano;

(b) la separación de las moléculas que contienen furano producidas por extracción con un disolvente hidrófobo o, en otro caso, por cromatografía, destilación, sublimación o precipitación;

en que el nucleófilo reactivo es agua, un alcohol, una amida o un tiol.

Preferentemente, el catalizador es un carbeno *N*-heterocíclico o una sal del mismo. Preferentemente, la base es una base orgánica que contiene nitrógeno. Preferentemente, el nucleófilo reactivo es agua, un alcohol, una amina o un tiol. En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación del éster 5-metil-2-furoato de metilo con un rendimiento del más del 50 %. El procedimiento incluye la puesta en contacto de una molécula que contiene furano de la fórmula II, una base, un disolvente orgánico, un catalizador y metanol a 32 °C, de tal modo que se produzca el éster 5-metil-2-furoato de metilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación del éster 5-metil-2-furoato de etilo con un rendimiento de más del 50 %. El procedimiento incluye la puesta en contacto de una molécula que contiene furano de la fórmula II, una base, un disolvente orgánico, un catalizador y etanol a 32 °C, de tal modo que se produzca el éster 5-metil-2-furoato de etilo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 ilustra moléculas de la fórmula I y la fórmula II, que son los productos y sustratos, respectivamente, de la presente invención.

La figura 3 ilustra la divergente reactividad de 5-(clorometil)-2-furaldehído (CMF, 1) a 5-(etoximetil)-2-furaldehído (EMF, 2) o a 5-metil-2-furoato de etilo (3) dependiendo de la ausencia o presencia de un catalizador.

La figura 4 ilustra el mecanismo del ciclo catalítico propuesto de la presente invención, junto con el conocido para α -cloroaldehídos con catálisis por NHC.

La figura 2 ilustra sales precursoras representativas de catalizadores de carbeno *N*-heterocíclico y su desprotonación con bases.

5 La figura 11 es una ilustración esquemática de la distinta reactividad del intermedio acílico para proporcionar ésteres furoato.

MODOS PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION Y APLICABILIDAD INDUSTRIAL

10 I. Generalidades

Un procedimiento de acuerdo con la presente invención comprende la preparación del ácido 5-metil-2-furoico, incluidos derivados éster, amida y tioéster, a partir de CMF, como elementos constitutivos de sustancias químicas
 15 útiles y combustibles o aditivos para combustibles. La primera etapa implica la puesta en contacto de una molécula de la fórmula II, el catalizador, una base, un disolvente orgánico y un nucleófilo reactivo, a temperaturas de entre 10 °C y 50 °C. La reacción se inactiva con agua y el producto de furano hidrófobo puede extraerse con un disolvente hidrófobo y purificarse mediante cromatografía en sílice. Los productos de furano hidrófobos pueden aislarse también por destilación, precipitación o sublimación. Por este procedimiento, el rendimiento de la producción de 5-metil-2-furoato de metilo y 5-metil-2-furoato de etilo es mayor del 50 %. En el caso de productos de furano hidrófilos
 20 tales como el ácido 5-metil-2-furoico, el producto puede purificarse por destilación, precipitación o sublimación.

II. Definiciones

25 Según se usa en este documento, el término "catalizador" se refiere a cualquier átomo o agrupación de moléculas que está presente en cantidades subestequiométricas con respecto al CMF y es capaz de afectar a la transformación química deseada en ácido 5-metil-2-furoico y ésteres, amidas y tioésteres del mismo. El catalizador puede estar presente también en cantidades iguales o superestequiométricas con respecto al CMF.

30 Según se usa en este documento, el término "carbeno *N*-heterocíclico" se refiere a cualquier molécula orgánica policíclica o heterocíclica que contiene al menos dos átomos distintos de carbono, los cuales incluyen uno de nitrógeno y uno de los siguientes: nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; así como al menos un átomo de carbono. Estos átomos están dispuestos de tal manera que, al llevar a cabo el tratamiento con una base anhidra, se formará un carbeno singlete en un átomo de carbono contenido en el anillo heterocíclico.

