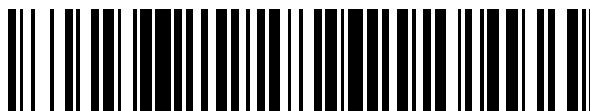


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 446**

51 Int. Cl.:

**C07C 67/347** (2006.01)  
**C07B 53/00** (2006.01)  
**C07C 69/757** (2006.01)  
**C07C 215/08** (2006.01)  
**C07B 61/00** (2006.01)  
**C07F 1/08** (2006.01)  
**C07C 251/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2009 PCT/JP2009/065973**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.03.2010 WO10030017**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2009 E 09813163 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 2341042**

54 Título: **Método para producir un compuesto de éster del ácido ciclopropano carboxílico ópticamente activo, un complejo de cobre asimétrico y un compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo**

30 Prioridad:

**10.09.2008 JP 2008231921**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**31.07.2019**

73 Titular/es:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED  
(100.0%)  
27-1, Shinkawa 2-chome, Chuo-ku  
Tokyo 104-8260, JP**

72 Inventor/es:

**MASUMOTO, KATSUHISA y  
YOSHIKAWA, KOUJI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 721 446 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

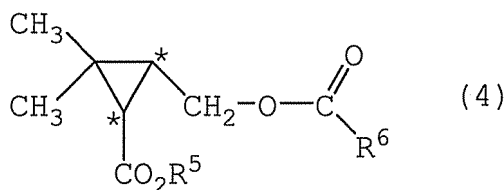
Método para producir un compuesto de éster del ácido ciclopropano carboxílico ópticamente activo, un complejo de cobre asimétrico y un compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un proceso para producir un compuesto de éster del ácido ciclopropanocarboxílico ópticamente activo y un complejo de cobre asimétrico y un compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo.

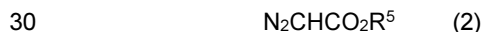
10 **Técnica anterior**

En un compuesto de éster del ácido ciclopropanocarboxílico ópticamente activo representado por la fórmula (4):

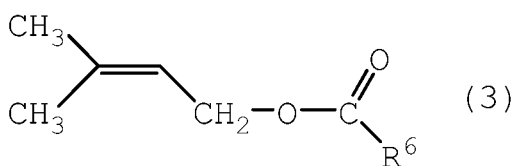


(en la que R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 15 átomos de carbono o un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, R<sup>6</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 20 átomos de carbono y \* representa un centro asimétrico), se presentan una forma cis en la que un grupo representado por -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> y un grupo representado por R<sup>6</sup>COOCH<sub>2</sub>- are están en el mismo lado en relación a un plano del anillo de ciclopropano, y una forma trans en la que esos grupos están en lados opuestos, y estas formas son útiles como intermedio para sintetizar medicamentos y productos agroquímicos, tales como compuestos piretroides.

El documento JP-A N.º 2004-51499 desvela un proceso para producir tal compuesto de éster del ácido ciclopropanocarboxílico ópticamente activo haciendo reaccionar un éster del ácido diazoacético representado por la fórmula (2):

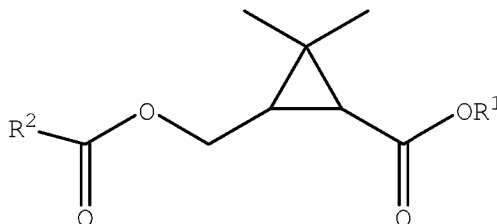


(en la que R<sup>5</sup> representa el mismo significado que se ha definido anteriormente) con un compuesto representado por la fórmula (3):



[en la que R<sup>6</sup> representa el mismo significado que se ha definido anteriormente] en presencia de un complejo de cobre asimétrico obtenido haciendo reaccionar un compuesto de cobre y un compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo.

El documento JP 2007/308473 desvela un método para preparar 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona, en el que un derivado de ciclopropano de la fórmula:



45 se somete a (a) hidrólisis alcalina, seguido de un tratamiento de ácidos, (b) una reacción de hidrólisis de ácidos o (c)

una hidrólisis enzimática.

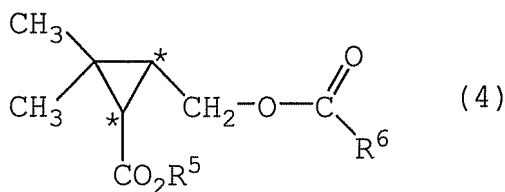
Li et al (J. Molecular Catalysis A: Chemical, 165, (2001), 67-71) desvela una ciclopropanación asimétrica catalizada por complejos de cobre-base de Schiff.

- 5 Li et al (Asymmetry, 11 (2000), 1157-1163) desvela una ciclopropanación enantioselectiva y altamente eficaz de estireno con diazoacetatos usando un catalizador de cobre-base de Schiff.

**Descripción de la invención**

- 10 La presente invención proporciona:

<1> Un proceso para producir un compuesto de éster del ácido ciclopropanocarboxílico ópticamente activo representado por la fórmula (4):

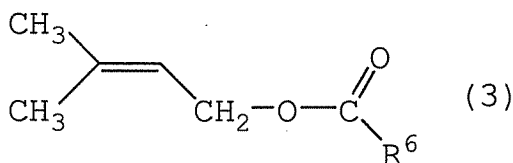


15

(en la que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y \* representan cada uno el mismo significado que se define más adelante), que comprende hacer reaccionar un éster del ácido diazoacético representado por la fórmula (2):



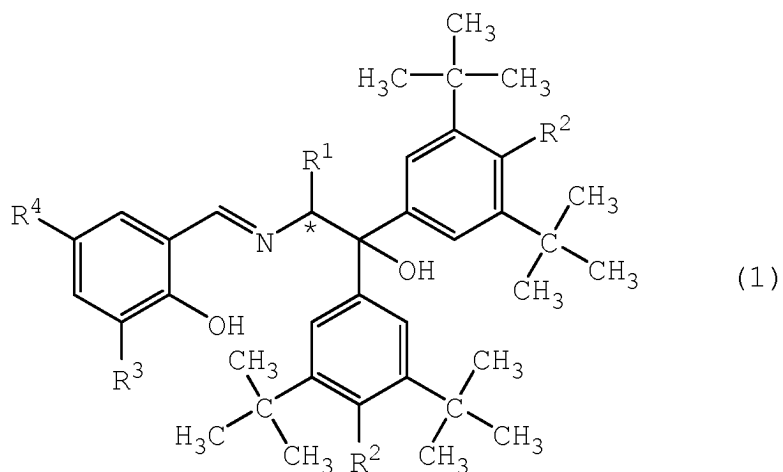
(en la que R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 15 átomos de carbono o un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono) con un compuesto representado por la fórmula (3):



25

(en la que R<sup>6</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 20 átomos de carbono), en presencia de un complejo de cobre asimétrico obtenido haciendo reaccionar un compuesto de cobre y un compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo representado por la fórmula (1):

30



35

(en la que (a) R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos

de carbono, R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro o halógeno y R<sup>4</sup> representa un grupo nitro o (b) R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> representa un grupo nitro y R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno y \* representa un centro asimétrico).

<2> El proceso de producción de acuerdo con <1>, en el que el compuesto de cobre es un compuesto de cobre divalente.

<3> El proceso de producción de acuerdo con <1>, en el que el compuesto de cobre es acetato de cobre.

<4> El proceso de producción de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <3>, en el que R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno.

<5> El proceso de producción de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <4>, en el que R<sup>5</sup> es un grupo etilo y R<sup>6</sup> es un grupo metilo.

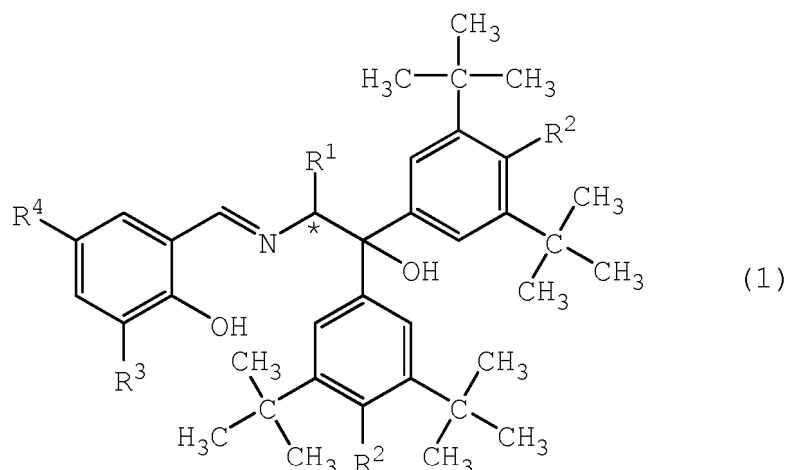
<6> El proceso de producción de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <5>, en el que la reacción del éster del ácido diazoacético representado por la fórmula (2) con el compuesto representado por la fórmula (3) se realiza en presencia de un ácido de Lewis.

<7> El proceso de producción de acuerdo con <6>, en el que el ácido de Lewis es un alcóxido de metal que tiene una acidez de Lewis.

<8> El proceso de producción de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <7>, en el que la reacción del éster del ácido diazoacético representado por la fórmula (2) con el compuesto representado por la fórmula (3) se realiza en presencia de un compuesto de litio.

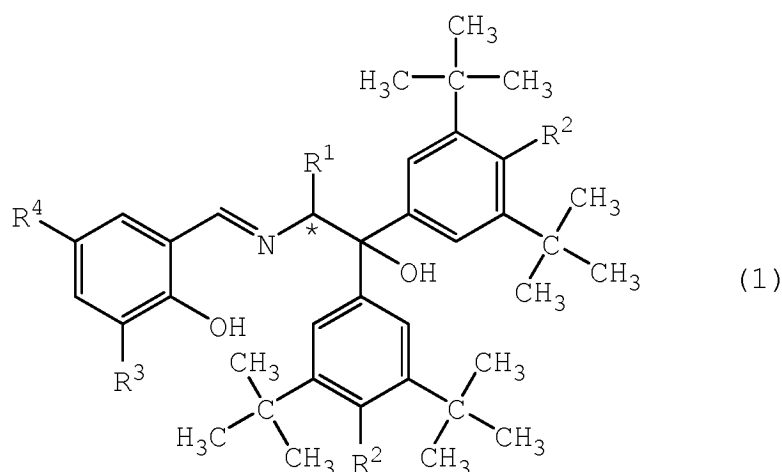
<9> El proceso de producción de acuerdo con <8>, en el que el compuesto de litio es un alcóxido de litio que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

<10> Un compuesto de cobre asimétrico obtenible haciendo reaccionar un compuesto de cobre y un compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo representado por la fórmula (1):



(en la que R<sup>1</sup> (a) representa un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro o halógeno y R<sup>4</sup> representa un grupo nitro o (b) R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> representa un grupo nitro y R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno y \* representa un centro asimétrico).

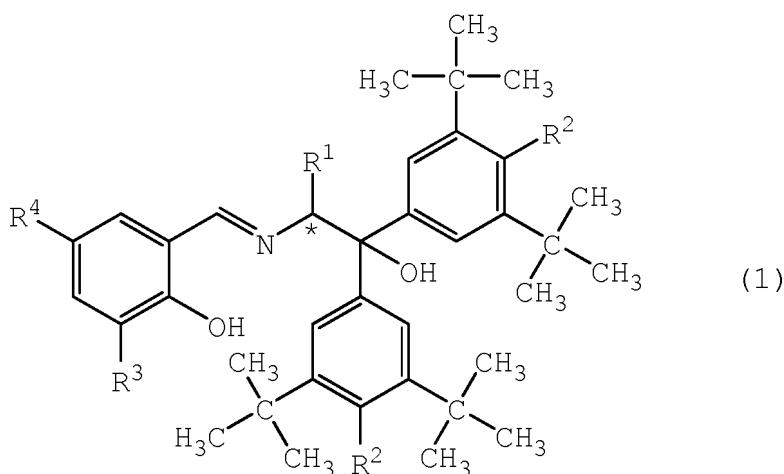
<11> Un compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo representado por la fórmula (1):



- 5 (en la que (a)  $R^1$  representa un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 20 átomos de carbono,  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono,  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro o halógeno y  $R^4$  representa un grupo nitro o (b)  $R^1$  representa un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono,  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno,  $R^3$  representa un grupo nitro y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno y \* representa un centro asimétrico).

#### 10 Mejor modo de llevar a cabo la invención

En primer lugar, se describirá el complejo de cobre asimétrico obtenido haciendo reaccionar un compuesto de cobre con un compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo representado por la fórmula (1):



- 15 (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1)).

El compuesto de cobre puede ser un compuesto de cobre monovalente o puede ser un compuesto de cobre divalente. Es preferible el compuesto de cobre divalente. Los ejemplos del compuesto de cobre incluyen carboxilato orgánico de cobre que tiene de 2 a 15 átomos de carbono, tal como acetato de cobre (I), acetato de cobre (II), nftenato de cobre (II) o 2-etilhexanoato de cobre (II), haloalcanosulfonato de cobre que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como trifluorometanosulfonato de cobre (I) o trifluorometanosulfonato de cobre (II), cobre halogenado, tal como cloruro de cobre (I), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (I) o bromuro de cobre (II), nitrato de cobre (I), nitrato de cobre (II), carbonato de cobre (II) e hidróxido de cobre (II). Es preferible el carboxilato orgánico de cobre que tiene de 2 a 15 átomos de carbono y es más preferible el acetato de cobre (II). Tales compuestos de cobre pueden usarse solos o pueden usarse dos o más clases de los mismos mezclándolos. El compuesto de cobre puede ser un anhídrido o un hidrato. Como dicho compuesto de cobre, puede usarse un compuesto de cobre disponible en el mercado o puede usarse un compuesto de cobre preparado de acuerdo con un método conocido.

- 30 En la fórmula (1),  $R^1$  representa (a) un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, o (b) un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.

Los ejemplos del grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono incluyen un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo y un grupo *terc*-butilo. Los ejemplos del grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono incluyen un grupo fenilo y un grupo naftilo. Los ejemplos del grupo aralquilo que tiene de 7 a 20 átomos de carbono incluyen un grupo constituido por el grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y el grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, tal como un grupo bencilo o un grupo tritilo. En el caso (a) es más preferible que R<sup>1</sup> sea un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo bencilo.

