

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 203**

51 Int. Cl.:

C07D 255/02 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2011 E 17151457 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 3176155**

54 Título: **1,2-bis-(4,7-dimetil-1,4,7-triazaciclono-1-il)-etano y producto intermedio para la síntesis del mismo**

30 Prioridad:

06.07.2010 WO PCT/CN2010/001008
06.07.2010 WO PCT/CN2010/001007

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

02.06.2020

73 Titular/es:

CATEXEL LIMITED (100.0%)
TMF Corporate Administration Services Limited
5th Floor 6 St. Andrew Street
London EC4A 3AE, GB

72 Inventor/es:

HAGE, RONALD y
RUSSELL, STEPHEN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 764 203 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

1,2-bis-(4,7-dimetil-1,4,7-triazaciclonon-1-il)-etano y producto intermedio para la síntesis del mismo

5 **Campo**

La presente invención se refiere a la síntesis de un producto intermedio útil para la síntesis de 1,2-bis(1,4,7-triazaciclonon-1-il)-etano (Me₄-DTNE); y la síntesis de ligandos macrocíclicos binucleantes que se pueden usar para formar complejos que son útiles como catalizadores de blanqueo y/o de oxidación.

10

Antecedentes

Los complejos de manganeso que contienen los ligandos Me₃-TACN (1,4,7-trimetil-1,4,7-triazaciclononano) y Me₄-DTNE (1,2-bis-(4,7-dimetil-1,4,7-triazaciclonon-1-il)-etano) son de interés para el blanqueo de diferentes sustratos celulósicos y de otro tipo.

15

Se han desvelado diferentes métodos para sintetizar 1,4-ditosil-1,4,7-triazaciclononano (Ts₂-TACN) a partir de 1,4,7-tritosil-1,4,7-triazaciclononano (Ts₃-TACN), tal como se describe a continuación.

20

El Ts₃-TACN se sometió a tratamiento con una mezcla de ácido brómico y ácido acético durante 20 h 100 °C y, posteriormente, se calentó hasta reflujo durante 30 h para producir 1,4,7-triazaciclononano completamente destosilado (H₃-TACN) como sal de HBr, es decir, H₃-TACN.HBr; la reacción posterior con 2 equivalentes de cloruro de tosilo proporcionó Ts₂-TACN con un rendimiento del 60 %, tal como se desvela en *Inorg. Chem.*, 1985, 24, 1230.

25

El Ts₃-TACN se sometió a tratamiento con una mezcla de ácido brómico, ácido acético y fenol durante 36 h 90 °C, para proporcionar Ts-TACN monotosilado. La reacción adicional con 1 equivalente de cloruro de tosilo proporcionó Ts₂-TACN con un rendimiento superior al uso del método 1, del 76 %, tal como se desvela en *Inorg. Chem.*, 1990, 29, 4143.

30

El Ts₃-TACN se calentó con una mezcla de ácido bromhídrico y ácido acético a reflujo durante 3 h para producir una mezcla de Ts-TACN.HBr (68 %) y Ts₂-TACN.HBr (30 %), tal como se desvela en *Synthetic Communications*, 2001, 31(20), 3141.

35

El aislamiento de la sal de Ts₂-TACN protonada con bromuro como contraión se ha descrito en *Synthetic Communications* 31(20), 3141-3144, 2001; y en el documento US 2005/112066 A1.

40

La reacción de Ts₂-TACN con 2 equivalentes de ditosil-etilenglicol en DMF para producir 1,2-bis(4,7-ditosil-1,4,7-triazaciclonon-1-il)-etano (Ts₄-DTNE) también se desvela en *Inorg. Chem.* 1985, 24, 1230; *Inorg. Chem.* 1996, 35, 1974-1979; *Inorg. Chem.* 1998, 37(5), 3705-3713; *Inorg. Chem.* 2005, 44 (2), 401-409; y *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1994, 457-464.

El Ts₄-DTNE también se obtuvo usando O,O',N,N'-tetratosil-N,N'-bis(2-hidroxietil)etilendiamina y etilendiamina (*Synthesis* 2001,2381-2383; *Inorg. Chem.* 2007, 46(1), 238-250; *Green Chem.* 2007, 9, 996-1007).

45

La síntesis de 1,2-bis(1,4,7-triazaciclonon-1-il)-etano (DTNE) a partir de metino-1,4,7-triazaciclononano y dibromoetano o diyodoetano se ha desvelado en *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 886; *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 13104-13120; *Inorg. Chem.* 1993, 32, 4300-4305; *Inorg. Chem.* 1997, 36, 3125-3132; *Chem. Lett.* 2000, 416-417; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, 3034-3040.