35 Según se usa en este documento, el término "nucleófilo" se refiere a moléculas orgánicas que contienen un elemento electronegativo reactivo. Algunos ejemplos incluyen agua; alcoholes, incluidos metanol, etanol, butanol, propanol y otros grupos alifáticos o aromáticos; aminas, incluidos grupos amonio, alquilamónio, dialquilamónio y trialquilamónio; y tioles, incluidos sulfuro de hidrógeno y especies de alquilmcaptano; así como aniones de carbono estabilizados por metales, tales como especies de alquilmagnesio o alquillitio.

40 Según se usa en este documento, el término "base" se refiere a moléculas capaces de neutralizar especies ácidas. Las bases útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a carbonato de potasio, carbonato de cesio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y quinuclidina. También son útiles otras bases tales como carbonato de sodio, carbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio,
 45 alquilaminas, dialquilaminas y trialquilaminas.

Según se usa en este documento, el término "carbeno singlete" se refiere a un átomo de carbono unido a dos sustituyentes, en que la geometría de orbitales atómicos restante comprende un orbital *s* con dos electrones y un orbital *p* vacío.

50 Según se usa en este documento, el término "disolvente orgánico" se refiere a disolventes que generalmente son disolventes apolares, polares apróticos o polares próticos. Los disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a tetrahidrofurano, acetonitrilo, dietiléter, metil-*t*-butiléter, acetato de etilo, pentano, hexano, heptano, ciclohexano, benceno, tolueno, metanol y etanol, así como disolventes halogenados tales como cloroformo, diclorometano,
 55 tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, o combinaciones de los mismos. Otros disolventes orgánicos son útiles en la presente invención.

Según se usa en este documento, el término "disolvente hidrófobo" se refiere a disolventes que son inmiscibles con agua. Los disolventes de extracción incluyen, pero no se limitan a dietiléter, acetato de etilo, metil-*t*-butiléter,
 60 hexanos, pentano, heptano, ciclohexano, benceno y tolueno, así como disolventes halogenados tales como cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1-2-dicloroetano, o combinaciones de los mismos. Otros disolventes de extracción son útiles en la presente invención.

Según se usa en este documento, el término "producto de furano hidrófobo" se refiere a productos de este presente
 65 proceso que contienen un anillo de furano y generalmente son insolubles en agua. Los productos de furano

hidrófobos incluyen, pero no se limitan a ésteres alifáticos y aromáticos del ácido 5-metil-2-furoico, amidas aromáticas del ácido 5-metil-2-furoico y tioésteres alifáticos y aromáticos del ácido 5-metil-2-furoico.

5 Según se usa en este documento, el término "producto de furano hidrófilo" se refiere a productos de este presente proceso que contienen un anillo de furano y generalmente son solubles en agua. Los productos de furano hidrófilos incluyen, pero no se limitan al ácido 5-metil-2-furoico.

III. Procedimiento de preparación del ácido 5-metil-2-furoico y derivados.

10 El procedimiento de la presente invención implica la preparación de moléculas que contienen furano de la fórmula I, que son elementos constitutivos de sustancias químicas útiles y combustibles y aditivos para combustibles, a partir de moléculas que contienen furano de la fórmula II, con un rendimiento mayor del 50 %. La primera etapa implica la puesta en contacto de una molécula que contiene furano de la fórmula II, una base tal como DBU, un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano (TFH), un catalizador tal como un carbeno *N*-heterocíclico y un nucleófilo reactivo
15 tal como alcoholes, agua, aminas o tioles en un recipiente de reacción, a una temperatura de aproximadamente -78 °C a 150 °C. Después de su finalización, la segunda etapa implica la separación de las moléculas del producto de la fórmula I por extracción con un disolvente hidrófobo tal como acetato de etilo. Por este procedimiento, el rendimiento de la producción de 5-metil-2-furoato de metilo y 5-metil-2-furoato de etilo es mayor del 70 %.

20 Los productos útiles para la presente invención incluyen moléculas de la fórmula I, en que R en la fórmula I comprende oxígeno, azufre y nitrógeno; y en que R' en la fórmula I comprende carbono, hidrógeno, azufre, nitrógeno, oxígeno o cualquier combinación aromática o alifática de los mismos.

25 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación del ácido 5-metil-2-furoico. El procedimiento implica la puesta en contacto de una molécula que contiene furano de la fórmula II, una base, un disolvente orgánico, un catalizador y agua en un recipiente de reacción, a una temperatura de aproximadamente -78 °C a 150 °C.