En la fórmula (1), R<sup>2</sup> representa (a) un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o (b) un átomo de hidrógeno. Los ejemplos del grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo y un grupo isobutilo. Los ejemplos del grupo alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo n-butoxi, un grupo n-pentiloxi, un grupo n-hexiloxi, un grupo n-octiloxi, un grupo isooctiloxi y un grupo n-deciloxi, y es preferible un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. En el caso (a) R<sup>2</sup> es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

En la fórmula (1) o (a) R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo nitro o un átomo de halógeno y un grupo nitro, y R<sup>4</sup> es un grupo nitro, o (b) R<sup>3</sup> es un grupo nitro y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno.

En la fórmula (1), \* representa un centro asimétrico.

Como el salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1), son preferibles un salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y R<sup>4</sup> es un grupo nitro, un salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y R<sup>4</sup> es un grupo nitro, un salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un grupo nitro y R<sup>4</sup> es un grupo nitro, un salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que R<sup>1</sup> es un grupo bencilo, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y R<sup>4</sup> es un grupo nitro, un salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que R<sup>1</sup> es un grupo bencilo, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un grupo nitro y R<sup>4</sup> es un grupo nitro, un salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que R<sup>1</sup> es un grupo fenilo, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y R<sup>4</sup> es un grupo nitro, y un salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que R<sup>1</sup> es un grupo fenilo, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un grupo nitro y R<sup>4</sup> es un grupo nitro.

Ejemplos de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo desvelados en el presente documento incluyen:

N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol ópticamente activo,  
 N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol ópticamente activo,  
 N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-butanol ópticamente activo,  
 N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol ópticamente activo,  
 N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol ópticamente activo,  
 N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol ópticamente activo,  
 N-(3-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol ópticamente activo,  
 N-(3-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol ópticamente activo,  
 N-(3-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-butanol ópticamente activo,  
 N-(3-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol ópticamente activo,  
 N-(3-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol ópticamente activo,  
 N-(3-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol ópticamente activo,  
 N-(3-bromo-5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol ópticamente activo,  
 N-(3-bromo-5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol ópticamente activo,  
 N-(3-bromo-5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-butanol ópticamente activo,  
 N-(3-bromo-5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol ópticamente activo,  
 N-(3-bromo-5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol ópticamente activo,  
 N-(3-bromo-5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol ópticamente activo,  
 N-(3,5-dinitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol ópticamente activo,  
 N-(3,5-dinitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol ópticamente activo,  
 N-(3,5-dinitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-butanol ópticamente activo,  
 N-(3,5-dinitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol ópticamente activo,  
 N-(3,5-dinitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol ópticamente activo,  
 N-(3,5-dinitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol ópticamente activo,  
 N-(3-fluorosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol ópticamente activo,  
 N-(3-fluorosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol ópticamente activo,





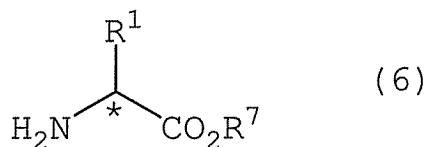




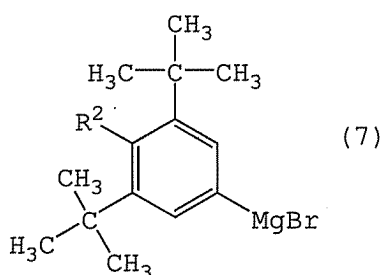
- N-[5-(metoxicarbonil)salicilideno]-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-1-propanol ópticamente activo,  
 N-[5-(metoxicarbonil)salicilideno]-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol ópticamente activo,  
 5 N-[5-(metoxicarbonil)salicilideno]-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-1-butanol ópticamente activo,  
 N-[5-(metoxicarbonil)salicilideno]-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-butanol ópticamente activo,  
 N-[5-(metoxicarbonil)salicilideno]-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol ópticamente activo,  
 10 N-[5-(metoxicarbonil)salicilideno]-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol ópticamente activo,  
 N-(5-trifluorometilsalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-1-propanol ópticamente activo,  
 N-(5-trifluorometilsalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol ópticamente activo,  
 N-(5-trifluorometilsalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-1-butanol ópticamente activo,  
 15 N-(5-trifluorometilsalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-butanol ópticamente activo,  
 N-(5-trifluorometilsalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol ópticamente activo,  
 N-(5-trifluorometilsalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol ópticamente activo,  
 N-(5-cianosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-1-propanol ópticamente activo,  
 N-(5-cianosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol ópticamente activo,  
 20 N-(5-cianosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-1-butanol ópticamente activo,  
 N-(5-cianosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-butanol ópticamente activo,  
 N-(5-cianosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol ópticamente activo y N-(5-cianosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol ópticamente activo.

En el salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1), están presentes dos isómeros ópticos de una forma R y una forma S, y puede usarse cualquiera de ellos.

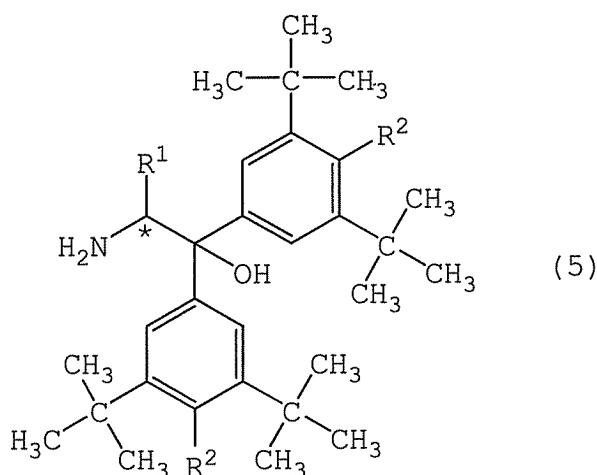
El salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) puede prepararse haciendo reaccionar un éster de aminoácido representado por la fórmula (6):



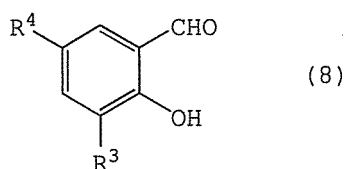
(en la que R<sup>1</sup> y \* representan el mismo significado que se ha definido anteriormente, y R<sup>7</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 12 átomos de carbono) o una sal del mismo con un compuesto representado por la fórmula (7):



(en la que R<sup>2</sup> representa el mismo significado que se ha definido anteriormente) de -20 a 50 °C para obtener un aminoalcohol ópticamente activo representado por la fórmula (5):



- (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y \* representan el mismo significado que se ha definido anteriormente),  
 y hacer reaccionar el aminoalcohol ópticamente activo resultante representado por la fórmula (5) y un aldehído  
 5 representado por la fórmula (8):



- (en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan el mismo significado que se ha definido anteriormente) de -20 a 50 °C.
- 10 Los ejemplos del grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono representado por R<sup>7</sup> incluyen un grupo metilo y un grupo etilo, y los ejemplos del grupo aralquilo que tiene de 7 a 12 átomos de carbono incluyen un grupo bencilo.
- 15 Ejemplos del compuesto de aminoalcohol ópticamente activo representado por la fórmula (5) incluyen:
- 2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-1-propanol ópticamente activo,  
 2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol ópticamente activo,  
 2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-1-butanol ópticamente activo,  
 2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-butanol ópticamente activo,  
 2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol ópticamente activo,  
 20 2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol ópticamente activo,  
 2-amino-1,1-di(4-metoxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-1-propano 1 ópticamente activo,  
 2-amino-1,1-di(4-metoxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol ópticamente activo,  
 2-amino-1,1-di(4-metoxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-1-butanol ópticamente activo,  
 2-amino-1,1-di(4-metoxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-butanol ópticamente activo,  
 25 2-amino-1,1-di(4-metoxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol ópticamente activo,  
 2-amino-1,1-di(4-metoxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol ópticamente activo,  
 2-amino-1,1-di(4-*n*-butoxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-1-propanol ópticamente activo,  
 2-amino-1,1-di(4-*n*-butoxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol ópticamente activo,  
 2-amino-1,1-di(4-*n*-butoxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-1-butanol ópticamente activo,  
 30 2-amino-1,1-di(4-*n*-butoxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-butanol ópticamente activo,  
 2-amino-1,1-di(4-*n*-butoxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol ópticamente activo,  
 2-amino-1,1-di(4-*n*-butoxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol ópticamente activo,  
 2-amino-1,1-di(4-*n*-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-1-propanol ópticamente activo,  
 2-amino-1,1-di(4-*n*-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol, 2-amino-1,1-di(4-*n*-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-1-  
 35 butanol ópticamente activo,  
 2-amino-1,1-di(4-*n*-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-butanol ópticamente activo,  
 2-amino-1,1-di(4-*n*-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol ópticamente activo y  
 2-amino-1,1-di(4-*n*-octiloxi-3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol ópticamente activo.
- 40 Los ejemplos del aldehído representado por la fórmula (8) incluyen 5-nitrosalicilaldehído, 3-nitrosalicilaldehído, 3-bromo-5-nitrosalicilaldehído, 3,5-dinitrosalicilaldehído, 3-fluorosalicilaldehído, 5-fluorosalicilaldehído, 3,5-difluorosalicilaldehído, 5-(metoxicarbonil)salicilaldehído, 5-(etoxicarbonil)salicilaldehído, 5-trifluorometilsalicilaldehído, 5-heptafluoropropilsalicilaldehído, 5-cianosalicilaldehído, 5-metanosulfonilsalicilaldehído y 5-

trifluorometanosulfonilsalicilaldehído.

Un complejo de cobre asimétrico puede prepararse haciendo reaccionar el salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) y el compuesto de cobre. La cantidad del salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) usado es habitualmente de 0,5 a 2 moles basado en 1 mol del compuesto de cobre.

La reacción entre el compuesto de cobre y el salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) se realiza habitualmente en un disolvente orgánico. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano, ésteres, tales como acetato de etilo. Pueden usarse dos o más clases de disolventes orgánicos mezclándolos. La cantidad del disolvente orgánico utilizado no está limitada.

La temperatura de reacción es habitualmente de 20 a 150 °C, preferiblemente de 20 a 120 °C.

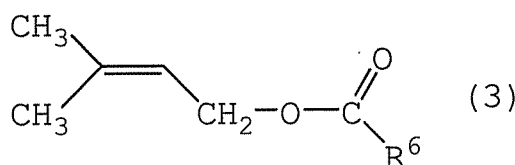
La reacción puede avanzar más suavemente haciendo reaccionar el compuesto de cobre y el salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en presencia de y alcoholato de metal alcalino, tal como metilato sódico. La cantidad del alcoholato de metal alcalino utilizada es habitualmente 1 mol o más basado en 1 mol del salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1). Cuando se usa un compuesto de cobre divalente, es preferible usar 2 moles o más del alcoholato de metal alcalino basados en 1 mol del salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1). No existe ningún límite superior sobre la cantidad del alcoholato de metal alcalino utilizado, pero puesto que cuando la cantidad es demasiado grande, esto conduce a una desventaja económica, en realidad, la cantidad del alcoholato de metal alcalino es 10 moles o menos basado en 1 mol del salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1).

Por lo tanto, se obtiene una mezcla que contiene el complejo de cobre asimétrico, y la mezcla puede usarse según está para una reacción entre un éster del ácido diazoacético representado por la fórmula (2):



(en la que  $\text{R}^5$  representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 15 átomos de carbono o un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono)

(en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como éster del ácido diazoacético (2)) con un compuesto representado por la fórmula (3):



(en la que  $\text{R}^6$  representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 20 átomos de carbono)

(en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como compuesto (3)), o la mezcla que contiene el complejo de cobre asimétrico puede filtrarse o lavarse, y usarse en la reacción entre el éster del ácido diazoacético (2) y el compuesto (3). Además, el complejo de cobre asimétrico se recoge concentrando la mezcla que contiene el complejo de cobre asimétrico y el complejo de cobre asimétrico recogido puede usarse en la reacción entre el éster del ácido diazoacético (2) y el compuesto (3). El complejo de cobre asimétrico recogido puede purificarse por un medio de purificación normal, tal como lavado y recristalización.

El complejo de cobre asimétrico puede recogerse habitualmente en forma de un complejo de cobre binuclear que incluye dos átomos de cobre y dos salicilidenoaminoalcoholes ópticamente activos (1). Es preferible usar el complejo de cobre asimétrico recogido en la reacción entre el éster del ácido diazoacético (2) y el compuesto (3).

Como el complejo de cobre asimétrico, son preferibles un complejo de cobre asimétrico obtenido haciendo reaccionar el salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que  $\text{R}^1$  es un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono,  $\text{R}^2$  es un átomo de hidrógeno,  $\text{R}^3$  es un átomo de hidrógeno y  $\text{R}^4$  es un grupo nitro, y el compuesto de cobre, un complejo de cobre asimétrico obtenido haciendo reaccionar el salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que  $\text{R}^1$  es un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono,  $\text{R}^2$  es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,  $\text{R}^3$  es un átomo de hidrógeno y  $\text{R}^4$  es un grupo nitro, y el compuesto de cobre, un complejo de cobre asimétrico obtenido haciendo reaccionar el salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que  $\text{R}^1$  es un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono,  $\text{R}^2$  es un átomo de hidrógeno,  $\text{R}^3$  es un grupo nitro, y  $\text{R}^4$  es un átomo de hidrógeno, y el compuesto de cobre, un complejo de cobre asimétrico obtenido haciendo reaccionar el salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que  $\text{R}^1$  es un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono,  $\text{R}^2$  es un átomo de hidrógeno,  $\text{R}^3$  es un grupo nitro, y  $\text{R}^4$  es un grupo nitro, y el compuesto de cobre, un complejo de cobre asimétrico obtenido haciendo reaccionar el salicilidenoaminoalcohol ópticamente

activo (1) en el que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un átomo de halógeno, y R<sup>4</sup> es un grupo nitro, y el compuesto de cobre, un complejo de cobre asimétrico obtenido haciendo reaccionar el salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que R<sup>1</sup> es un grupo bencilo, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y R<sup>4</sup> es un grupo nitro, y el compuesto de cobre, un complejo de cobre asimétrico obtenido haciendo reaccionar el salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que R<sup>1</sup> es un grupo bencilo, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un grupo nitro, y R<sup>4</sup> es un grupo nitro, y el compuesto de cobre, un complejo de cobre asimétrico obtenido haciendo reaccionar el salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que R<sup>1</sup> es un grupo fenilo, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, y R<sup>4</sup> es un grupo nitro, y el compuesto de cobre, y un complejo de cobre asimétrico obtenido haciendo reaccionar el salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que R<sup>1</sup> es un grupo fenilo, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un grupo nitro, y R<sup>4</sup> es un grupo nitro, y el compuesto de cobre.