50

La síntesis de Me₄-DTNE a partir de DTNE usando formaldehído y ácido fórmico se puede encontrar en *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 13104-13120; *Inorg. Chem.* 1993, 32(20), 4300-4305; *Chem. Lett.*, 2000, 416-7.

Mediante el uso de los métodos conocidos, el ligando triazaciclononano binucleante se puede obtener con un rendimiento razonable. Sin embargo, como el nivel de pureza es insuficiente para obtener el complejo dinuclear de manganeso ([Mn^{IV}Mn^{III}(μ-O)₂(μ-OAc)(Me₄-DTNE)]²⁺) con alto rendimiento, se necesita una etapa de purificación adicional, tal como la destilación al vacío. Aunque esto proporciona entonces un material de alta pureza, la pérdida de rendimiento es bastante sustancial. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de poder sintetizar complejos de manganeso usando Me₄-DTNE, que se ha obtenido en un procedimiento sintético más sencillo, preferentemente sin necesidad de destilar Me₄-DTNE antes de la formación de complejos.

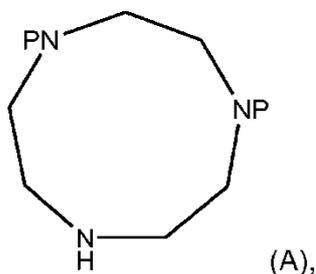
60

Sumario

La destosilación parcial de Ts₃-TACN en un proceso de un solo recipiente conduce a la formación de Ts₂-TACN como su sal protonada. Esta es una mejora sobre el proceso de dos etapas de destosilación completa de Ts₃-TACN seguida de ditosilación del aducto de TACN. Además, se puede usar menos cloruro de tosilo para elaborar Ts₂-TACN y se obtienen menos residuos de tosilo, en comparación con la ruta anterior.

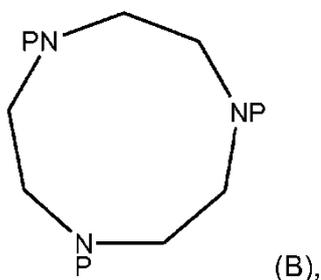
65

En el presente documento, se describe un método de producción de un compuesto de Fórmula (A):



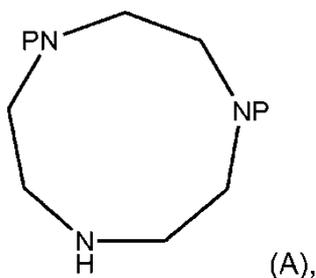
5
comprendiendo el método la siguiente etapa:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (B):



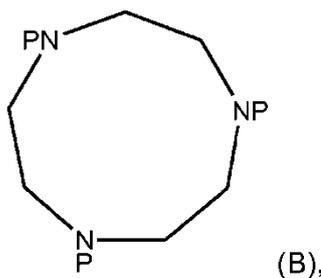
10
15
en un medio ácido que comprende ácido sulfúrico, estando la relación molar de B respecto a ácido sulfúrico en el intervalo de 1:0,1 a 1:10, preferentemente 1:0,5 a 1:10, más preferentemente de 1:0,5 a 1:5, incluso más preferentemente de 1:1 a 1:4, en donde P es un grupo arilsulfonato protector y el compuesto de Fórmula (A) se aísla como una sal protonada en forma amorfa o cristalina.

En el presente documento, también se describe un método de producción de un compuesto de Fórmula (A):



20
comprendiendo el método la siguiente etapa:

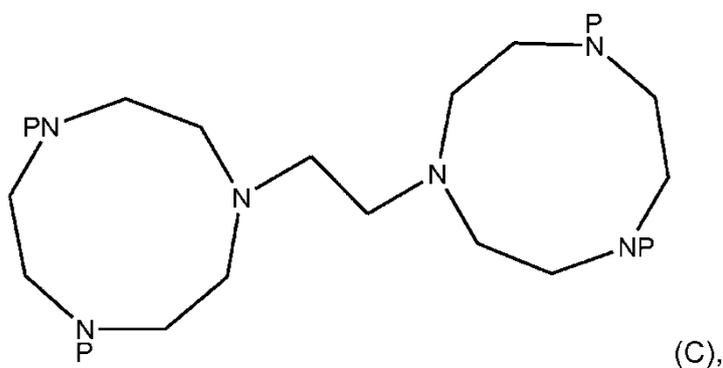
(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (B):



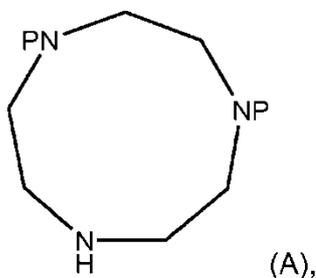
25
en un medio ácido, en donde P es un grupo arilsulfonato protector, en donde el medio ácido se somete a tratamiento cuando la conversión de B en A es de al menos el 50 % en moles del compuesto (A) de producción.