30 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de ésteres del ácido 5-metil-2-furoico. El procedimiento implica la puesta en contacto de una molécula que contiene furano de la fórmula II, una base, un disolvente orgánico, un catalizador y un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, butanol u otro alcohol alifático o aromático en un recipiente de reacción, a una temperatura de aproximadamente -78 °C a 150 °C.

35 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de 5-metilfurano-2-carboxamida o una amida sustituida de la misma. El procedimiento implica la puesta en contacto de una molécula que contiene furano de la fórmula II, una base, un disolvente orgánico, un catalizador y una amina tal como amonio, una alquilamina alifática o aromática o una dialquilamina alifática o aromática en un recipiente de reacción, a una temperatura de aproximadamente -78 °C a 150 °C.

40 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación del tioácido 5-metilfurano-2-carbotioico o un tioéster alifático o aromático del mismo. El procedimiento implica la puesta en contacto de una molécula que contiene furano de la fórmula II, una base, un disolvente orgánico, un catalizador y un tiol tal como sulfuro de hidrógeno o un tiol alifático o aromático en un recipiente de reacción, a una temperatura de aproximadamente -78 °C a 150 °C.
45

El CMF usado en la presente invención comprende la estructura molecular exacta de "5-(clorometil)-2-furaldehído", $C_6H_5ClO_2$. El CMF puede producirse a partir de materiales que contienen carbohidratos tales como flujos de desechos agrícolas, municipales o forestales. El CMF puede producirse también sintéticamente a partir de 5-metil-2-furaldehído, 5-(hidroximetil)-2-furaldehído u otros derivados de furano a través de reacciones conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica.
50

Los sustratos útiles para la presente descripción incluyen moléculas de la fórmula II, incluido CMF, así como otros derivados de 5-metil-2-furaldehído, en que R" en la fórmula II comprende cloruro, fluoruro, bromuro, yoduro, *p*-toluenosulfonato, metanosulfonato, trifluoroacetato, fenoxi, hidroxilo, amonio u otros átomos o agrupaciones de elementos de los que se sabe que participan en estos procesos químicos.
55

El catalizador usado en la presente invención comprende aquellos átomos o agrupaciones de átomos de los que se sabe que afectan a la reactividad *umpolung* en aldehídos. Por ejemplo, carbenos *N*-heterocíclicos que contienen cualquier molécula orgánica policíclica o heterocíclica que contiene un átomo de nitrógeno y al menos uno de los siguientes: nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; así como al menos un átomo de carbono. Estos átomos están dispuestos de tal manera que, al llevar a cabo el tratamiento con una base anhidra, se formará un carbono divalente. Tales ejemplos incluyen sales orgánicas o inorgánicas de tiazolio, sistemas de anillos de 1,2,4-triazolio, imidazolio y tetrazolio, así como otros sistemas de los que se sabe que generan carbenos singletes. Otros catalizadores útiles adicionales incluyen grupos aniónicos nucleófilos tales como cianuro, cloruro, bromuro y yoduro.
60
65

El procedimiento de la presente invención se lleva a cabo a una temperatura de -78 °C a 120 °C. Otros intervalos de temperatura útiles incluyen de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C. Un experto en la técnica apreciará que otros intervalos de temperatura son útiles en la presente invención.

5 Los procedimientos de la presente invención pueden llevarse a cabo a lo largo de cualquier duración adecuada. Una duración útil puede ser de 1 segundo a 24 horas. Otros intervalos útiles incluyen de aproximadamente 1 hora a 4 horas. Un experto en la técnica apreciará que otras duraciones son útiles en la presente invención.

10 Un disolvente orgánico usado en la presente invención comprende disolventes que son miscibles o inmiscibles con agua. Los disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a tetrahidrofurano, acetonitrilo, dietiléter, metil-*t*-butiléter, acetato de etilo, pentano, hexano, heptano, ciclohexano, benceno, tolueno, metanol y etanol, así como disolventes halogenados tales como cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano o combinaciones de los mismos. Otros disolventes orgánicos son útiles en la presente invención.

15 Un disolvente hidrófobo en la presente invención comprende un disolvente que es inmisible con agua. Los disolventes de extracción incluyen, pero no se limitan a dietiléter, acetato de etilo, metil-*t*-butiléter, hexanos, pentano, heptano, ciclohexano, benceno y tolueno, así como disolventes halogenados tales como cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1-2-dicloroetano, o combinaciones de los mismos. Otros disolventes hidrófobos son útiles en la presente invención.