Entre ellos, son más preferibles el complejo de cobre asimétrico obtenido haciendo reaccionar el salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y R<sup>4</sup> es un grupo nitro, y el compuesto de cobre, el complejo de cobre asimétrico obtenido haciendo reaccionar el salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que R<sup>1</sup> es un grupo bencilo, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y R<sup>4</sup> es un grupo nitro, y el compuesto de cobre, el complejo de cobre asimétrico obtenido haciendo reaccionar el salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un grupo nitro, y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, y el compuesto de cobre, el complejo de cobre asimétrico obtenido haciendo reaccionar el salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un grupo nitro, y R<sup>4</sup> es un grupo nitro, y el compuesto de cobre, y el complejo de cobre asimétrico obtenido haciendo reaccionar el salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) en el que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un átomo de halógeno, y R<sup>4</sup> es un grupo nitro, y el compuesto de cobre.

Ejemplos de un complejo de cobre asimétrico desvelado en el presente documento incluyen:

un complejo de N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-butanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(3-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(3-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(3-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-butanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(3-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(3-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(3-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(3-bromo-5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(3-bromo-5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(3-bromo-5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-butanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(3-bromo-5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(3-bromo-5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(3-bromo-5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(3,5-dinitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(3,5-dinitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(3,5-dinitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-butanol ópticamente activo y cobre,  
 un complejo de N-(3,5-dinitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol ópticamente activo y cobre,







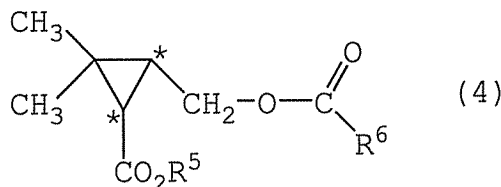








- ópticamente activo y cobre,  
un complejo de N-[5-(metoxicarbonil)salicilideno]-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-butanol  
ópticamente activo y cobre,  
un complejo de N-[5-(metoxicarbonil)salicilideno]-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol  
5 ópticamente activo y cobre,  
un complejo de N-[5-(metoxicarbonil)salicilideno]-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol  
ópticamente activo y cobre,  
un complejo de N-[5-(metoxicarbonil)salicilideno]-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol  
ópticamente activo y cobre,  
10 un complejo de N-(5-trifluorometilsalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol ópticamente  
activo y cobre,  
un complejo de N-(5-trifluorometilsalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol  
ópticamente activo y cobre,  
un complejo de N-(5-trifluorometilsalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-butanol ópticamente  
15 activo y cobre,  
un complejo de N-(5-trifluorometilsalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol  
ópticamente activo y cobre,  
un complejo de N-(5-trifluorometilsalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol  
ópticamente activo y cobre,  
20 un complejo de N-(5-trifluorometilsalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol  
ópticamente activo y cobre,  
un complejo de N-(5-cianosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol ópticamente activo  
y cobre,  
un complejo de N-(5-cianosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol ópticamente  
25 activo y cobre,  
un complejo de N-(5-cianosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-butanol ópticamente activo y  
cobre,  
un complejo de N-(5-cianosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol ópticamente  
activo y cobre,  
30 un complejo de N-(5-cianosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol  
ópticamente activo y cobre, y  
un complejo de N-(5-cianosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-octiloxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol  
ópticamente activo y cobre.
- 35 Posteriormente, se describirá un proceso para producir un compuesto de éster del ácido ciclopropanocarboxílico  
ópticamente activo representado por la fórmula (4):



- 40 (en la que  $R^5$ ,  $R^6$  y \* representan cada uno el mismo significado que se ha definido anteriormente) (en lo sucesivo en  
el presente documento, abreviado como éster del ácido ciclopropanocarboxílico ópticamente activo (4)) haciendo  
reaccionar el éster del ácido diazoacético (2) y el compuesto (3) en presencia del complejo de cobre asimétrico  
obtenido anteriormente.

- 45 En la fórmula (2),  $R^5$  representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 15 átomos de carbono o un grupo arilo que tiene  
de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquilo que tiene de 1 a 15 átomos de carbono incluyen un  
grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo  
sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo n-hexilo, un grupo n-octilo, un grupo ciclohexilo, un grupo metilo y un grupo  
diciclohexilmetilo. Los ejemplos del grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono incluyen un grupo fenilo y un grupo  
naftilo.  $R^5$  es preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, más preferiblemente un  
50 grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, particular y preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6  
átomos de carbono.

- Los ejemplos del éster del ácido diazoacético (2) incluyen diazoacetato de metilo, diazoacetato de etilo, diazoacetato  
de n-propilo, diazoacetato de isopropilo, diazoacetato de n-butilo, diazoacetato de *terc*-butilo, diazoacetato de  
55 ciclohexilo y diazoacetato de mentilo. Dicho éster del ácido diazoacético (2) puede prepararse, por ejemplo,  
haciendo reaccionar un éster de aminoácido correspondiente y un agente de diazotización, tal como nitrito sódico.

- En la fórmula (3),  $R^6$  representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de  
6 a 10 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, y los ejemplos de cada uno  
60 de ellos incluyen los mismos grupos que los descritos anteriormente.

Ejemplos del compuesto (3) incluyen

1-acetoxi-3-metil-2-buteno,  
 1-propioniloxi-3-metil-2-buteno,  
 5 1-butiloxi-3-metil-2-buteno,  
 1-isopropilcarboniloxi-3-metil-2-buteno,  
 1-bencilcarboniloxi-3-metil-2-buteno,  
 1-benzoíloxi-3-metil-2-buteno y  
 10 1-tritilcarboniloxi-3-metil-2-buteno.

Dicho compuesto (3) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar 3-metil-2-buteno-1-ol y el haluro de ácido carboxílico correspondiente o un anhídrido del ácido carboxílico en presencia de una base (véase, por ejemplo el documento JP-A N.º 2006-45190).

15 La cantidad del compuesto (3) utilizado es habitualmente 1 mol o más basado en 1 mol del éster del ácido diazoacético (2), y no existe ningún límite superior y, cuando el compuesto (3) es líquido en las condiciones de reacción, el compuesto (3) puede usarse como disolvente.

20 La cantidad del complejo de cobre asimétrico utilizado es habitualmente del 0,01 al 10 % en mol en términos de cobre, basada en 1 mol del éster del ácido diazoacético (2).

25 La reacción entre el éster del ácido diazoacético (2) y el compuesto (3) se realiza habitualmente mezclando el complejo de cobre asimétrico, el éster del ácido diazoacético (2) y el compuesto (3). Preferentemente, la reacción se realiza mediante un método de añadir el éster del ácido diazoacético (2) a una mezcla del complejo de cobre asimétrico y el compuesto (3), o un método de añadir el compuesto (3) y el éster del ácido diazoacético (2) al complejo de cobre asimétrico. El compuesto (3) y el éster del ácido diazoacético (2) pueden añadirse continuamente o intermitentemente. El éster del ácido diazoacético (2) se añade durante habitualmente 1 a 100 horas, preferiblemente de 4 a 70 horas, más preferiblemente de 8 a 50 horas.

30 La reacción entre el éster del ácido diazoacético (2) y el compuesto (3) puede realizarse a presión normal o a presión.

La temperatura de reacción es habitualmente de -20 °C a 150 °C.

35 La reacción puede realizarse junto con la presencia de un agente reductor, tal como fenilhidrazina. El agente reductor puede añadirse en la preparación del complejo de cobre asimétrico. La cantidad del agente reductor utilizada es habitualmente de 0,9 a 1,3 moles basada en 1 mol del compuesto de cobre.

40 La reacción entre el éster del ácido diazoacético (2) y el compuesto (3) puede realizarse junto con la presencia de un ácido de Lewis y, realizando la reacción en presencia de un ácido de Lewis, existe una tendencia en la que se mejora el rendimiento del éster del ácido ciclopropanocarboxílico ópticamente activo (4).

45 Los ejemplos del ácido de Lewis incluyen un alcóxido de metal que tiene acidez de Lewis y compuestos de boro que tienen acidez de Lewis, tales como un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, trietilborano, trifenilborano, trietoxiborano y triisopropoxiborano, y es preferible un alcóxido de metal que tiene acidez de Lewis. Los ejemplos del alcóxido de metal que tiene acidez de Lewis incluyen trialcóxidos de aluminio, tales como trietóxido de aluminio, tetraalcóxidos de titanio, tales como tetraisopropóxido de titanio y tetraalcóxidos de circonio, tales como tetra(n-butóxido) de circonio y tetraisopropóxido de circonio y son preferibles trietóxido de aluminio, tetraisopropóxido de titanio y tetraisopropóxido de circonio. Los ácidos de Lewis pueden usarse solos o pueden usarse en combinación  
 50 dos o más clases de los mismos.

La cantidad del ácido de Lewis es habitualmente de 0,5 a 2 moles basada en 1 mol del compuesto de cobre.

55 La reacción entre el éster del ácido diazoacético (2) y el compuesto (3) puede realizarse junto con la presencia de un compuesto de litio, y existe una tendencia en la que se mejora la selectividad de la forma cis del éster del ácido ciclopropanocarboxílico ópticamente activo (4) realizando la reacción junto con la presencia de un compuesto de litio.

60 Los ejemplos del compuesto de litio incluyen sales de litio, cuyos representantes son haluros de litio, tales como cloruro de litio, bromuro de litio, yoduro de litio y fluoruro de litio, alcóxidos de litio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metóxido de litio, etóxido de litio, propóxido de litio y butóxido de litio, e hidróxido de litio. Los compuestos de litio pueden usarse solos o pueden usarse en combinación dos o más clases de los mismos. Entre ellos, es preferible alcóxido de litio que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

65 La cantidad del compuesto de litio usado es habitualmente de 0,5 a 2 moles basada en 1 mol del compuesto de cobre.

La reacción entre el éster del ácido diazoacético (2) y el compuesto (3) se realiza habitualmente en presencia de un disolvente orgánico. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, heptano y ciclohexano, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano y dicloroetano, y ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo. La cantidad de los mismos habitualmente no está limitada, pero en vista de la eficiencia económica y la eficiencia de volumen, en realidad, la cantidad es 100 partes en peso o menos basada en 1 parte en peso del éster del ácido diazoacético (2).

Después de completarse la reacción, por ejemplo, si es necesario, la mezcla de reacción se filtra para retirar los materiales insolubles y se concentra, y así, puede recogerse el éster del ácido ciclopropanocarboxílico ópticamente activo (4). El éster del ácido ciclopropanocarboxílico ópticamente activo (4) recogido puede purificarse por un medio de purificación habitual, tal como destilación o cromatografía en columna.

El éster del ácido ciclopropanocarboxílico ópticamente activo resultante (4) es una mezcla de una forma cis en la que un grupo representado por  $-CO_2R^5$  y un grupo representado por  $R^6COOCH_2-$  están en el mismo lado en relación con un plano del anillo ciclopropano, y una forma trans en la que esos grupos están en lados opuestos y, mediante el proceso de producción de la presente invención, se obtiene una mezcla de una forma cis y una forma trans del éster del ácido ciclopropanocarboxílico ópticamente activo (4) en la que la proporción de la forma cis (la proporción (%) de la forma cis en relación al total de la forma cis y la forma trans) es habitualmente del 80 % o superior, preferentemente, del 85 % o superior.

Además, la pureza óptica de la forma cis del éster del ácido ciclopropanocarboxílico ópticamente activo (4) es diferente dependiendo de la pureza óptica del salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) y, por ejemplo, cuando la pureza óptica del salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo (1) es 100 % e.e., la pureza óptica de la forma cis es habitualmente del 70 % e.e. o superior, preferiblemente del 80 % e.e. o superior.

Los ejemplos del éster del ácido ciclopropanocarboxílico ópticamente activo(4) incluyen 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de metilo ópticamente activo, 3-propioniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de metilo ópticamente activo, 3-butilroximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de metilo ópticamente activo, 3-isopropilcarboniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de metilo ópticamente activo, 3-bencilcarboniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de metilo ópticamente activo, 3-tritilcarboniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de metilo ópticamente activo, 3-benzoiloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de metilo ópticamente activo, 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de metilo ópticamente activo, 3-propioniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo, 3-butilroximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo, 3-isopropilcarboniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo, 3-bencilcarboniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo, 3-tritilcarboniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo, 3-benzoiloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo, 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo ópticamente activo, 3-propioniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo ópticamente activo, 3-butilroximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo ópticamente activo, 3-isopropilcarboniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo ópticamente activo, 3-bencilcarboniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo ópticamente activo, 3-tritilcarboniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo ópticamente activo, 3-benzoiloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo ópticamente activo, 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de ciclohexilo ópticamente activo, 3-propioniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de ciclohexilo ópticamente activo, 3-butilroximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de ciclohexilo ópticamente activo, 3-isopropilcarboniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de ciclohexilo ópticamente activo, 3-bencilcarboniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de ciclohexilo ópticamente activo, 3-tritilcarboniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de ciclohexilo ópticamente activo, 3-benzoiloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de ciclohexilo ópticamente activo, 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de mentilo ópticamente activo, 3-propioniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de mentilo ópticamente activo, 3-butilroximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de mentilo ópticamente activo, 3-isopropilcarboniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de mentilo ópticamente activo, 3-bencilcarboniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de mentilo ópticamente activo, 3-tritilcarboniloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de mentilo ópticamente activo y 3-benzoiloximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de mentilo ópticamente activo.

### Ejemplos

La presente invención se describirá con mayor detalle más adelante por medio de ejemplos, pero la presente invención no está limitada por estos ejemplos. En los ejemplos siguientes, una forma cis significa un isómero estérico en el que un grupo acetoximetilo y un grupo etoxicarbonilo están en el mismo lado en relación a un plano del anillo ciclopropano y una forma trans significa un isómero estérico en el que un grupo acetoximetilo y un grupo etoxicarbonilo están en lados opuestos en relación de un plano del anillo ciclopropano. Se calculó un rendimiento a partir de los resultados del análisis por un método de análisis de cromatografía de gases. Se calcularon una proporción de la forma cis (la proporción (%) de la forma cis en relación al total de la forma cis y la forma trans), y una pureza óptica a partir de los resultados del análisis por un método de análisis de cromatografía líquida (método

de gradiente, eluyente: agua/acetonitrilo, longitud de onda de detección: 210 nm) usando una columna ópticamente activa (dos columnas de CHIRALCEL OJ-RH (150 mm×4,6 mm $\phi$ ) fabricadas por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. se conectaron en serie).