Tal como se desvela en los antecedentes de la invención, el Ts₂-TACN se puede usar para formar Ts₄-DTNE, que se puede destosilar, y aminas secundarias del producto metilado de una manera similar descrita en el documento US 5.284.944 para Ts₃-TACN. De manera similar, se aplica lo mismo a los arilsulfonatos como una clase de grupos protectores. Tales reacciones se refieren a aspectos de la invención.

- 5 La reacción de 1,4-di(arilsulfonato)-1,4,7-triazacionano ((ArSO₂)₂-TACN) con dihaloetano en un disolvente, opcionalmente, en presencia de agua, y una base produce 1,2-bis-(4,7-diarilsulfonato-1,4,7-triazacionon-1-il)-etano con alto rendimiento. La retirada de los grupos arilsulfonato protectores y, a continuación, la reacción adicional con formaldehído y ácido fórmico en una reacción en un solo recipiente produce Me₄-DTNE. De manera sorprendente,
- 10 cuando se emplea acetonitrilo/agua como disolvente en la etapa para formar Ts₄-DTNE, el nivel de pureza de Me₄-DTNE es lo suficientemente alto como para permitir que la formación de complejos forme el complejo de manganeso, ([Mn^{IV}Mn^{III}(μ-O)₂(μ-OAc)(Me₄-DTNE)]²⁺), sin la necesidad de destilar el ligando Me₄-DTNE antes de la etapa de formación de complejos.
- 15 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un método de producción de un compuesto de Fórmula (C), comprendiendo el método la siguiente etapa:



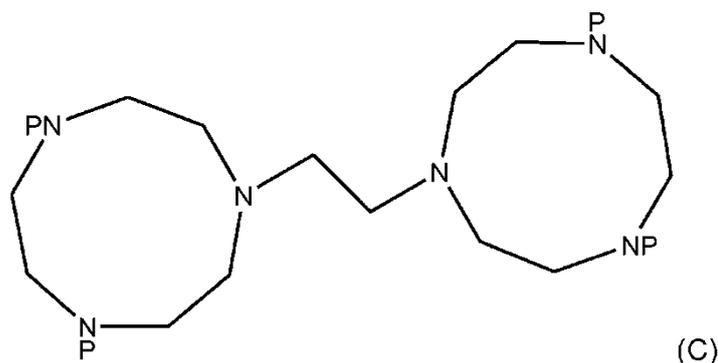
- 20 (a) hacer reaccionar, en acetonitrilo como disolvente, un compuesto de Fórmula (A):



- 25 con un elemento de puente de la forma ZCH₂CH₂Z, en donde P es un grupo arilsulfonato protector y Z es un halógeno seleccionado de: Cl; Br; y I.

- 30 En química, la síntesis/reacción en un solo recipiente es una estrategia para mejorar la eficacia de una reacción química mediante la que un reactivo se somete a reacciones químicas sucesivas en un solo reactor. Esto es muy deseado por parte de los químicos porque evitar un largo proceso de separación y purificación del compuesto químico intermedio ahorraría tiempo y recursos, al tiempo que aumentaría el rendimiento químico.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un método de un solo recipiente para la preparación de Me₄-DTNE, comprendiendo el método desproteger un compuesto de Fórmula (C):



con un medio ácido y para formar DTNE y, posteriormente, añadir formaldehído y ácido fórmico al medio de reacción, en donde P es un arilsulfonato.

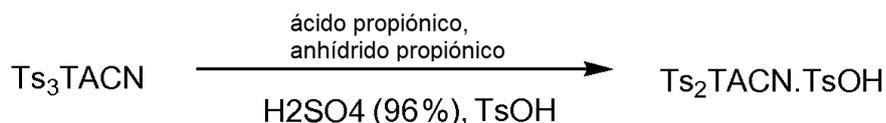
5

Descripción detallada

El material 1,4,7-tri(arilsulfonato)-1,4,7-triazaciclono-nano ((ArSO₂)₃-TACN) se puede hacer reaccionar en ácido para producir el material de partida para el primer aspecto de la invención ((ArSO₂)₂-TACN).

10

Un esquema sintético preferido para la obtención de un (ArSO₂)₂-TACN (Ts₂-TACN) se representa a continuación.