20 Una base usada en la presente invención puede comprender una base inorgánica. Por ejemplo, el catión de la base puede ser un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, un metal de transición, un metal de postransición, un lantánido o un actínido. Los metales alcalinos incluyen Li, Na, K, Rb y Cs. Los metales alcalinotérreos incluyen Be, Mg, Ca, Sr y Ba. Los metales de transición incluyen Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, La, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg y Ac. El anión de la base puede ser carbonato, hidróxido, fosfato, sulfato, boronato o acetato.

30 Una base usada en la presente invención puede comprender también una molécula orgánica que contiene nitrógeno. Por ejemplo, cualquier amina con hibridación sp^3 o sp^2 , tal como aquellas contenidas en piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, trimetilamina, tripropilamina, tributilamina, *N,N*-dimetilaminopiridina, imidazol o aminas policíclicas tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), quinuclidina, quinolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) u otras bases relacionadas.

35 Una base puede estar presente en cualquier concentración útil en la presente invención. Por ejemplo, puede estar presente en cantidades desde superestequiométricas, con respecto a los moles de CMF, hasta equimolares o subestequiométricas.

40 Un procedimiento de la presente invención puede incluir también otros componentes y reactivos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los otros componentes y reactivos pueden incluir tampones, tensioactivos, sales adicionales y disolventes adicionales.

IV. Ejemplos: 5-metil-2-furoato de etilo.

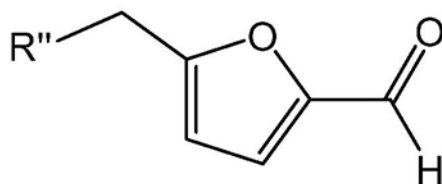
45 Se suspendió yoduro de 1,3-dimesitil-1*H*-imidazol-3-ilo (0,031 g, 0,138 mmol) en tetrahidrofurano (46 ml) y etanol (16,2 ml). Después se añadió 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (4,14 ml, 27,68 mmol) y la reacción se calentó a 32 °C. El CMF (2,00 g, 13,84 mmol) se disolvió en THF (8 ml) y se añadió gota a gota a lo largo de 60 minutos. Se siguió agitando durante 2 horas más y durante este tiempo la reacción adquirió un color rojo intenso. Entonces se añadió agua (100 ml) y la reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se reunieron y se lavaron con salmuera. La desecación sobre Na_2SO_4 y la eliminación al vacío del disolvente precedieron a la cromatografía en sílice del residuo (15 % de acetato de etilo:hexanos), que dio lugar al éster como un aceite amarillo pálido (1,56 g, rendimiento del 73 %): RMN 1H δ ($CDCl_3$): 7,04 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,07 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 4,31 (c, 1H, $J = 7$ Hz), 2,34 (s, 3H), 1,33 (t, 2H, $J = 7$ Hz); RMN ^{13}C δ ($CDCl_3$): 158,79, 156,97, 143,18, 119,13, 108,29, 60,60, 14,29, 13,89.

55 Aunque la invención anterior se ha descrito con algún detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de entendimiento, un experto en la técnica apreciará que pueden practicarse ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de una molécula que contiene furano seleccionada de entre el ácido 5-metil-2-furoico, un éster del ácido 5-metil-2-furoico, 5-metilfurano-2-carboxamida o una amida sustituida del mismo y el tioácido 5-metilfurano-2-carbotioico o un tioéster alifático o aromático del mismo, en que dicho procedimiento comprende:

(a) la puesta en contacto de una molécula que contiene furano de la fórmula II



II

en la que R'' es cloruro, bromuro, fluoruro, yoduro, *p*-toluenosulfonato, metanosulfonato, trifluoroacetato, fenoxi o amonio, con una base, un disolvente orgánico, un catalizador y un nucleófilo reactivo en un recipiente de reacción, a una temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, de tal modo que se produzcan moléculas que contienen furano;

(b) la separación de las moléculas que contienen furano producidas por extracción con un disolvente hidrófobo o, en otro caso, por cromatografía, destilación, sublimación o precipitación;

en que el nucleófilo reactivo es agua, un alcohol, una amida o un tiol.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en que la molécula de la fórmula II es 5-(clorometil)-2-furaldehído (CMF).