- 5 Cualquiera de los Ejemplos que do entras dentro de las reivindicaciones se describen únicamente con propósitos de referencia.

<Ejemplo de Producción 1 de aminoalcohol ópticamente activo>

- 10 Un matraz de cuatro bocas y fondo redondo de 200 ml equipado con un condensador Dimroth con un tubo de introducción de nitrógeno acoplado al mismo, un termómetro, un rotador magnético y un embudo de goteo se calentó a presión reducida, después se introdujo nitrógeno en el matraz, la presión en el matraz en se devolvió a presión normal y el matraz se enfrió a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). Después de haber añadido 0,8472 g de magnesio y una cantidad menor de yodo al matraz, se añadió gota a gota una pequeña cantidad de una solución  
15 obtenida mezclando 10,00 g de 3,5-di-*terc*-butilbromobenceno y 54,0 ml de tetrahidrofurano deshidratado. El matraz se calentó y se confirmó que se había iniciado la reacción de Grignard. Posteriormente, la solución restante se añadió gota a gota al matraz durante 20 minutos.

- La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 70 minutos. Después de haber enfriado la mezcla de reacción resultante a -10 °C, se añadieron 0,6206 g de clorhidrato del éster metílico de L-alanina. Después de haber aumentado la temperatura de la mezcla resultante a temperatura ambiente, la mezcla se sometió a reflujo adicionalmente durante 4 horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió a entre 0 y 5 °C. A la mezcla de reacción se añadieron gota a gota 30 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y 10 ml más de agua. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 30 minutos. La mezcla resultante se extrajo tres veces con 30 ml de éter dietílico. Las capas orgánicas resultantes se mezclaron y se secaron con sulfato sódico anhidro. Se retiró por filtración sulfato sódico y el filtrado resultante se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 2/98~40/60) para obtener 0,6015 g de un cristal de color blanco de (S)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de tetrametilsilano (TMS))  $\delta$  (ppm): 7,53 (2H, d), 7,40 (2H, d), 7,28 a 7,22 (2H, m), 4,14 (1H, m), 4,03 (1H, s a), 1,36 (2H, s), 1,34 (18H, s), 1,32 (18H, s), 0,96 (3H, d) RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS)  $\delta$  (ppm): 150,93, 150,43, 146,71, 144,56, 121,03, 120,80, 120,60, 80,07, 53,59, 35,65, 35,58, 32,30, 32,26, 17,93
- 20  
25  
30

<Ejemplo de Producción 1 de compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo>

- 35 En un matraz de fondo de 50 ml se añadieron 0,570 g de (S)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol, 0,226 g de 5-nitrosalicilaldehído y 4,9 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 5 ml de n-heptano y 0,5 ml de acetato de etilo y la mezcla se calentó a 80 °C. La solución resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se secó a presión reducida para obtener 0,6403 g de un cristal de color amarillo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol.  
40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS)  $\delta$  (ppm): 14,60 (1H, s a), 8,12 a 8,08 (1H, m), 7,98 (1H, d), 7,86 (1H, s), 7,36 (3H, s), 7,28 a 7,25 (3H, m), 6,76 (1H, d), 4,53 (1H, m), 3,06 (1H, s), 1,44 (3H, d), 1,33 (18H, s), 1,22 (18H, s) RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS)  $\delta$  (ppm): 173,55, 164,40, 151,24, 151,16, 143,65, 142,79, 137,90, 130,17,  
45 129,47, 121,99, 121,88, 121,48, 121,31, 115,94, 81,57, 69,80, 35,68, 35,62, 32,21, 32,11, 17,14

<Ejemplo de Producción 1 de complejo de cobre asimétrico>

- 50 En un matraz de cuatro bocas de 100 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 0,4986 g de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol, 0,1607 g de un monohidrato de acetato de cobre (II) y 32,1 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de haber enfriado la mezcla resultante a temperatura ambiente, se añadieron 0,324 ml de una solución en metanol de metilato sódico (contenido de metilato sódico: 28 % en peso). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se lavó con 9,6 ml de agua y después se secó con sulfato sódico anhidro. Después de haber retirado sulfato sódico por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 1 ml de tolueno a 80 °C y se añadieron gota a gota 6,0 ml de n-heptano a la solución resultante. La mezcla resultante se enfrió a 10 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se lavó con 1,5 ml de n-heptano y después se secó a presión reducida para obtener 0,4913 g de un cristal de color verde intenso de un complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol y cobre.  
55 Espectro de EN (FD-EM m/z: 1325 (100,0 %), 1324 (95,1 %), 1326 (82,6 %), 1323 (66,1 %), 1322 (61,6 %), 1327 (53,8 %), 1329 (15,6 %), 1321 (13,7 %), 1320 (13,4), 1318 (10,0), 1318 (6,2), 1330 (5,0)
- 60

Valor calculado de peso molecular del complejo de cobre (complejo binuclear): 1324,74

- 65 <Ejemplo 1>

En un tubo Schlenk de 25 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 69,7 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-1-propanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 1 de complejo de cobre asimétrico, 3,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno y 11,8 µl de fenilhidrazina. La mezcla resultante se ajustó a 10 °C y se añadió gota a gota una solución obtenida mezclando 1,14 g de diazoacetato de etilo y 1,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno durante 4,6 horas. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 30 minutos para obtener una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo. Rendimiento: 80,8 %, proporción de la forma *cis*: 83,5 %, pureza óptica de la forma *cis*: 94,7 % e.e.

<Ejemplo de Producción 2 de aminoalcohol ópticamente activo>

Un matraz de cuatro bocas y fondo redondo de 200 ml equipado con un condensador Dimroth con un tubo de introducción de nitrógeno acoplado al mismo, un termómetro, un rotador magnético y un embudo de goteo se calentó a presión reducida, después se introdujo nitrógeno en el matraz, la presión en el matraz en se devolvió a presión normal y el matraz se enfrió a temperatura ambiente. Después de haber añadido 1,27 g de magnesio y una cantidad menor de yodo al matraz, se añadió gota a gota una pequeña cantidad de una solución obtenida mezclando 15,00 g de 3,5-di-*tert*-butilbromobenceno y 75,0 ml de tetrahidrofurano deshidratado. El matraz se calentó y se confirmó que se había iniciado la reacción de Grignard. Posteriormente, la solución restante se añadió gota a gota al matraz durante 30 minutos. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de haber enfriado la mezcla de reacción resultante a -10 °C, se añadieron 1,11 g de clorhidrato del éster metílico de L-valina. Después de haber aumentado la temperatura de la mezcla resultante a temperatura ambiente, la mezcla se sometió a reflujo adicionalmente durante 4 horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió a entre 0 y 5 °C. A la solución de reacción se añadieron gota a gota 45,0 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y 15,0 ml más de agua. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 30 minutos. La mezcla resultante se extrajo tres veces con 45,0 ml de éter dietílico. Las capas orgánicas resultantes se mezclaron y se secaron con sulfato sódico anhidro. Después de haber retirado sulfato sódico por filtración, el filtrado resultante se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 2/98~40/60) para obtener 1,02 g de un cristal incoloro de (S)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-butanol.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 7,54 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,28 a 7,24 (2H, m), 4,23 (1H, s a), 3,80 (1H, d), 1,77 (1H, m), 1,35 (18H, s), 1,33 (18H, s), 1,32 (2H, s), 0,96 (3H, d), 0,87 (3H, d)

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 150,86, 150,43, 147,46, 144,67, 121,01, 120,80, 120,76, 120,38, 81,24, 62,12, 35,67, 35,61, 32,33, 32,27, 28,60, 23,88, 17,09

<Ejemplo de Producción 2 de compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo>

En un matraz de fondo de 50 ml se añadieron 0,9680 g de (S)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-butanol, 0,3316 g de 5-nitrosalicilaldehído y 4,8 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 8,0 ml de n-heptano y 1,5 ml de acetato de etilo, y la mezcla se calentó a 80 °C. La solución resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se secó a presión reducida para obtener 1,0829 g de un cristal de color amarillo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-butanol.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 14,94 (1H, s a), 8,14 a 8,10 (1H, m), 7,98 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,39 (3H, s), 7,28 a 7,22 (3H, m), 6,82 (1H, d), 3,98 (1H, d), 2,82 (1H, s), 2,29 (1H, m), 1,36 (18H, s), 1,20 (18H, s), 1,05 (3H, d), 0,96 (3H, d)

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 174,50, 165,71, 151,31, 144,13, 143,17, 137,63, 130,29, 129,64, 121,95, 121,81, 121,18, 121,04, 115,70, 82,83, 80,07, 35,73, 35,62, 32,24, 32,10, 29,56, 23,42, 18,94

<Ejemplo de Producción 2 de complejo de cobre asimétrico>

En un matraz de cuatro bocas y 100 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 0,8001 g de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-butanol, 0,2490 g de un monohidrato de acetato de cobre (II) y 50,0 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de haber enfriado la mezcla resultante a temperatura ambiente, se añadieron 0,50 ml de una solución en metanol de metilato sódico (contenido de metilato sódico: 28 % en peso). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se lavó con 14,9 ml de agua y después se secó con sulfato sódico anhidro. Después de haber retirado sulfato sódico por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 3,0 ml de tolueno a 80 °C. A la solución resultante se añadieron gota a gota 10,0 ml de n-heptano. La mezcla resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se lavó con una solución mixta de 0,5 ml de tolueno y 1,5 ml de n-heptano y después se secó a presión reducida para obtener 0,7544 g de un cristal de color verde intenso de un complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre.

Espectro de EN (FD-EM m/z: 1381 (100,0 %), 1380 (99,1 %), 1382 (84,3 %), 1383 (64,7 %), 1379 (57,4 %), 1384 (49,9 %), 1385 (25,0 %), 1386 (3,5 %)

Valor calculado de peso molecular del complejo de cobre (complejo binuclear): 1380,85



## &lt;Ejemplo 2&gt;

De acuerdo con la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto porque se usaron 72,8 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 2 de complejo de cobre asimétrico en lugar de 69,7 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol y cobre en el Ejemplo 1, se obtuvo una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

Rendimiento: 67,1 %, proporción de la forma *cis*: 90,6 %, pureza óptica de la forma *cis*: 96,7 % e.e.

## 10 &lt;Ejemplo de referencia 1&gt;

En un matraz de cuatro bocas y fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador Dimroth con un tubo de introducción de nitrógeno acoplado al mismo, un termómetro, un rotador magnético y un embudo de goteo se añadieron 4,89 g de ácido (S)-2-aminobutírico y 15,0 ml de metanol. A la mezcla resultante se añadieron gota a gota 6,77 g de cloruro de tionilo a 35 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y se añadieron 17,0 ml de tolueno al residuo resultante a temperatura ambiente. El cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se lavó con 10,0 ml de éter dietílico y se secó a presión reducida para obtener 7,12 g de un polvo de color gris de cloruro de éster metílico del ácido (S)-2-aminobutírico.

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, patrón de TMS)

δ (ppm): 4,89 (3H, s), 4,05 (1H, t), 3,86 (3H, s), 1,99 (2H, m), 1,06 (3H, t)

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD, patrón de TMS)

δ (ppm): 170,22, 54,39, 52,90, 24,11, 8,84

## 25 &lt;Ejemplo de Producción 3 de aminoalcohol ópticamente activo&gt;

De acuerdo con la misma manera que en el Ejemplo de Producción 2 de aminoalcohol ópticamente activo excepto porque la cantidad de magnesio utilizada fue 1,40 g y, se usaron 1,06 g de clorhidrato del éster metílico del ácido (S)-2-aminobutírico obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 en lugar de 1,11 g de clorhidrato del éster metílico de L-valina en el Ejemplo de Producción 2 de aminoalcohol ópticamente activo, se obtuvieron 1,71 g de un cristal de color blanco de (S)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-butanol.

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 7,50 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,28 a 7,22 (2H, m), 4,12 (1H, s a), 3,79 a 3,75 (1H, m), 1,42 (2H, m), 1,34 (18H, s), 1,33 (2H, s), 1,29 (18H, s)

35 RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 150,91, 150,43, 146,76, 144,44, 121,01, 120,82, 120,74, 120,53, 80,60, 60,30, 35,65, 35,58, 32,30, 32,26, 24,51, 12,55

<Ejemplo de Producción 3 de compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo>

En un matraz de fondo de 50 ml se añadieron 1,62 g de (S)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-butanol, 0,5755 g de 5-nitrosalicilaldehído y 8,1 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 16,0 ml de n-heptano y 3,0 ml de acetato de etilo y la mezcla resultante se calentó a 80 °C. La solución resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se secó a presión reducida para obtener 1,22 g de un cristal de color amarillo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-butanol.

45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 14,57 (1H, s a), 8,11 a 8,06 (1H, m), 7,95 (1H, d), 7,76 (1H, s), 7,34 a 7,21 (6H, m), 6,77 (1H, d), 4,00 (1H, d), 3,06 (1H, s), 1,85 (2H, m), 1,31 (18H, s), 1,20 (18H, s), 0,92 (3H, t)

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 173,89, 165,40, 151,28, 151,21, 143,77, 142,97, 137,82, 130,22, 129,53, 122,00, 121,85, 121,58, 121,33, 121,19, 115,74, 81,82, 77,74, 35,69, 35,62, 32,22, 32,11, 24,12, 12,24

## 50 &lt;Ejemplo de Producción 3 de complejo de cobre asimétrico&gt;

En un matraz de cuatro bocas de 100 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 1,04 g de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-butanol, 0,2490 g de un monohidrato de acetato de cobre (II) y 66,0 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de haber enfriado la mezcla resultante a temperatura ambiente, se añadieron 0,67 ml de una solución en metanol de metilato sódico (contenido de metilato sódico: 28 % en peso) y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se lavó con 19,9 ml de agua y después se secó con sulfato sódico anhidro. Después de haber retirado sulfato sódico por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 5,0 ml de tolueno a 80 °C y se añadieron gota a gota 14,0 ml de n-heptano a la solución resultante. La mezcla resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se lavó con una solución mixta de 0,7 ml de tolueno y 2,0 ml de n-heptano y se secó a presión reducida para obtener 1,01 g de un cristal de color verde intenso de un complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-butanol y cobre.