15 El intervalo de temperatura preferido para la monodesarilsulfonación del triarilsulfonato es de 100 a 160 °C, con el más preferido de 130 y 150 °C.

El tiempo preferido para el método es de 1 h a 24 h, el tiempo más preferido de 2 a 6 h.

20 Preferentemente, el método se lleva a cabo como una reacción en un solo recipiente.

El ácido preferido para la monodesarilsulfonación del triarilsulfonato es el ácido sulfúrico. Otros ácidos, tales como el ácido metanosulfónico y las resinas de ácido sulfónico, pueden funcionar para proporcionar la monodestilación. Preferentemente, el medio ácido no contiene haluros de hidrógeno y, a este respecto, el medio ácido tiene preferentemente menos del 1 % en moles de haluros de hidrógeno con respecto a B. De manera sorprendente, se ha hallado que el uso de tales medios ácidos proporciona ventajas en relación con el uso de haluros de hidrógeno. En particular, aunque se ha indicado que el uso de una mezcla de ácido acético y ácido bromhídrico proporciona una mezcla de TACN monotosilado y ditosilado (predominantemente monotosilado) a partir de Ts₃-TACN (*Synthetic Communications*, 2001, 31(20), 3141), el método anterior, de manera ventajosa y sorprendente, permite la provisión de una proporción significativamente mayor del producto ditosilado (monodestilado) deseado.

30

De manera adicional, se presentan preferentemente anhídridos auxiliares, tales como anhídrido de ácido acético o anhídrido de ácido propiónico, cuando está presente un exceso de agua en la mezcla de reacción. La cantidad de anhídrido de ácido requerida para facilitar la reacción depende de la cantidad de agua inicialmente presente en la reacción.

35

Un compuesto de Fórmula (A), tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, se puede producir mediante la reacción de un compuesto de Fórmula (B) en un medio ácido que comprende un anhídrido de ácido. El medio ácido puede ser tal como se describe en el presente documento y el compuesto de Fórmula (A) se aísla de manera típica como una sal protonada, tal como una sal de ácido arilsulfónico (por ejemplo, la sal de ácido toluenosulfónico o de ácido bencenosulfónico), por ejemplo, en forma amorfa o cristalina.

40

El anhídrido de ácido sirve para mantener la relación molar de (ArSO₂)₃-TACN:agua a un nivel que ayuda a la relación molar ideal para la reacción, en concreto, de 1:1.

45

La cantidad óptima de anhídrido de ácido a añadir a la mezcla de reacción depende de la cantidad de (ArSO₂)₃-TACN y la cantidad de agua en el sistema (procedente del agua presente en (ArSO₂)₃-TACN y ácido sulfúrico añadidos). Si la cantidad molar de agua presente en (ArSO₂)₃-TACN y ácido sulfúrico es mucho mayor que la cantidad molar de (ArSO₂)₃-TACN, la reacción puede volverse menos eficaz, es decir, se formará más

mono(arilsulfonato)TACN o H₃-TACN. Cabe señalar que un mol de anhídrido de ácido reaccionará con un mol de agua para formar dos moles de ácido.

Por lo tanto, existe la siguiente relación (todo en base molar):

5 H₂O (Ts₃-TACN) + H₂O (ácido sulfúrico) - anhídrido de ácido = cantidad de agua disponible para reaccionar con Ts₃-TACN.

Por lo tanto:

10 H₂O (Ts₃-TACN) + H₂O (ácido sulfúrico) - Ts₃-TACN = anhídrido de ácido,

que es igual a:

[H₂O(Ts₃-TACN) + H₂O (ácido sulfúrico) - Ts₃-TACN] : anhídrido de ácido = 1.

15 Si se permiten variables en las condiciones de proceso, esta relación debe variar entre 0,1 y 10, más preferentemente entre 0,3 y 5 y lo más preferentemente entre 0,8 y 2.

20 Se prefiere que se use un grupo tosilo como grupo protector para las aminas secundarias del resto TACN. El grupo tosilo (abreviado Ts o Tos) es CH₃C₆H₄SO₂. Este grupo se deriva normalmente del compuesto cloruro de 4-tolueno sulfonilo, CH₃C₆H₄SO₂Cl, que forma ésteres y amidas de ácido toluenosulfónico. La orientación de para ilustrada (p-toluenosulfonilo) es la más común y, por convención, tosilo se refiere al grupo p-toluenosulfonilo. El tosilo se refiere al anión de ácido p-toluenosulfónico (CH₃C₆H₄SO₃⁻). Aunque el grupo tosilo es el grupo protector preferido, otros grupos arilsulfonilo (ArSO₂) funcionarán para proporcionar las ventajas de la presente invención. Preferentemente, el arilsulfonilo empleado es un benzenosulfonato. La persona experta entenderá que, en los casos en los que los compuestos de Fórmula (A) se preparan a partir de los compuestos de Fórmula (B) y se aíslan como una sal protonada, la sal protonada de manera típica será del mismo ácido arilsulfónico (por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico) del que el grupo protector P en los compuestos de Fórmulas (A) y (B) es el aril sulfonato.