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en que el catalizador es un carbeno *N*-heterocíclico o una sal del mismo.

4. El procedimiento de la reivindicación 1 para la preparación de un éster 5-metil-2-furoato que comprende la puesta en contacto de una molécula de la fórmula II, una base, un disolvente orgánico, un catalizador y metanol.

5. El procedimiento de la reivindicación 1 para la preparación de un éster 5-metil-2-furoato que comprende la puesta en contacto de una molécula de la fórmula II, una base, un disolvente orgánico, un catalizador y etanol.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que la base es una base orgánica que contiene nitrógeno.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el disolvente orgánico se selecciona de entre tetrahidrofurano, acetonitrilo, dietiléter, metil-*t*-butiléter, acetato de etilo, pentano, hexano, heptano, ciclohexano, benceno, tolueno, metanol y etanol, así como disolventes halogenados o combinaciones de los mismos.

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el nucleófilo reactivo es agua.

9. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el nucleófilo reactivo es un alcohol.

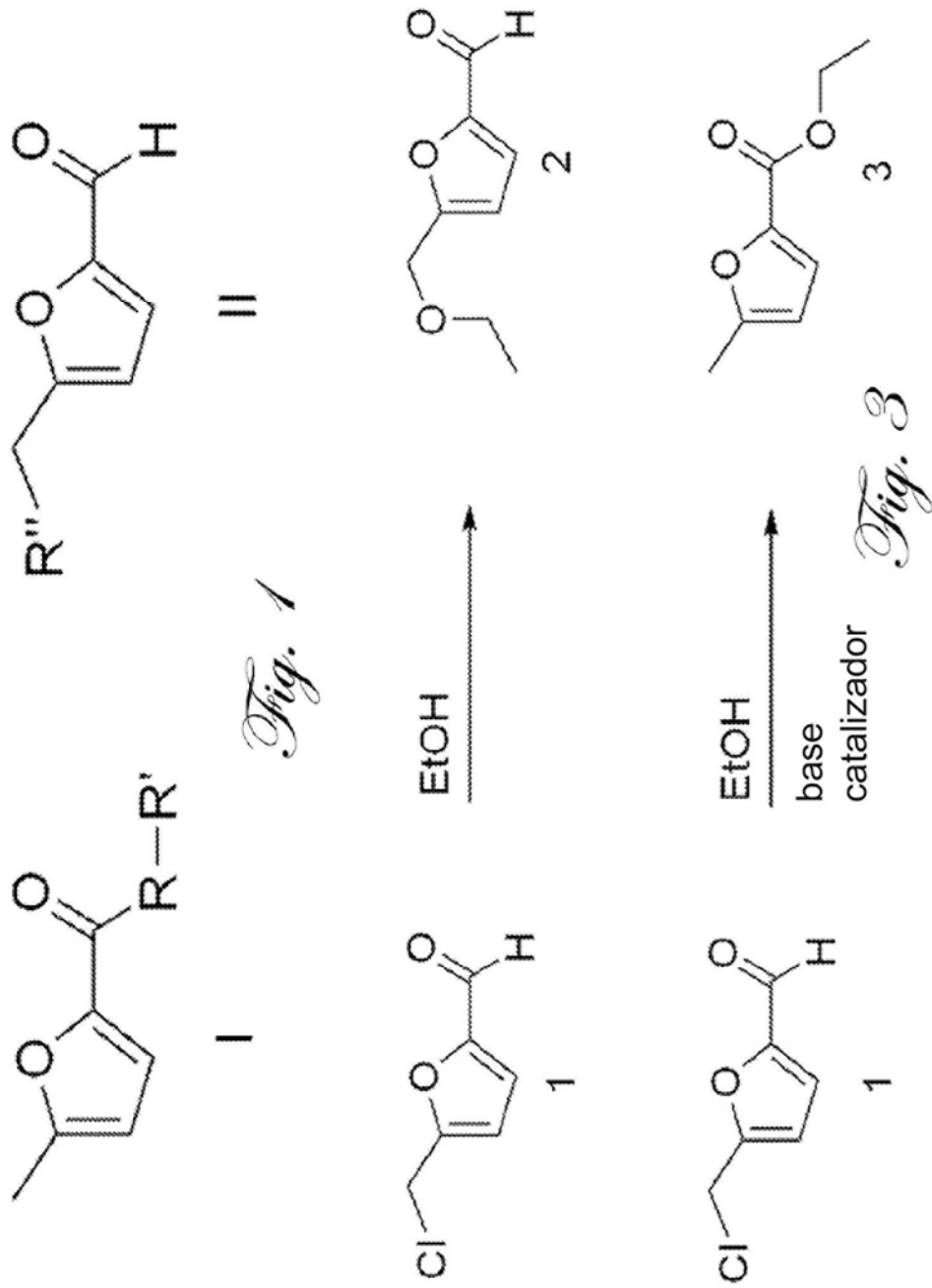
10. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el nucleófilo reactivo es una amina.

11. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el nucleófilo reactivo es un tiol.

12. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que la temperatura es de 25 °C a 35 °C.

13. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el disolvente hidrófobo se selecciona de entre dietiléter, acetato de etilo, metil-*t*-butiléter, hexanos, pentano, heptano, ciclohexano, benceno y tolueno, así como disolventes halogenados o combinaciones de los mismos.

14. Un procedimiento según la reivindicación 7 o la reivindicación 13, en que el disolvente halogenado se selecciona de entre cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono o 1,1-dicloroetano.



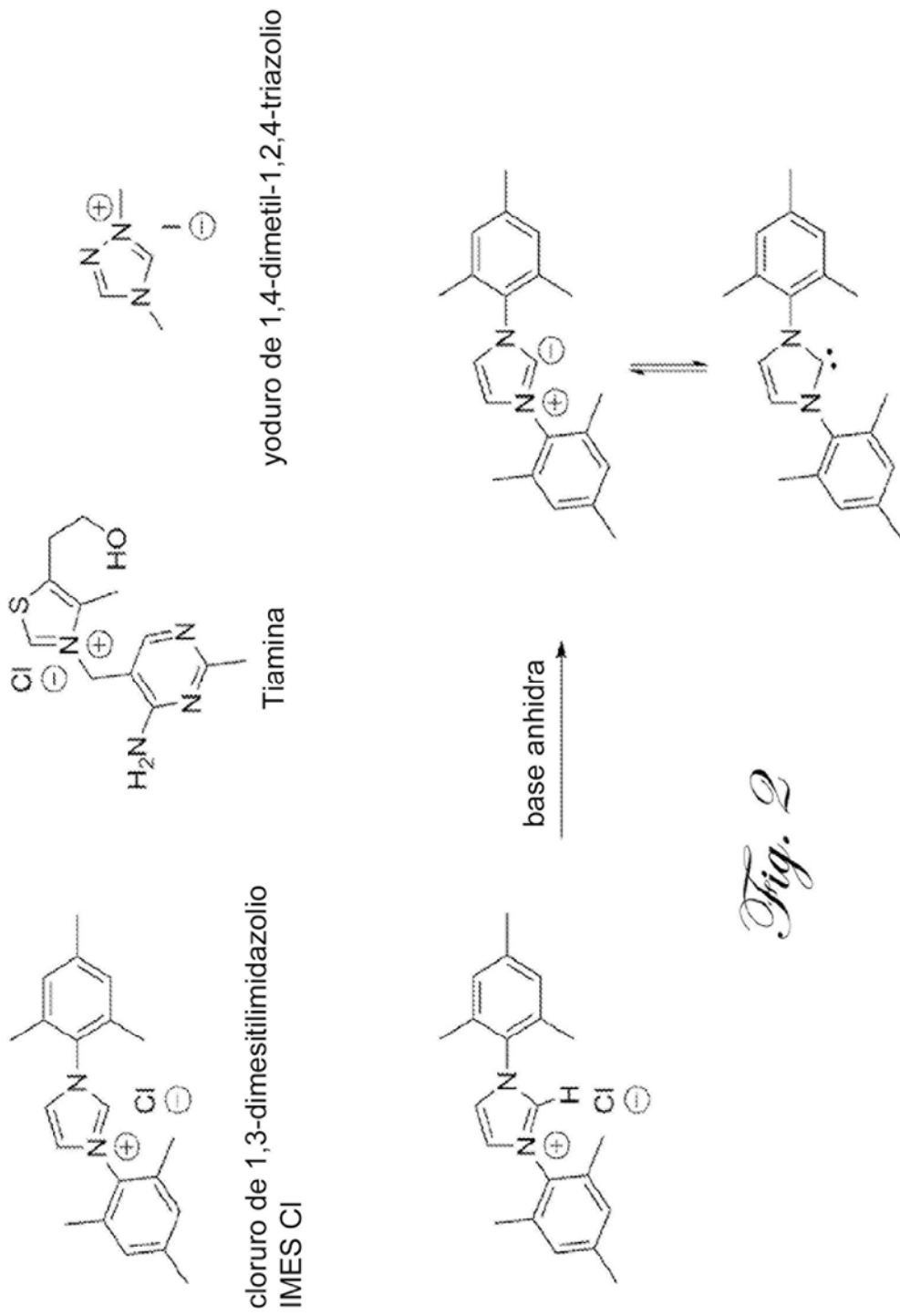


Fig. 2

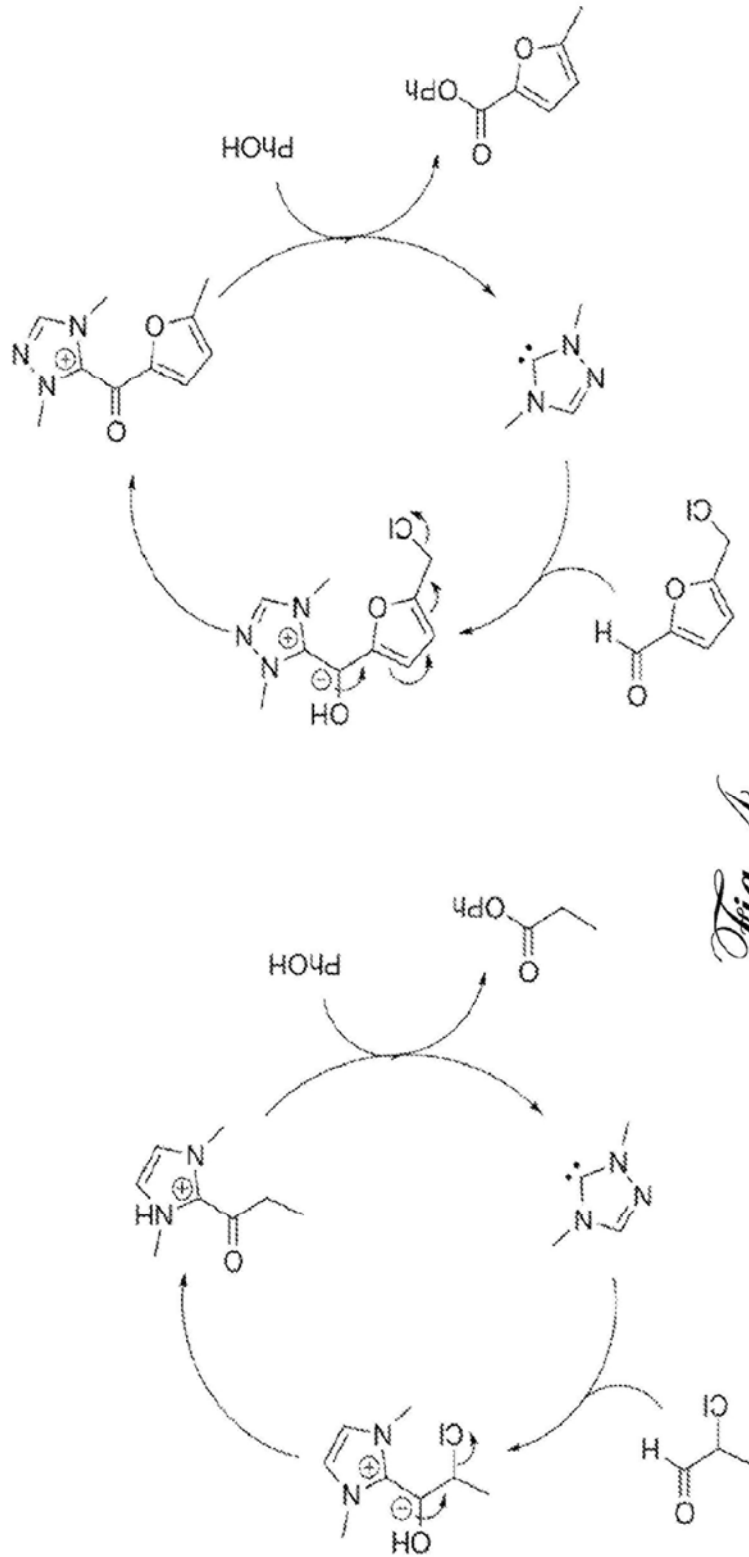


Fig. 4

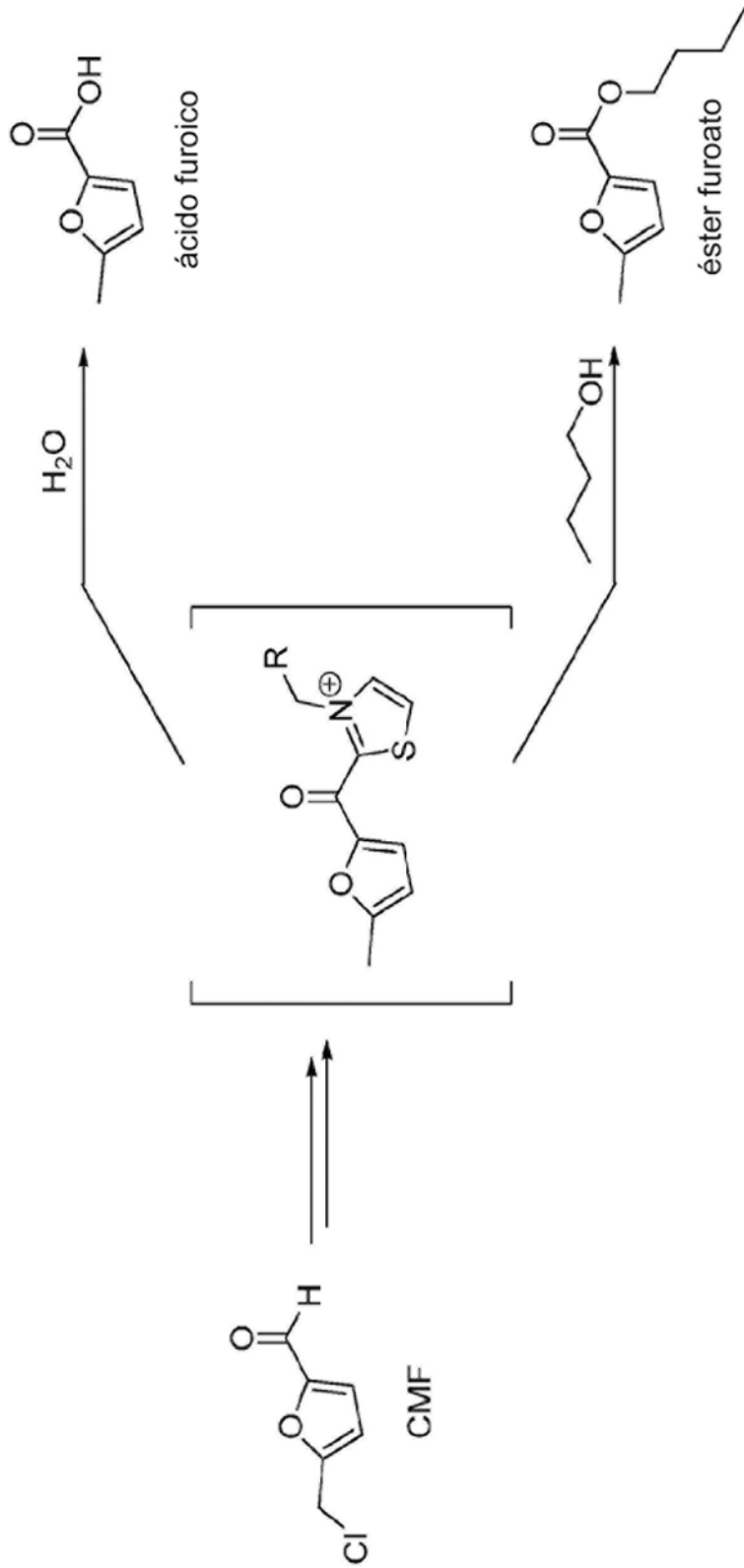


Fig. 11