65 Espectro de EN (FD-EM m/z: 1353 (100,0 %), 1352 (85,0 %), 1354 (79,7 %), 1351 (76,6 %), 1355 (58,0 %), 1350 (38,8 %), 1356 (37,0 %), 1357 (17,8 %), 1358 (3,0 %))

Valor calculado de peso molecular del complejo de cobre (complejo binuclear): 1352,79

### <Ejemplo 3>

- 5 De acuerdo con la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto porque se usaron 71,2 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-butanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 3 de complejo de cobre asimétrico en lugar de 69,7 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol y cobre en el Ejemplo 1, se obtuvo una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.
- 10 Rendimiento: 68,7 %, proporción de la forma *cis*: 87,1 %, pureza óptica de la forma *cis*: 93,9 % e.e.

### <Ejemplo de Producción 4 de aminoalcohol ópticamente activo>

- 15 De acuerdo con la misma manera que en el Ejemplo de Producción 2 de aminoalcohol ópticamente activo excepto porque la cantidad de magnesio utilizada fue 1,40 g, y se usaron 1,25 g de clorhidrato de éster metílico de L-leucina en lugar de 1,11 g de clorhidrato del éster metílico de L-valina en el Ejemplo de Producción 2 de aminoalcohol ópticamente activo, se obtuvieron 1,74 g de un cristal de color blanco de (S)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 7,47 (2H, d), 7,36 (2H, d), 7,24 a 7,19 (2H, m), 3,97 (1H, s a), 3,93 (1H, t), 1,54 (1H, m), 1,30 (20H, s), 1,29 (18H, s), 1,17 (2H, m), 0,90 (3H, d), 0,86 (3H, d)
- RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 150,92, 150,40, 146,90, 144,30, 120,99, 120,75, 120,72, 120,55, 80,71, 56,15, 40,74, 35,65, 35,59, 32,30, 32,27, 26,19, 24,85, 22,42

### <Ejemplo de Producción 4 de compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo>

- 25 En un matraz de fondo de 50 ml se añadieron 1,70 g de (S)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol, 0,5721 g de 5-nitrosalicilaldehído y 8,5 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 16,0 ml de n-heptano y 2,0 ml de acetato de etilo y la mezcla resultante se calentó a 80 °C. La solución resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se secó a presión reducida para obtener 1,53 g de un cristal de color amarillo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol.
- 30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 14,63 (1H, s a), 8,10 a 8,06 (1H, m), 7,93 (1H, d), 7,69 (1H, s), 7,36 a 7,32 (3H, m), 7,26 a 7,20 (3H, m), 6,75 (1H, d), 4,23 (1H, d), 2,98 (1H, s), 1,82 (1H, m), 1,55 (2H, m), 1,32 (18H, s), 1,18 (18H, s), 0,97 (3H, d), 0,87 (3H, d).
- 35 RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 174,34, 165,30, 151,33, 151,16, 143,81, 142,56, 137,62, 130,38, 129,59, 122,09, 121,94, 121,79, 121,44, 121,19, 115,58, 81,95, 73,64, 39,41, 35,71, 35,63, 32,23, 32,10, 25,77, 24,54, 22,02

### <Ejemplo de Producción 4 de complejo de cobre asimétrico>

- 45 En un matraz de cuatro bocas y 100 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 1,29 g de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol, 0,3932 g de un monohidrato de acetato de cobre (II) y 78,5 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de haber enfriado la mezcla resultante a temperatura ambiente, se añadieron 0,79 ml de una solución en metanol de metilato sódico (contenido de metilato sódico: 28 % en peso). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se lavó con 23,6 ml de agua y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de haber retirado sulfato sódico por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 4,7 ml de tolueno a 80 °C y se añadieron gota a gota 15,7 ml de n-heptano a la solución resultante. La mezcla resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se lavó con una solución mixta de 0,8 ml de tolueno y 2,4 ml de n-heptano y se secó a presión reducida para obtener 1,29 g de un cristal de color verde intenso de un complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol y cobre.
- 50 Espectro de EN (FD-EM m/z: 1409 (100,0 %), 1410 (92,7 %), 1411 (62,9 %), 1408 (60,5 %), 1412 (49,2 %), 1413 (19,8 %), 1407 (8,0 %), 1406 (0,9 %)

Valor calculado de peso molecular del complejo de cobre (complejo binuclear): 1408,90

### <Ejemplo 4>

- 60 De acuerdo con la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto porque se usaron 74,2 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-4-metil-1-pentanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 4 de complejo de cobre asimétrico en lugar de 69,7 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol y cobre en el Ejemplo 1, se obtuvo una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.
- 65 Rendimiento: 64,9 %, proporción de la forma *cis*: 90,2 %, pureza óptica de la forma *cis*: 92,0 % e. e.

## &lt;Ejemplo de Producción 5 de aminoalcohol ópticamente activo&gt;

De acuerdo con la misma manera que en el Ejemplo de Producción 2 de aminoalcohol ópticamente activo excepto porque la cantidad de magnesio utilizada fue 1,48 g, y se usaron 1,49 g de clorhidrato de éster metílico de L-fenilalanina en lugar de 1,1123 g clorhidrato de éster metílico de L-valina, se obtuvieron 1,18 g de un cristal de color amarillo pálido de (S)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 7,54 a 7,52 (4H, m), 7,33 a 7,17 (7H, m), 4,33 (1H, s), 4,14 (1H, t), 2,65 a 2,64 (1H, m), 2,46 a 2,41 (1H, m), 1,33 (18H, s), 1,30 (18H, s), 1,27 (2H, s)

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 150,35, 150,03, 145,99, 143,60, 140,45, 129,18, 128,64, 126,30, 120,41, 120,01, 119,82, 119,68, 79,32, 59,60, 37,15, 34,94, 34,71, 31,60, 31,58,

## &lt;Ejemplo de Producción 5 de compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo&gt;

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron 1,12 g de (S)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol, 0,3579 g de 5-nitrosalicilaldehído y 5,6 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 7,0 ml de n-heptano y 0,5 ml de acetato de etilo, y la mezcla resultante se calentó a 80 °C. La solución resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se lavó con 7,0 ml de n-heptano y se secó a presión reducida para obtener 1,26 g de un cristal de color amarillo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 14,75 (1H, s a), 8,11 a 8,07 (1H, m), 7,77 (1H, d), 7,54 (2H, d), 7,44 a 7,06 (10H, m), 6,82 (1H, d), 4,32 (1H, d), 3,68 (1H, s), 3,24 a 3,02 (2H, m), 1,41 (18H, s), 1,24 (18H, s)

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 173,10, 165,38, 151,47, 151,34, 143,85, 143,08, 138,97, 138,09, 130,05, 129,89, 129,42, 127,51, 122,16, 121,88, 121,22, 121,16, 115,85, 81,59, 78,73, 38,09, 35,80, 35,66, 32,33, 32,15

## &lt;Ejemplo de Producción 5 de complejo de cobre asimétrico&gt;

En un matraz de cuatro bocas de 100 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 1,02 g de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol, 0,2958 g de un monohidrato de acetato de cobre (II) y 59,2 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 0,63 ml de una solución en metanol de metilato sódico (contenido de metilato sódico: 28 % en peso). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se lavó con 17,7 ml de agua y después se secó con sulfato sódico anhidro. Después de haber retirado sulfato sódico por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 10,0 ml de tolueno a 80 °C y se añadieron gota a gota 10,0 ml de n-heptano a la solución resultante. La mezcla resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se lavó con 2,0 ml de n-heptano y se secó a presión reducida para obtener 0,9946 g de un cristal de color verde intenso de un complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol y cobre.

Espectro de EN (FD-EM m/z: 1477 (100,0 %), 1478 (81,6 %), 1476 (46,8 %), 1479 (42,2 %), 1475 (27,0 %), 1480 (10,4 %)

Valor calculado de peso molecular del complejo de cobre (complejo binuclear): 1476,94

## &lt;Ejemplo 5&gt;

De acuerdo con la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto porque se usaron 77,7 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-3-fenil-1-propanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 5 de complejo de cobre asimétrico en lugar de 69,7 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*tert*-butilfenil)-1-propanol y cobre en el Ejemplo 1, se obtuvo una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

Rendimiento: 61,9 %, proporción de la forma cis: 87,6 %, pureza óptica de la forma cis: 92,9 % e.e.

## &lt;Ejemplo de Producción 6 de aminoalcohol ópticamente activo&gt;

Un matraz de cuatro bocas y fondo redondo de 200 ml equipado con un condensador Dimroth con un tubo de introducción de nitrógeno acoplado al mismo, un termómetro, un rotador magnético y un embudo de goteo se calentó a presión reducida, después se introdujo nitrógeno en el matraz, la presión en el matraz se devolvió a presión normal y el matraz se enfrió a temperatura ambiente. Después de haber añadido 1,12 g de magnesio y una cantidad menor de yodo al matraz, se añadió gota a gota una pequeña cantidad de una solución obtenida mezclando 12,00 g de 3,5-di-*tert*-butilbromobenceno y 60,0 ml de tetrahidrofurano deshidratado. El matraz se calentó, se confirmó que la reacción de Grignard se había iniciado. Posteriormente, la solución restante se añadió gota a gota al matraz durante 30 minutos. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de haber enfriado la mezcla de reacción resultante a -15 °C, se añadieron 1,00 g de clorhidrato del éster metílico de L-soleucina. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y después se sometió adicionalmente a reflujo durante 2 horas.

La mezcla de reacción resultante se enfrió a entre 0 y 5 °C. A la mezcla de reacción se añadieron gota a gota 36,0 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y 15,0 ml más de agua. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 30 minutos y se extrajo tres veces con 36,0 ml de éter dietílico. Las capas orgánicas resultantes se mezclaron y se secaron con sulfato sódico anhidro. Después de haber retirado sulfato sódico por filtración, el filtrado resultante se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano=2/98~40/60) para obtener 0,5874 g de un cristal de color amarillo blanco de (2S, 3S)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 7,49 (2H, d), 7,36 (2H, d), 7,25 a 7,19 (2H, m), 4,30 (1H, s a), 3,73 (1H, d), 1,73 (1H, m), 1,34 (18H, s), 1,31 (2H, s a), 1,28 (18H, s), 1,21 (2H, m), 0,89 (3H, d), 0,69 (3H, t).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 150,83, 150,37, 147,37, 144,58, 121,07, 120,96, 120,86, 120,42, 81,34, 63,02, 35,78, 35,66, 35,58, 32,32, 32,25, 23,63, 19,72, 13,07

<Ejemplo de Producción 6 de compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo>

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron 0,5546 g de (2S, 3S)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol, 0,1877 g de 5-nitrosalicilaldehído y 2,8 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 7,0 ml de n-heptano y 0,5 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se calentó a 80 °C. La solución resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se secó a presión reducida para obtener 0,6638 g de un cristal de color amarillo de (2S,3S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 14,91 (1H, s a), 8,11 a 8,07 (1H, m), 7,96 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,35 a 7,33 (3H, m), 7,26 a 7,21 (3H, m), 6,78 (1H, d), 3,96 (1H, s), 2,77 (1H, s), 1,94 (1H, m), 1,32 (18H, s), 1,29 (2H, m), 1,21 (18H, s), 0,94 (3H, d), 0,78 (3H, t).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 173,76, 164,90, 150,62, 150,55, 143,36, 142,51, 136,94, 129,58, 128,93, 121,31, 121,07, 120,60, 120,50, 114,98, 82,18, 79,76, 35,83, 35,02, 34,94, 31,53, 31,41, 24,76, 18,81, 12,06

<Ejemplo de Producción 6 de complejo de cobre asimétrico>

En un matraz de cuatro bocas y 100 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 0,5255 g de (2S,3S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol, 0,1600 g de un monohidrato de acetato de cobre (II) y 32,0 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de haber enfriado la mezcla resultante a temperatura ambiente, se añadieron 0,32 ml de una solución en metanol de metilato sódico (contenido de metilato sódico: 28 % en peso). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción resultante se añadieron 170 ml de tolueno y 9,6 ml de agua y, después de agitar, las capas se separaron en la capa orgánica y la capa acuosa. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Después de haber retirado sulfato sódico por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 8,0 ml de tolueno a 80 °C. Después de añadir gota a gota 2,0 ml de n-heptano a la solución resultante, la mezcla resultante se enfrió a 20 °C. El cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se lavó con una solución mixta de 1,0 ml de tolueno y 0,3 ml de n-heptano y se secó a presión reducida para obtener 0,4679 g de un cristal de color verde intenso de un complejo de (2S,3S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol y cobre.

Espectro de EN (FD-EM m/z: 1410 (100,0 %), 1409 (94,4 %), 1411 (60,1 %), 1408 (59,5 %), 1407 (52,6 %), 1412 (19,9 %), 1413 (18,5 %), 1406 (10,5 %)

Valor calculado de peso molecular del complejo de cobre (complejo binuclear): 1408,90

<Ejemplo 6>

De acuerdo con la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto porque se usaron 74,8 mg del complejo de (2S,3S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 6 de complejo de cobre asimétrico en lugar de 69,7 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol y cobre en el Ejemplo 1, se obtuvo una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

Rendimiento: 51,3 %, proporción de la forma cis: 90,7 %; pureza óptica de la forma cis: 96,8 % e.e.

<Ejemplo 7>

En un tubo Schlenk de 25 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 74,8 mg del complejo de (2S,3S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 6 de complejo de cobre asimétrico, 3,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno, 11,2 ml de acetato de etilo y 11,8 µl de fenilhidrazina. Después de ajustar la mezcla resultante a 10 °C, se añadió gota a gota una solución obtenida mezclando 1,14 g de diazoacetato de etilo y 1,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno a la mezcla durante 4,6 horas. La mezcla resultante se agitó adicionalmente y se mantuvo a 10 °C durante 30 minutos para obtener una solución que contenía 3-acetoxi-3-metil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

Rendimiento: 69,0 %, proporción de la forma cis: 92,2 %, pureza óptica de la forma cis: 98,5 % e.e.