30 En comparación con los procedimientos conocidos para elaborar Ts₂-TACN, tal como se representa en los antecedentes de la invención, se necesitará una etapa menos para obtener este material con un alto rendimiento y pureza. Además, se necesitan menos materiales de partida de cloruro de tosilo (arilsulfonato) para formar (ArSO₂)₂-TACN (3 en lugar de 5 equivalentes molares) y, como consecuencia, también se generarán menos residuos de tosilo (arilsulfonato).

35 El (ArSO₂)₂-TACN se puede obtener y aislar como una sal protonada (HX) en la que HX se selecciona de: ácido toluenosulfónico; ácido benzenosulfónico; ácido sulfúrico; ácido acético; ácido fórmico; y ácido propiónico, lo más preferentemente de ácido toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico y ácido sulfúrico. Un experto en la materia apreciará que algunos ácidos soportarán más de un (ArSO₂)₂-TACN protonado, por ejemplo, ácido sulfúrico. Como alternativa, el ácido sulfúrico puede soportar un (ArSO₂)₂-TACN protonado, tal como el contraión HSO₄⁻. La sal protonada del (ArSO₂)₂-TACN, en particular, puede ser Ts₂-TACN.TsOH (en donde TsOH es ácido toluenosulfónico) o la sal de ácido benzenosulfónico de 1,4-di(benzenosulfonato)-1,4,7-triazacilononano.

45 A partir de la divulgación, resultará evidente que las condiciones y algunos reactivos pueden variar para proporcionar el (ArSO₂)₂-TACN deseado. Con esto en mente, un experto en la materia puede controlar el avance de la reacción, por ejemplo, mediante cromatografía en capa fina, y determinar el grado en que se forma (ArSO₂)₂-TACN. Cuando la conversión de B ((ArSO₂)₃-TACN) en A ((ArSO₂)₂-TACN) es de al menos el 50 % en moles de compuesto (A) de producción, se somete a tratamiento la reacción. Preferentemente, la reacción se somete a tratamiento cuando la conversión de B en A es de al menos el 50 % en moles de compuesto (A) de producción.

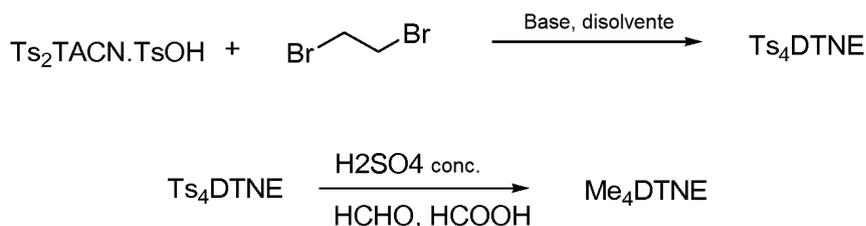
50 La expresión "se somete a tratamiento" es conocida en la técnica. En química, el tratamiento se refiere a la serie de manipulaciones necesarias para aislar y purificar el/los producto/s de una reacción química. De manera típica, estas manipulaciones incluyen:

- inactivar una reacción para desactivar cualquier reactivo sin reaccionar
- cambiar el pH para prevenir una reacción adicional
- 55 • enfriar la mezcla de reacción o añadir un antidisolvente para inducir la precipitación y recoger o retirar los sólidos mediante filtración, decantación o centrifugación
- retirar los disolventes mediante evaporación
- separar la mezcla de reacción en capas orgánicas y acuosas mediante extracción de líquido-líquido
- purificar mediante cromatografía, destilación o recristalización.

60

El primer aspecto de la invención proporciona un método para la obtención de Me₄-DTNE.

Un esquema sintético preferido para la obtención Me₄-DTNE se representa a continuación.



El $(\text{ArSO}_2)_2\text{-TACN}$ (por ejemplo, $\text{Ts}_2\text{-TACN}$) usado en la invención se puede preparar de acuerdo con el método descrito anteriormente y/o puede ser una sal protonada, por ejemplo, $\text{Ts}_2\text{-TACN} \cdot \text{TsOH}$. El análisis de la invención del presente documento se centra principalmente en realizaciones de la presente invención para la obtención de $\text{Me}_4\text{-DTNE}$ usando $\text{Ts}_2\text{-TACN} \cdot \text{TsOH}$. Sin embargo, la invención no se limita a estas realizaciones, dado que la persona experta conoce otras formas de elaborar $(\text{ArSO}_2)_2\text{-TACN}$ y las sales protonadas del mismo, incluyendo $\text{Ts}_2\text{-TACN}$ y las sales protonadas del mismo, por ejemplo, de acuerdo con los documentos a los que se hace referencia en la sección Antecedentes.

El $(\text{ArSO}_2)_2\text{-TACN}$ reacciona con 1,2-dihaloetano en un disolvente y una base, en donde el nivel de agua en el disolvente está entre el 0 y el 90 %. El 1,2-dihaloetano se selecciona preferentemente de 1,2-dibromoetano, 1,2-diiodoetano y 1,2-dicloroetano, siendo el 1,2-dibromoetano el más preferido. Se pueden emplear diferentes disolventes, tales como acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), xileno, tolueno, dioxano, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol, 1-propanol y 2-propanol. El disolvente puede contener agua adicional. El contenido de agua del disolvente puede estar entre el 0 y el 90 %.

La base usada para el acoplamiento de $(\text{ArSO}_2)_2\text{-TACN}$ con dihaloetano no debe ser demasiado fuerte; la base usada para la reacción de acoplamiento es preferentemente carbonato de sodio.

Se prefiere que se use un grupo tosilo como grupo protector para las aminas secundarias del resto TACN.

Los disolventes preferidos son acetonitrilo, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol y dimetilformamida (DMF). Estos disolventes se usan preferentemente con agua adicional, preferentemente entre el 10 y el 90 %. Lo más preferentemente, se usa acetonitrilo/ H_2O , ya que el 1,2-bis(4,7-arilsulfonato-1,4,7-triazaciclonon-1-il)-etano obtenido es de mayor pureza que el uso de otros disolventes. Esto permite la formación del ligando $\text{Me}_4\text{-DTNE}$ de mayor pureza y, por lo tanto, el ligando no necesita ser destilado antes de su uso en la etapa de formación de complejos con manganeso.

Los grupos protectores de 1,2-bis(4,7-arilsulfonato-1,4,7-triazaciclonon-1-il)-etano se retiran mediante tratamiento con un ácido para producir DTNE. El ácido preferido usado para la desprotección es el ácido sulfúrico concentrado. Después de la desprotección, la solución que contiene el ligando desprotegido se neutraliza hasta un pH de 5 a 9, preferentemente de un pH 6 a 8.

El DTNE se metila preferentemente mediante la reacción con formaldehído y la posterior reducción. En este sentido, la reacción con formaldehído y ácido fórmico (metilación de Eschweiler-Clarke) son los reactivos preferidos para efectuar la metilación. Esta etapa de aminación reductora no producirá sales de amonio cuaternario, sino que, en cambio, se detendrá en la fase de amina terciaria. Por la razón mencionada anteriormente, se prefiere la metilación de Eschweiler-Clarke con respecto a otros procedimientos de metilación.

Aunque se prefiere la etapa de metilación de Eschweiler-Clarke, se pueden usar otras reacciones de metilación. La metilación de aminas secundarias se conoce bien en la técnica. Algunos ejemplos de referencias son Ber. 1905, 38, 880; J. Am. Chem. Soc., 1933, 55, 4571; J. Org. Chem. 1972, 37(10), 1673-1674; J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1994, (1), 1-2; Synth. Commun., 2002, 32(3), 457-465; Synth. Commun., 1989, 19(20), 3561-3571; Synth. Commun., 2006, 36(23), 3609-3615; el documento EP0553954A2; el documento US5105013; J. of the Indian Chemical Society 1967, 44(5), 430-435; J. of the Indian Chemical Society 1970, 8(8), 725-727.

La metilación reductora, en general, que aplica formaldehído y un agente reductor, como el cianoborohidruro, ácido fórmico, hidrógeno molecular y un catalizador (níquel, paladio sobre carbón, etc.), se puede emplear. Asimismo, la metilación directa con metil-X (X = Cl, Br, I).

Las conversiones catalíticas para la preparación de aminas terciarias a partir de aminas secundarias y primarias usando gas de hidrógeno y formaldehído se pueden encontrar, por ejemplo, en el documento US 4.757.144.