## &lt;Ejemplo de referencia 2&gt;

5 En un matraz de cuatro bocas y fondo redondo de 500 ml equipado con un condensador Dimroth con un tubo de introducción de nitrógeno acoplado al mismo, un termómetro, un rotador magnético y un embudo de adición se añadieron 25,25 g de 4-hidroxi-3,5-di-*terc*-butilbromobenceno y 250,0 ml de dimetilformamida deshidratada. La mezcla resultante se enfrió a -41 °C y se añadieron 4,82 g de hidruro sódico al 60 % en peso a entre -40 y -50 °C. La mezcla resultante se agitó a -40±2 °C durante 2 horas para permitir que reaccionara. A la mezcla de reacción resultante se añadió gota a gota 7,60 ml de yoduro de metilo a la misma temperatura. La temperatura de la mezcla resultante se elevó a 4 °C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se vertió en 500 g de agua enfriada con hielo. La mezcla resultante se extrajo tres veces con 200 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas resultantes se mezclaron y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar sulfato de magnesio por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano) para obtener 25,30 g de 15 un cristal incoloro de 4-metoxi-3,5-di-*terc*-butilbromobenceno.  
Pureza (CG): 99,9 %  
CG-EM m/z: 300, 298 (valor calculado del peso molecular: 299,25)

## &lt;Ejemplo de Producción 7 de aminoalcohol ópticamente activo&gt;

20 Un matraz de cuatro bocas y fondo redondo de 300 ml equipado con un condensador Dimroth con un tubo de introducción de nitrógeno acoplado al mismo, un termómetro, un rotador magnético y un embudo de goteo se calentó a presión reducida, después se introdujo nitrógeno en el matraz, la presión en el matraz en se devolvió a presión normal y el matraz se enfrió a temperatura ambiente. Después de haber añadido 1,99 g de magnesio y una cantidad menor de yodo al matraz, se añadió gota a gota una pequeña cantidad de una solución obtenida mezclando 25,30 g de 4-metoxi-3,5-di-*terc*-butilbromobenceno y 119,0 ml de tetrahidrofurano deshidratado. El matraz se calentó y se confirmó que se había iniciado la reacción de Grignard. Posteriormente, la solución restante se añadió gota a gota durante 30 minutos. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de haber enfriado la mezcla de reacción resultante a -10 °C, se añadieron 1,45 g de clorhidrato de éster metílico de L-alanina. La temperatura de la mezcla resultante se elevó a temperatura ambiente y la mezcla se sometió a reflujo adicionalmente durante 3 horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió a entre 0 y 5 °C. A la mezcla de reacción se añadieron gota a gota 70,0 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y 20,0 ml más de agua. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 12 minutos. La mezcla resultante se extrajo tres veces con 70,0 ml de éter dietílico. Las capas orgánicas resultantes se mezclaron y se secaron con sulfato sódico anhidro. Después de haber retirado sulfato sódico por filtración, el filtrado resultante se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano=2/98~30/70) para obtener 3,32 g de un sólido de color amarillo pálido de (S)-2-amino-1,1-di(4-metoxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 7,49 (2H, s), 7,34 (2H, s), 4,01 (1H, m), 3,86 (1H, s a), 3,67 (3H, s), 3,66 (3H, s), 1,44 (18H, s), 1,42 (18H, s), 1,22 (2H, s a), 0,94 (3H, d)  
40 RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 158,58, 158,29, 143,46, 142,94, 141,10, 139,19, 124,95, 124,84, 79,58, 64,76, 53,42, 36,58, 36,50, 32,91, 21,75, 18,07

## &lt;Ejemplo de Producción 7 de compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo&gt;

45 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron 3,32 g de (S)-2-amino-1,1-di(4-metoxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol, 1,0956 g de 5-nitrosalicilaldehído y 20,0 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 20,0 ml de n-heptano y 2,5 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se calentó a 80 °C. La solución resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se lavó con 50 5,0 ml de n-hexano y se secó a presión reducida para obtener 3,25 g de un cristal de color amarillo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-metoxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 14,46 (1H, s a), 8,11 a 8,06 (1H, m), 7,99 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,36 (2H, s), 7,27 (2H, d), 6,74 (1H, d), 4,42 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,24 (1H, s a), 1,47 (3H, d), 1,42 (18H, s), 1,31 (18H, s)  
55 RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 173,98, 164,40, 159,40, 159,29, 143,82, 143,80, 138,34, 137,68, 137,52, 130,29, 129,55, 125,54, 125,41, 121,72, 115,74, 81,14, 69,75, 64,99, 64,93, 36,62, 36,55, 32,82, 32,70, 17,02

## &lt;Ejemplo de Producción 7 de complejo de cobre asimétrico&gt;

60 En un matraz de cuatro bocas y 300 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 2,86 g de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-metoxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol, 0,8211 g de un monohidrato de acetato de cobre (II) y 164,2 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de haber enfriado la mezcla resultante a temperatura ambiente, se añadieron 1,70 ml de una solución en metanol de metilato sódico (contenido de metilato sódico: 28 % en peso). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se lavó con 49,2 ml de agua y después se secó con sulfato sódico anhidro. Después

de haber retirado sulfato sódico por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 16,4 ml de tolueno a 80 °C y se añadieron gota a gota 16,4 ml de n-heptano a la solución resultante. La mezcla resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se lavó con 5,0 ml de hexano y se secó a presión reducida para obtener 2,96 g de un cristal de color verde intenso

5 de un complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-metoxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol y cobre. Espectro de EN (FD-EM m/z: 1443 (100,0 %), 1444 (95,6 %), 1446 (86,8 %), 1445 (82,2 %), 1447 (73,0 %), 1442 (23,1 %), 1448 (14,7 %), 1441 (3,6 %))

Valor calculado de peso molecular del complejo de cobre (complejo binuclear): 1444,84

10

#### <Ejemplo 8>

De acuerdo con la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto porque se usaron 76,0 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-metoxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 7 de complejo de cobre asimétrico se usó en lugar de 69,7 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol y cobre en el Ejemplo 1, se obtuvo una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

Rendimiento: 75,6 %, proporción de la forma *cis*: 80,8 %, pureza óptica de la forma *cis*: 89,9 % e.e.

20

#### <Ejemplo de referencia 3>

En un matraz de cuatro bocas y fondo redondo de 1000 ml equipado con un condensador Dimroth con un tubo de introducción de nitrógeno acoplado al mismo, un termómetro, un rotador magnético y un embudo de adición se añadieron 50,00 g de 4-hidroxi-3,5-di-*terc*-butilbromobenceno y 500,0 ml de N,N-dimetilformamida deshidratada. La mezcla resultante se enfrió a -46 °C. A la mezcla se le añadieron 13,74 g de hidruro sódico al 60 % en peso a entre -40 y -50 °C. La mezcla resultante se agitó a -40±2 °C durante 3 horas para permitir que reaccionara. A la mezcla de reacción resultante se añadieron gota a gota 99,57 ml de yoduro de n-butil a la misma temperatura y la temperatura de la mezcla resultante se elevó a 10 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se vertió en 1000 g de agua enfriada con hielo. La mezcla resultante se extrajo tres veces con 400 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas resultantes se mezclaron y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. Después de haber retirado sulfato sódico por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano) para obtener un producto en bruto que contenía 4-n-butoxi-3, 5-di-*terc*-butilbromobenceno. El producto en bruto resultante se calentó a 130 °C a presión reducida para obtener 40,56 g de 4-n-butoxi-3,5-di-*terc*-butilbromobenceno oleoso e incoloro.

25

30

35

Pureza (CG): 99,9 %

CG-EM m/z: 342, 340 (valor calculado del peso molecular: 341,33)

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 7,35 (2H, s), 3,70 (2H, t), 1,86 (2H, m), 1,45 (2H, m), 1,42 (18H, s), 0,99 (3H, t)

40

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 158,09, 146,68, 130,33, 116,84, 77,37, 36,71, 32,58, 32,36, 19,75, 14,86

#### <Ejemplo de Producción 8 de aminoalcohol ópticamente activo>

Un matraz de cuatro bocas y fondo redondo de 300 ml equipado con un condensador Dimroth con un tubo de introducción de nitrógeno acoplado al mismo, un termómetro, un rotador magnético y un embudo de goteo se calentó a presión reducida, después se introdujo nitrógeno en el matraz, la presión en el matraz en se devolvió a presión normal y el matraz se enfrió a temperatura ambiente. Después de haber añadido 1,34 g de magnesio y una cantidad menor de yodo al matraz, se añadió gota a gota una pequeña cantidad de una solución obtenida mezclando 20,00 g de 4-n-butoxi-3,5-di-*terc*-butilbromobenceno y 100,0 ml de tetrahidrofurano deshidratado. El matraz se calentó y se confirmó que se había iniciado la reacción de Grignard. Posteriormente, la solución resultante se añadió gota a gota durante 20 minutos. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de haber enfriado la mezcla de reacción resultante a -10 °C, se añadieron 1,01 g de clorhidrato del éster metílico de L-alanina. La temperatura de la mezcla resultante se elevó a temperatura ambiente y la mezcla se sometió a reflujo adicionalmente durante 3 horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió a entre 0 y 5 °C. A la mezcla de reacción se añadieron gota a gota 60,0 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y 20,0 ml más de agua. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 15 minutos y se extrajo tres veces con 70,0 ml de éter dietílico. Las capas orgánicas resultantes se mezclaron y se secaron con sulfato sódico anhidro. Después de haber retirado sulfato sódico por filtración, el filtrado resultante se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano=2/98~30/70) para obtener 2,98-g de un sólido de color amarillo pálido de (S)-2-amino-1,1-di (4-n-butoxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol.

45

50

55

60

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 7,44 (2H, s), 7,30 (2H, s), 3,96 (1H, m), 3,88 (1H, s a), 3,64 (4H, m), 1,81 (4H, m), 1,42 (4H, m), 1,39 (19H, s), 1,37 (19H, s), 0,98 a 0,90 (9H, m)

65

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 157,15, 156,85, 143,39, 142,87, 140,79, 138,90, 125,05, 124,93, 79,61, 76,87, 76,83, 53,46, 36,62, 36,54, 32,88, 32,50, 19,80, 18,07, 14,90

## &lt;Ejemplo de Producción 8 de compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo&gt;

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron 2,93 g de (S)-2-amino-1,1-di(4-n-butoxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol, 0,7539 g de 5-nitrosalicilaldehído y 14,6 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 10,0 ml de n-heptano y 3,0 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se calentó a 80 °C y la solución resultante se enfrió a 20 °C. El cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se secó a presión reducida para obtener 2,33 g de un cristal de color amarillo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-butoxi-3, 5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 14,51 (1H, s a), 8,11 a 8,07 (1H, m), 7,96 (1H, d), 7,71 (1H, s), 7,35 (2H, s), 7,26 (2H, s), 6,74 (1H, d), 4,38 (1H, m), 3,69 a 3,47 (4H, m), 3,19 (1H, s a), 1,88 a 1,76 (4H, m), 1,48 (3H, d), 1,41 (18H, s), 1,29 (18H, s), 1,01 a 0,93 (6H, m)

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 174,16, 164,39, 157,99, 157,88, 143,81, 143,75, 138,05, 137,60, 137,26, 130,31, 129,54, 125,57, 125,40, 121,79, 115,65, 81,17, 77,15, 69,94, 36,66, 36,59, 32,79, 32,67, 32,42, 19,78, 19,65, 16,99, 14,89

## &lt;Ejemplo de Producción 8 de complejo de cobre asimétrico&gt;

En un matraz de cuatro bocas y 100 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 1,50 g de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-butoxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol, 0,3826 g de un monohidrato de acetato de cobre (II) y 76,5 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de haber enfriado la mezcla resultante a temperatura ambiente, se añadieron 0,79 ml de una solución en metanol de metilato sódico (contenido de metilato sódico: 28 % en peso). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se lavó con 23,0 ml de agua y después se secó con sulfato sódico anhidro. Después de haber retirado sulfato sódico por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 11,0 ml de tolueno a 80 °C y se añadieron gota a gota 33,0 ml de n-heptano a la solución resultante. La mezcla resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se lavó con 5,0 ml de n-heptano y se secó a presión reducida para obtener 0,5797 g de un cristal de color verde intenso de un complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-butoxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol y cobre.

Espectro de EM (FD-EM): 1614 (100,0 %), 1613 (99,8 %), 1611 (91,7 %), 1615 (90,0 %), 1612 (75,1 %), 1717 (49,5 %), 1616 (44,0 %), 1618 (24,8 %), 1610 (11,4 %), 1609 (6,1 %), 1608 (3,5 %), 1619 (2,8 %), 1607 (1,9 %)

Valor calculado de peso molecular del complejo de cobre (complejo binuclear): 1613,16

## &lt;Ejemplo 9&gt;

De acuerdo con la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto porque se usaron 84,9 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(4-n-butoxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 8 de complejo de cobre asimétrico en lugar de 69,7 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3, 5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol y cobre en el Ejemplo 1, se obtuvo una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

Rendimiento: 73,1 %, proporción de la forma *cis*: 78,6 %, pureza óptica de la forma *cis*: 85,2 % e.e.

## &lt;Ejemplo 10&gt;

En un tubo Schlenk de 25 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 72,8 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 2 de complejo de cobre asimétrico, 17,1 mg de trietoxialuminio, 3,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno y 11,8 µl de fenilhidrazina. La mezcla resultante se ajustó a 0 °C y se añadió gota a gota una solución obtenida mezclando 1,14 g de diazoacetato de etilo y 1,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno durante 4,6 horas. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos para obtener una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

Rendimiento: 72,4 %, proporción de la forma *cis*: 91,4 %, pureza óptica de la forma *cis*: 96,6 % e.e.

## &lt;Ejemplo 11&gt;

En un tubo Schlenk de 25 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 72,8 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 2 de complejo de cobre asimétrico, 29,8 mg de tetraisopropoxitanio, 3,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno y 11,8 µl de fenilhidrazina. La mezcla resultante se ajustó a 10 °C y se añadió gota a gota una solución obtenida mezclando 1,14 g de diazoacetato de etilo y 1,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno durante 4,6 horas. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 30 minutos para obtener una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

Rendimiento: 69,7 %, proporción de la forma *cis*: 90,9 %, pureza óptica de la forma *cis*: 97,9 % e.e.

## &lt;Ejemplo 12&gt;

En un tubo Schlenk de 25 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 72,8 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 2 de complejo de cobre asimétrico, 33,2 mg de tetraisopropoxicirconio, 3,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno y 11,8 µl de fenilhidrazina. La mezcla resultante se ajustó a 10 °C y se añadió gota a gota una solución obtenida mezclando 1,14 g de diazoacetato de etilo y 1,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno durante 4,6 horas. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 30 minutos para obtener una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

10 Rendimiento: 69,7 %, proporción de la forma *cis*: 91,4 %, pureza óptica de la forma *cis*: 97,5 %e.e.

## &lt;Ejemplo de Producción 9 de compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo&gt;

En un matraz de fondo de 50 ml se añadieron 0,8004 g de (S)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol, 0,2703 g de 3-nitrosalicilaldehído y 4,0 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener 0,89 g de un sólido de color amarillo de (S)-N-(3-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol.

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 15,21 (1H, s a), 8,11 a 8,07 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,37 a 7,35 (3H, m), 7,24 a 7,10 (4H, m), 6,53 (1H, t), 3,98 (1H, d), 2,79 (1H, s a), 2,26 (1H, m), 1,33 (18H, s), 1,16 (18H, s), 1,08 (3H, d), 0,93 (3H, d)

20 RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 165,98, 165,38, 151,40, 151,32, 144,17, 143,04, 140,72, 139,46, 133,14, 121,92, 121,02, 120,90, 120,39, 113,70, 82,76, 79,30, 35,73, 35,61, 32,24, 32,05, 29,44, 23,43, 18,97

## &lt;Ejemplo de Producción 9 de complejo de cobre asimétrico&gt;

25 En un matraz de cuatro bocas y 100 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 0,86 g de (S)-N-(3-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol, 0,2377 g de un monohidrato de acetato de cobre (II) y 48,0 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de haber enfriado la mezcla resultante a temperatura ambiente, se añadieron 0,52 ml de una solución en metanol de metilato sódico (contenido de metilato sódico: 28 % en peso). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se lavó con 14,3 ml de agua y después se secó con sulfato sódico anhidro. Después de haber retirado sulfato sódico por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 1,5 ml de tolueno a 80 °C y se añadieron gota a gota 7,0 ml de n-heptano a la solución resultante. La mezcla resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se lavó con 2,0 ml de n-heptano y se secó a presión reducida para obtener 0,7894 g de un cristal de color verde intenso de un complejo de (S)-N-(3-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre.

30 Espectro de EN (FD-EM m/z: 1381 (100,0 %), 1379 (86,5 %), 1382 (84,8 %), 1380 (83,2 %), 1383 (70,1 %), 1384 (40,1 %), 1385 (29,2 %), 1378 (9,9 %), 1386 (8,8 %), 1387 (5,9 %), 1388 (1,2 %), 1377 (1,1 %), 1376 (0,7 %)

40 Valor calculado de peso molecular del complejo de cobre (complejo binuclear): 1380,85

## &lt;Ejemplo 13&gt;

De acuerdo con la misma manera que en Ejemplo-1 excepto porque se usaron 72,7 mg del complejo de (S)-N-(3-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 9 de complejo de cobre asimétrico se usó en lugar de 69,7 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol y cobre en el Ejemplo 1, se obtuvo una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

45 Rendimiento: 65,1 %, proporción de la forma *cis*: 88,6 %, pureza óptica de la proporción de forma *cis*: 93,6 %e.e.

## &lt;Ejemplo de Producción 10 de compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo&gt;

En un matraz de fondo de 50 ml se añadieron 0,8009 g de (S)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol, 0,3463 g de 3,5-dinitrosalicilaldehído y 4,0 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 10,0 ml de n-heptano y 2,0 ml de acetato de etilo y la mezcla resultante se calentó a 80 °C. La solución resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se secó a presión reducida para obtener 0,3766 g de un cristal de color amarillo de (S)-N-(3,5-dinitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol.

55 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 14,39 (1H, s a), 8,94 (1H, d), 8,13 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,23 a 7,20 (3H, m), 4,17 (1H, d), 2,80 (1H, s), 2,35 (1H, m), 1,35 (18H, s), 1,16 (18H, s), 1,09 (3H, d), 1,02 (3H, d)

60 RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 171,00, 166,15, 151,27, 151,10, 142,41, 141,07, 140,88, 135,96, 131,20, 128,55, 121,97, 120,22, 120,10, 116,76, 82,08, 76,80, 35,09, 34,99, 31,50, 31,32, 28,67, 22,64, 17,94

## &lt;Ejemplo de Producción 10 de complejo de cobre asimétrico&gt;



En un matraz de cuatro bocas y 100 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 0,3376 g de (S)-N-(3,5-dinitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol, 0,0980 g de un monohidrato de acetato de cobre (II) y 20,0 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de haber enfriado la mezcla resultante a temperatura ambiente, se añadieron 0,20 ml de una solución en metanol de metilato sódico

5 (contenido de metilato sódico: 28 % en peso). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se lavó con 5,9 ml de agua y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de haber retirado sulfato sódico por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 2,5 ml de tolueno a 80 °C y se añadieron gota a gota 9,0 ml de n-heptano a la solución resultante. La mezcla resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido

10 se lavó con una solución mixta de 0,2 ml de tolueno y 0,6 ml de n-heptano y se secó a presión reducida para obtener 0,3231 g de un cristal de color verde intenso de un complejo de (S)-N-(3,5-dinitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre.

Espectro de EN (FD-EM m/z: 1471 (100,0 %), 1473 (44,6 %), 1470 (32,7 %), 1472 (26,9 %), 1474 (6,7 %), 1469 (0,2 %)

15 Valor calculado de peso molecular del complejo de cobre (complejo binuclear): 1470,85

#### <Ejemplo 14>

20 De acuerdo con la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto porque se usaron 77,4 mg del complejo de (S)-N-(3,5-dinitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 10 de complejo de cobre asimétrico en lugar de 69,7 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol y cobre en el Ejemplo 1, se obtuvo una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

25 Rendimiento: 63,1 %, proporción de la forma *cis*: 87,2 %, pureza óptica de la forma *cis*: 93,6 % e.e.

#### <Ejemplo de Producción 11 de compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo>

30 En un matraz de fondo de 50 ml se añadieron 0,8007 g de (S)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol, 0,4104 g de 3-bromo-5-nitrosalicilaldehído y 4,0 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 6,0 ml de n-heptano y 2,5 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se calentó a 80 °C. La solución resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se secó a presión reducida para obtener 0,5330 g de un cristal de color amarillo de (S)-N-(3-bromo-5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol.

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 14,58 (1H, s a), 8,50 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,33 a 7,20 (5H, m), 4,08 (1H, d), 2,81 (1H, s), 2,31 (1H, m), 1,35 (18H, s), 1,15 (18H, s), 1,10 (3H, d), 0,99 (3H, d)

40 RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 174,52, 165,82, 151,03, 150,89, 142,73, 141,53, 134,27, 132,16, 130,86, 121,70, 121,69, 120,34, 120,17, 119,07, 111,74, 82,13, 76,52, 35,07, 34,95, 31,53, 31,33, 28,68, 22,66, 17,91

#### <Ejemplo de Producción 11 de complejo de cobre asimétrico>

45 En un matraz de cuatro bocas y 100 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 0,4880 g de (S)-N-(3-bromo-5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol, 0,1349 g de un monohidrato de acetato de cobre (II) y 27,0 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de haber enfriado la mezcla resultante a temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de una solución acuosa al 5 % en peso de bicarbonato sódico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante

50 se lavó con 8,1 ml de agua y después se secó con sulfato sódico anhidro. Después de haber retirado sulfato sódico por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 4,0 ml de tolueno a 80 °C y se añadieron gota a gota 7,0 ml de n-heptano a la solución resultante. La mezcla resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se lavó con una solución mixta de 0,3 ml de tolueno y 0,8 ml de n-heptano y se secó a presión reducida para obtener 0,4798 g de un cristal de color verde intenso de un complejo de (S)-N-(3-bromo-5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre.

55 Espectro de EN (FD-EM m/z: 1538 (100,0 %), 1540 (94,9 %), 1539 (91,8 %), 1542 (73,8 %), 1541 (68,5 %), 1536 (64,1 %), 1537 (54,1 %), 1543 (24,9 %), 1535 (16,6 %), 1544 (7,9 %)

60 Valor calculado de peso molecular del complejo de cobre (complejo binuclear): 1538,63

#### Ejemplo 15

65 De acuerdo con la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto porque se usaron 81,0 mg del complejo de (S)-N-(3-bromo-5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 11 de complejo de cobre asimétrico en lugar de 69,7 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-

amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol y cobre en el Ejemplo 1, se obtuvo una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

Rendimiento: 71,0 %, proporción de la forma *cis*: 86,8 %, pureza óptica de la forma *cis*: 94,2 %e.e.

5 <Ejemplo de Producción 12 de compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo>

En un matraz de fondo de 50 ml se añadieron 0,9004 g de (S)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol, 0,2550 g de 3-fluorosalicilaldehído y 4,5 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener 0,93 g

10 de un sólido de color amarillo de (S)-N-(3-fluorosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 13,94 (1H, s a), 7,84 (1H, d), 7,42 (2H, d), 7,30 a 7,02 (5H, m), 6,75 (1H, d), 6,66 a 6,59 (1H, m), 3,89 (1H, d), 2,66 (1H, s), 2,21 (1H, m), 1,32 (18H, s), 1,19 (18H, s), 1,02 (3H, d), 0,86 (3H, d)

15 RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 166,36, 166,32, 154,18, 152,92, 152,74, 150,94, 150,92, 145,13, 143,81, 127,00, 126,95, 121,36, 121,28, 121,11, 120,58, 120,52, 119,31, 119,08, 117,56, 117,47, 82,66, 82,11, 35,69, 35,58, 32,26, 32,12, 29,58, 23,45, 19,10

<Ejemplo de Producción 12 de complejo de cobre asimétrico>

20 En un matraz de cuatro bocas y 100 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 0,89 g de (S)-N-(3-fluorosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol, 0,2601 g de un monohidrato de acetato de cobre (II) y 52,0 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de haber enfriado la mezcla resultante a temperatura ambiente, se añadieron 0,57 ml de una solución en metanol de metilato sódico (contenido de metilato sódico: 28 % en peso). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de

25 reacción resultante se lavó con 16,0 ml de agua y después se secó con sulfato sódico anhidro. Después de haber retirado sulfato sódico por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida para obtener 0,9709 g de un sólido de color verde intenso de un complejo de (S)-N-(3-fluorosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre.  
Espectro de EN (FD-EM m/z: 1327 (100,0 %), 1326 (89,6 %), 1328 (84,8 %), 1325 (81,1 %), 1329 (70,6 %), 1324 (56,5 %), 1330 (45,4 %), 1331 (27,8 %), 1332 (14,3 %), 1333 (4,2 %), 1323 (3,6 %), 1322 (1,9 %), 1334 (1,5 %), 1335 (1,2 %), 1337 (0,9 %)

Valor calculado de peso molecular del complejo de cobre (complejo binuclear): 1326,83

35 <Ejemplo 16>

De acuerdo con la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto porque se usaron 69,8 mg del complejo de (S)-N-(3-fluorosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre obtenido en el Ejemplo 12 de complejo de cobre asimétrico en lugar de 69,7 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol y cobre en el Ejemplo 1, se obtuvo una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

Rendimiento: 16,6 %, proporción de la forma *cis*: 82,9 %, pureza óptica de la forma *cis*: 82,8 %e.e.

<Ejemplo de Producción 13 de compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo>

45 En un matraz de fondo de 50 ml se añadieron 0,9005 g de (S)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol, 0,2906 g de 3,5-difluorosalicilaldehído y 4,5 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 2,0 ml de n-heptano, seguido de calentamiento a 80 °C. La solución resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se secó a presión reducida para obtener 0,5560 g de un cristal de color amarillo de (S)-N-(3,5-difluorosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol.

50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 13,70 (1H, s a), 7,78 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,30 a 7,15 (4H, m), 6,91 a 6,84 (1H, m), 6,52 a 6,48 (1H, m), 3,88 (1H, d), 2,60 (1H, s), 2,23 (1H, m), 1,32 (18H, s), 1,20 (18H, s), 0,99 (3H, d), 0,86 (3H, d)

55 RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 165,27, 150,99, 148,91, 148,70, 144,96, 143,75, 121,46, 121,34, 121,15, 121,01, 111,75, 111,46, 108,56, 108,20, 107,91, 82,71, 82,56, 35,70, 35,59, 32,25, 32,12, 29,63, 23,45, 19,16

<Ejemplo de Producción 13 de complejo de cobre asimétrico>

60 En un matraz de cuatro bocas y 100 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 0,5140 g de (S)-N-(3,5-difluorosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol, 0,1622 g de un monohidrato de acetato de cobre (II) y 32,4 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de haber enfriado la mezcla resultante a temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de una solución acuosa al 5 % en peso de bicarbonato sódico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante se lavó con 9,7 ml de agua y después se secó con sulfato sódico anhidro. Después de haber retirado sulfato sódico

65

por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida para obtener 0,5768 g de un sólido de color verde intenso de un complejo de (S)-N-(3,5-difluorosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre.

5 Espectro de EN (FD-EM m/z: 1363 (100,0 %), 1361 (81,0 %), 1364 (79,1 %), 1362 (75,9 %), 1365 (65,0 %), 1366 (43,9 %), 1367 (25,9 %), 1368 (11,0 %), 1360 (2,48 %), 1369 (2,1 %), 1370 (1,2 %), 1359 (1,04 %), 1371 (0,1 %)

Valor calculado de peso molecular del complejo de cobre (complejo binuclear): 1362,81

#### <Ejemplo 17>

10 De acuerdo con la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto porque se usaron 71,7 mg del complejo de (S)-N-(3,5-difluorosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 13 de complejo de cobre asimétrico en lugar de 69,7 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol y cobre en el Ejemplo 1, se obtuvo una solución que contenía 3-  
15 acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.  
Rendimiento: 28,8 %, proporción de la forma *cis*: 88,0 %, pureza óptica de la forma *cis*: 93,0 %e.e.

<Ejemplo de Producción 14 de compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo>

20 En un matraz de fondo de 50 ml se añadieron 0,8005 g de (S)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol, 0,2944 g de 5-(metoxicarbonil)salicilaldehído y 4,0 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener 0,9754 g de un sólido de color amarillo de (S)-N-[5-(metoxicarbonil)salicilideno]-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol.