Una vez completada la reacción de metilación, que aumenta el pH hasta preferentemente más de 12, más preferentemente más de 13, el ligando $\text{Me}_4\text{-DTNE}$ se puede extraer usando un hidrocarburo C5-C8 como disolvente. El C5-C8 se selecciona preferentemente de pentano, hexano, heptano, octano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, tolueno, xileno y combinaciones de los mismos. Los disolventes más preferidos son hexano o heptano. Cuando no se usa acetonitrilo para sintetizar 1,2-bis-(4,7-arilsulfonato-1,4,7-triazaciclonon-1-il)-

etano, el ligando obtenido se destila mejor al vacío antes de formar complejos adicionales con sales de manganeso. Como alternativa, el ligando se puede purificar mediante su precipitación como sal de HCl, tras lo que se obtuvo el ligando Me₄-DTNE libre mediante la adición de una solución concentrada de NaOH, tal como se ejemplifica en J.Am.Chem.Soc. 1998, 120, 13104-13120.

Los siguientes ejemplos (Ejemplos 1, 2, 3a, 3b, 4a, 4b y 11) ilustran la invención de manera más completa, en la que las cantidades y las relaciones que se dan en el presente documento se aplican al comienzo del método y cambiarán durante la reacción; y el Ts₂-TACN-TsOH usado en los Ejemplos 2, 3a y 3b, 5a-5c y 7-10 se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1. Los Ejemplos 5a, 5b, 5c, 6a, 6b, 6c, 7, 8, 9, 10, 11, 11.1 y 11.2 no son de la invención.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

1 Preparación de Ts₂-TACN-TsOH

El Ts₃-TACN se sintetizó tal como se desvela en el documento WO9400439. El Ts₃-TACN (128,3 g, el 96,6 % que contenía el 3,4 % de agua, 209,5 mmol de Ts₃-TACN, 242 mmol de H₂O) y el ácido propiónico (113 ml) se colocaron en un matraz de tres cuellos de 500 ml con termómetro y condensador. Al tiempo que se agitaba de manera magnética y se calentaba (baño a 160-170 °C), se disolvía la mayor parte del Ts₃-TACN. A continuación, se añadieron anhídrido propiónico (12 g, 92 mmol) y ácido sulfúrico (29,5 ml, 96 %, 530 mmol, que contenían 120 mmol de H₂O). (Precaución: al comienzo del período de adición de H₂SO₄, se produjo de manera violenta una reacción exotérmica). La agitación continuó (mezcla de reacción = 142-143 °C) hasta que la TLC mostró que la conversión se había completado (aproximadamente 3 horas). Después de un enfriamiento parcial, el contenido caliente (70 ~ 80 °C) del matraz se vertió en 1,5 l de agua de hielo, al tiempo que se agitaba a fondo. El producto se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche, a continuación, se filtró sobre una frita grande (φ10 cm) y se lavó con agua (6×300 ml) hasta un pH=7, el sólido de color blanco obtenido se secó al vacío a 60 °C con P₂O₅ hasta que el peso era constante (al menos 2 días). Rendimiento de Ts₂-TACN.TsOH: 93 g (74 %) con pureza: 91,5 %. El filtrado se neutralizó con NaOH acuoso hasta un pH 14, apareció el sólido de color blanco que resultó ser Ts₂-TACN, se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío hasta un peso constante. Se puede obtener otro producto del 4 % con una pureza del 90 %. El rendimiento total es de aproximadamente el 78 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,36 (s, [ArCH₃ (TsOH), 3H]), 2,44 (s, (ArCH₃ (N-Ts), 6H), 3,41 (s a, [N-CH₂, 4H]), 3,54 (s a, [N-CH₂, 4H]), 3,75 (s a, [N-CH₂, 4H]), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, [ArH, 2H]), 7,32 (d, J = 7,4 Hz, [ArH, 4H]), 7,66 (d, J = 7,4 Hz, [ArH, 4H]), 7,90 (d, J = 7,4 Hz, [ArH, 2H]). ESI-MS(ES+): m/z 438 (Ts₂-TACN + H)⁺

2 Preparación de Ts₄-DTNE usando acetonitrilo como disolvente aprótico

(Ts₄-DTNE = 1,2-bis(4,7-ditosil-1,4,7-triazaciclonon-1-il)-etano)

La mezcla de la sal de tosilato protonada de 1,4-ditosil-1,4,7-triazaciclononano (Ts₂-TACN.TsOH, 3,0 g, 5 mmol) y Na₂CO₃ (2,12 g, 20 mmol) en 20 ml de acetonitrilo se agitó a reflujo durante 5 min. A continuación, se añadió 1,2-dibromoetano (0,43 ml, 5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche (la TLC mostró la finalización de la reacción, CH₂Cl₂/metanol (97:3)). A continuación, se evaporó el disolvente y al residuo se añadieron 50 ml de agua y se filtró la mezcla resultante. El sólido se lavó con agua (4×50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto de 1,84 g (84 %) con una pureza del 84 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,42 (s, [ArCH₃, 12H]), 2,73 (s, [puenteado N-CH₂, 4H]), 2,93 (s, 8H), 3,19 (s, 8H), 3,46 (s, 8H), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 8H), 7,65 (d, J = 7,4 Hz, 8H). ESI-MS (ES+): m/z 901 (M + H)⁺