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 14,29 (1H, s a), 7,93 a 7,87 (2H, m), 7,76 (1H, d), 7,40 (2H, d), 7,31 a 7,14 (4H, m), 6,88 (1H, d), 3,87 (1H, d), 3,86 (3H, s), 2,72 (1H, s), 2,23 (1H, m), 1,32 (18H, s), 1,20 (18H, s), 0,98 (3H, d), 0,87 (3H, d)  
30 RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, patrón de TMS) δ (ppm): 168,39, 167,17, 166,22, 150,97, 150,93, 144,89, 143,81, 134,92, 134,66, 121,46, 121,39, 121,22, 120,13, 120,21, 118,89, 118,68, 118,12, 82,70, 82,12, 52,57, 35,69, 35,58, 32,25, 32,12, 29,68, 23,39, 19,13

<Ejemplo de Producción 14 de complejo de cobre asimétrico>

35 En un matraz de cuatro bocas y 100 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 0,9320 g de (S)-N-[5-(metoxicarbonil)salicilideno]-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol, 0,2698 g de un monohidrato de acetato de cobre (II) y 54,0 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de haber enfriado la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de una solución acuosa al 5 % en peso de bicarbonato sódico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La  
40 mezcla resultante se lavó con 16,2 ml de agua y después se secó con sulfato sódico anhidro. Después de haber retirado sulfato sódico por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 1,5 ml de tolueno a 80 °C y se añadieron gota a gota 7,0 ml de n-heptano a la solución resultante. La mezcla resultante se enfrió a 20 °C y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal recogido se lavó con una solución mixta de 0,5 ml de tolueno y 2,0 ml de n-heptano y se concentró a presión reducida para obtener 0,8862 g de un cristal de color verde intenso de un complejo de (S)-N-[5-(metoxicarbonil)salicilideno]-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre.  
45 Espectro de EN (FD-EM m/z: 1407 (100,0 %), 1405 (72,0 %), 1408 (62,1 %), 1406 (60,9 %), 1409 (55,8 %), 1410 (41,8 %), 1411 (25,4 %), 1412 (12,3 %), 1413 (2,8 %)

Valor calculado de peso molecular del complejo de cobre (complejo binuclear): 1406,93

50 <Ejemplo 18>

De acuerdo con la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto porque se usaron 69,8 mg del complejo de (S)-N-[5-(metoxicarbonil)salicilideno]-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre obtenido en el Ejemplo  
55 de Producción 14 de complejo de cobre asimétrico en lugar de 69,7 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-propanol y cobre en el Ejemplo 1, se obtuvo una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.  
Rendimiento: 20,1 %, proporción de la forma *cis*: 80,8 %, pureza óptica de la forma *cis*: 83,8 %e.e.

60 <Ejemplo 19>

En un tubo Schlenk de 50 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 74,8 mg del complejo de (2S,3S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-pentanol y cobre obtenido en el Ejemplo de  
65 Producción 6 de complejo de cobre asimétrico, 3,9 mg de metóxido de litio, 3,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno, 11,2 ml de acetato de etilo y 11,8 µl de fenilhidrazina. La mezcla resultante se ajustó a 10 °C y se añadió gota a gota una solución obtenida mezclando 1,14 g de diazoacetato de etilo y 1,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno durante 4,6

horas. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 30 minutos para obtener una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

Rendimiento: 67,3 %, proporción de la forma cis = 94,8 %, pureza óptica de la forma cis: 98,5 % e.e.

#### 5 <Ejemplo 20>

En un tubo Schlenk de 50 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 72,8 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 2 de complejo de cobre asimétrico, 3,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno, 11,2 ml de acetato de etilo y 11,8 µl de fenilhidrazina. Después de ajustar la mezcla resultante a 10 °C, se añadió gota a gota una solución obtenida mezclando 1,14 g de diazoacetato de etilo y 1,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno durante 4,6 horas. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 30 minutos para obtener una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

Rendimiento: 71,3 %, proporción de la forma cis: 94,7 %, pureza óptica de la forma cis: 98,8 % e.e.

#### 15 <Ejemplo 21>

En un tubo Schlenk de 50 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 72,8 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 2 de complejo de cobre asimétrico, 8,0 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno y 11,8 µl de fenilhidrazina. Después de ajustar la mezcla resultante a 10 °C, se añadió gota a gota una solución obtenida mezclando 1,14 g de diazoacetato de etilo y 1,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno durante 4,6 horas. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 30 minutos para obtener una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

Rendimiento: 80,3 %, proporción de la forma cis: 90,2 %, pureza óptica de la forma cis: 97,2 % e.e.

#### 25 <Ejemplo 22>

En un tubo Schlenk de 25 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 72,8 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 2 de complejo de cobre asimétrico, 4,0 mg de metóxido de litio, 3,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno y 11,8 µl de fenilhidrazina. Después de ajustar la mezcla resultante a 10 °C, se añadió gota a gota una solución obtenida mezclando 1,14 g de diazoacetato de etilo y 1,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno durante 4,6 horas. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 30 minutos para obtener una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

Rendimiento: 72,5 %, proporción de la forma cis: 90,4 %, pureza óptica de la forma cis: 97,2 % e.e.

#### 35 <Ejemplo 23>

En un tubo Schlenk de 25 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 72,8 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 2 de complejo de cobre asimétrico, 15,1 mg de trietoxiborano, 3,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno y 11,8 µl de fenilhidrazina. Después de ajustar la mezcla resultante a 10 °C, se añadió gota a gota una solución obtenida mezclando 1,14 g de diazoacetato de etilo y 1,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno durante 4,6 horas. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 30 minutos para obtener una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

Rendimiento: 71,1 %, proporción de la forma cis: 90,5 %, pureza óptica de la forma cis: 97,5 % e.e.

#### 50 <Ejemplo 24>

En un tubo Schlenk de 50 ml sustituido con nitrógeno se añadieron 94,5 mg del complejo de (S)-N-(5-nitrosalicilideno)-2-amino-1,1-di(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-metil-1-butanol y cobre obtenido en el Ejemplo de Producción 2 de complejo de cobre asimétrico, 20,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno y 15,3 µl de fenilhidrazina. Después de ajustar la mezcla resultante a 10 °C, se añadió gota a gota una solución obtenida mezclando 2,97 g de diazoacetato de etilo y 4,8 ml de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno durante 12,6 horas. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 30 minutos para obtener una solución que contenía 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo ópticamente activo.

Rendimiento: 89,7 %, proporción de la forma cis: 93,5 %, pureza óptica de la forma cis: 98,1 % e.e.

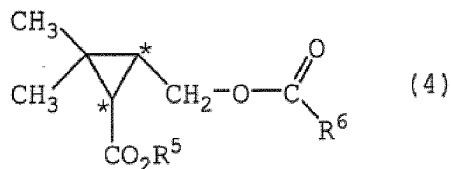
#### 60 Aplicabilidad industrial

Puesto que de acuerdo con la presente invención, puede producirse un compuesto de éster del ácido ciclopropanocarboxílico ópticamente activo a una buena proporción de la forma cis y una buena pureza óptica, esto es ventajoso industrialmente.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir un compuesto de éster del ácido ciclopropanocarboxílico ópticamente activo representado por la fórmula (4):

5



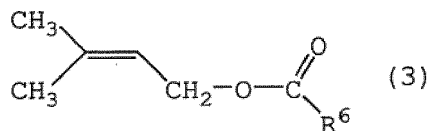
(en la que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y \* representan cada uno el mismo significado que se define más adelante), que comprende hacer reaccionar un éster del ácido diazoacético representado por la fórmula (2):

10



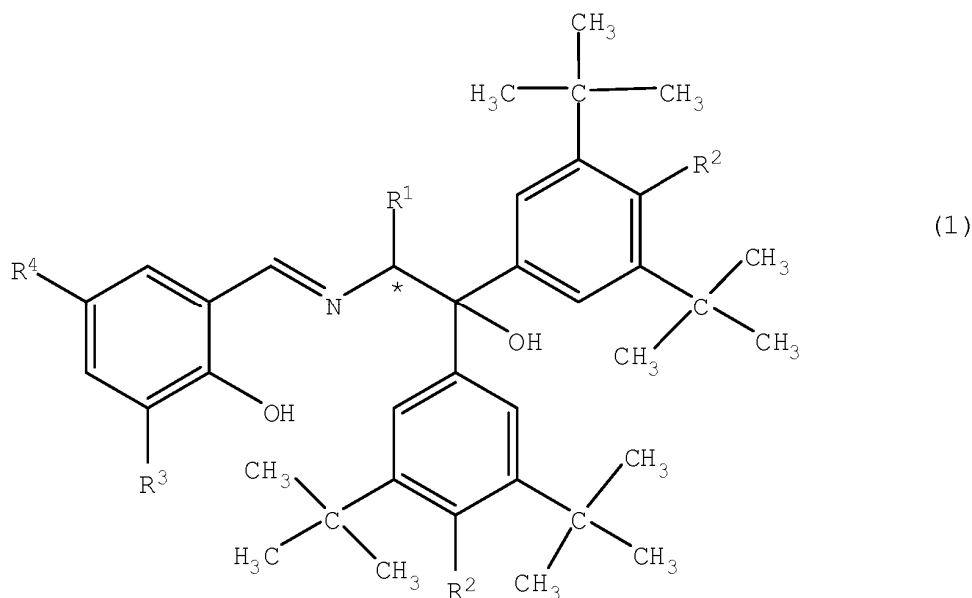
(en la que R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 15 átomos de carbono o un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono) con un compuesto representado por la fórmula (3):

15



(en la que R<sup>6</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 20 átomos de carbono), en presencia de un complejo de cobre asimétrico obtenible haciendo reaccionar un compuesto de cobre y un compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo representado por la fórmula (1):

20

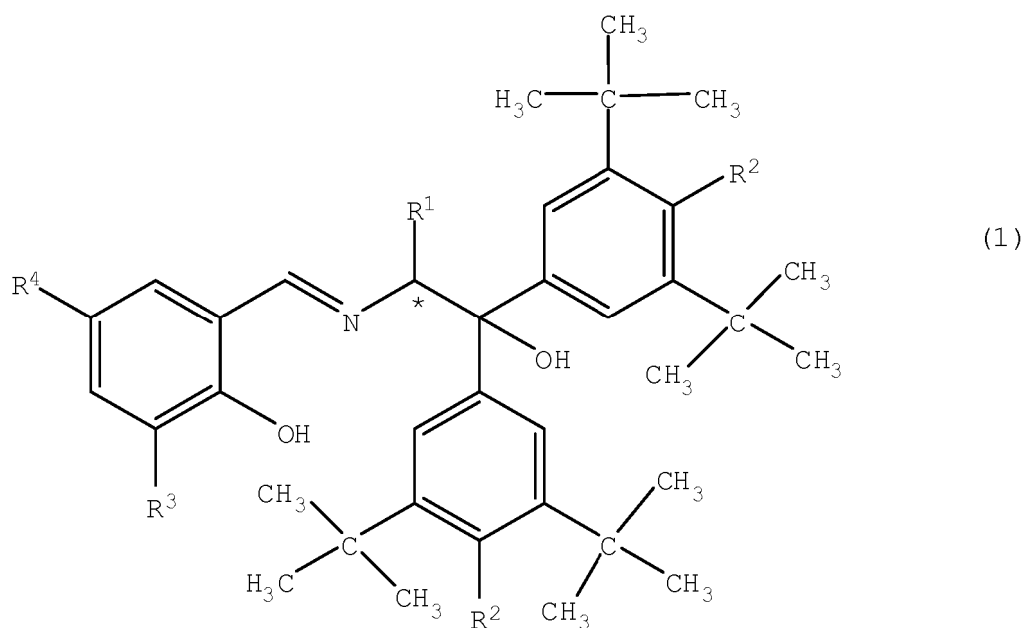


25 (en la que (a) R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro o halógeno y R<sup>4</sup> representa un grupo nitro o (b) R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> representa un grupo nitro y R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno y \* representa un centro asimétrico).

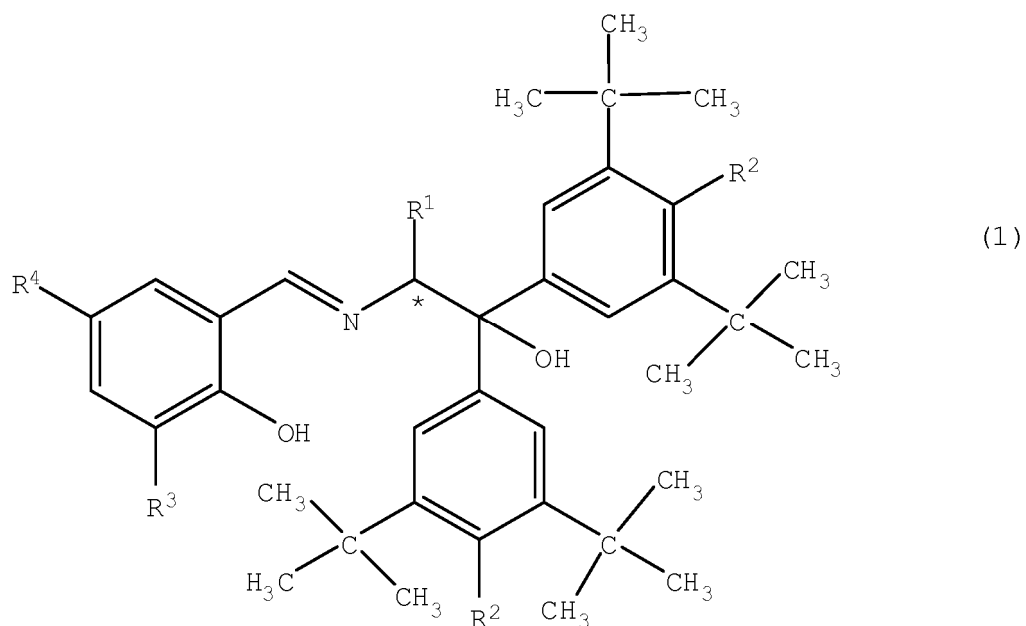
30

2. El proceso de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de cobre es un compuesto de cobre divalente.

3. El proceso de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de cobre es acetato de cobre.
- 5 4. El proceso de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno.
5. El proceso de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^5$  es un grupo etilo y  $R^6$  es un grupo metilo.
- 10 6. El proceso de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción del éster del ácido diazoacético representado por la fórmula (2) con el compuesto representado por la fórmula (3) se realiza en presencia de un ácido de Lewis.
- 15 7. El proceso de producción de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el ácido de Lewis es un alcóxido de metal que tiene una acidez de Lewis.
8. El proceso de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción del éster del ácido diazoacético representado por la fórmula (2) con el compuesto representado por la fórmula (3) se realiza en presencia de un compuesto de litio.
- 20 9. El proceso de producción de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el compuesto de litio es un alcóxido de litio que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.
- 25 10. Un compuesto de cobre asimétrico obtenible haciendo reaccionar un compuesto de cobre y un compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo representado por la fórmula (1):



- 30 (en la que (a)  $R^1$  representa un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 20 átomos de carbono,  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono,  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro o halógeno y  $R^4$  representa un grupo nitro o (b)  $R^1$  representa un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono,  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno,  $R^3$  representa un grupo nitro y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno y \* representa un centro asimétrico).
- 35 11. Un compuesto de salicilidenoaminoalcohol ópticamente activo representado por la fórmula (1):



5 (en la que (a)  $R^1$  representa un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 20 átomos de carbono,  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono,  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro o halógeno y  $R^4$  representa un grupo nitro o (b)  $R^1$  representa un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono,  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno,  $R^3$  representa un grupo nitro y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno y \* representa un centro asimétrico).