3a Preparación de Ts₄-DTNE en acetonitrilo/agua

La mezcla de Ts₂-TACN-TsOH (3,0 g, 5 mmol) en 25 ml de acetonitrilo y Na₂CO₃ (2,12 g, 20 mmol) en 10 ml de agua se agitó a 100 °C durante 5 min. A continuación, se añadió 1,2-dibromoetano (0,43 ml, 5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche (la TLC mostró la finalización de la reacción, CH₂Cl₂/metanol (97:3)). Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 50 ml de agua y se filtró. El sólido se lavó con agua (4×50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto de 1,6 g (72 %) con una pureza del 93,3 %.

3b Preparación de Ts₄-DTNE en acetonitrilo/agua (a mayor escala)

La mezcla de Ts₂-TACN-TsOH (60 g, 100 mmol) en 500 ml de acetonitrilo y Na₂CO₃ (42,5 g, 400 mmol) en 200 ml de agua se agitó a 100 °C durante 5 min. A continuación, se añadió 1,2-dibromoetano (8,75 ml, 100 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche (la TLC mostró la finalización de la reacción, CH₂Cl₂/metanol (97:3)). Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en aproximadamente 1.000 ml de agua y se filtró. El sólido se lavó con agua (4×1.000 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto de 33 g (74,6 %) con una pureza del 93,3 %.

4a Preparación de Me₄-DTNE usando Ts₄-DTNE preparado en acetonitrilo/H₂O

El Ts₄-DTNE (93,3 % de pureza) (25 g, 26 mmol) y el ácido sulfúrico al 96 % (59,2 ml, compuesto de 56,8 ml de H₂SO₄ concentrado (98 %) más 2,4 ml de agua) se agitaron a 110 °C (baño de aceite) en un matraz de 3 bocas de 1 l durante una noche. Los reactivos se enfriaron hasta 50 °C, a continuación, se añadió gota a gota agua (71 ml) y solución de NaOH (108 g de NaOH en 200 ml de agua) en un baño de hielo con agitación hasta un pH = 6~7, a continuación, se añadieron sucesivamente con agitación formaldehído (25,3 g (37 %)) y ácido fórmico (99 %) (28,7 g), la mezcla se agitó a 90-100 °C (baño de aceite a 110 °C) durante una noche, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente, el contenido se hizo fuertemente alcalino mediante la adición de NaOH (32 g en 60 ml de agua) hasta un pH 14, al tiempo que se mantenía la temperatura a 30 °C, la suspensión de color marrón se agitó de manera eficaz con hexano (200 ml) y, a continuación, se filtró sobre celite. Después de separar la fase, la torta del filtro se lavó con hexano (4×200 ml), que posteriormente se usó para extraer la capa acuosa, a continuación, la capa acuosa se extrajo con hexano (4×500 ml), la capa de hexano combinada se evaporó para obtener el producto bruto de 7,4 g (84 %) en forma de un aceite de color amarillo con una pureza del 85 %. Se obtuvieron resultados similares cuando se usó heptano como disolvente de extracción.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,3 (s, 12H, -CH₃), 2,6 (m, 28H, -N-CH₂). ESI-MS (ES⁺): m/z 341 (M + H)⁺.

4b Preparación de Me₄-DTNE usando Ts₄-DTNE preparado en acetonitrilo/H₂O

El Ts₄-DTNE obtenido en la Etapa 2 (93,3 % de pureza) (21,5 g, 22,4 mmol) y el ácido sulfúrico al 96 % (54,7 ml, compuesto de 52,5 ml de H₂SO₄ concentrado (98 %) más 2,2 ml de agua) se agitaron a 110 °C (baño de aceite) en un matraz de 3 bocas de 1 l durante una noche. Los reactivos se enfriaron hasta 50 °C, a continuación, se añadió gota a gota agua (59 ml) y solución de NaOH (90 g de NaOH en 150 ml de agua) en un baño de hielo con agitación hasta un pH = 6~7, a continuación, se añadieron sucesivamente con agitación formaldehído (27 ml (37 %)) y ácido fórmico (99 %) (20 ml), la mezcla se agitó a 90-100 °C (baño de aceite a 110 °C) durante una noche, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron 59 ml de agua y el contenido se hizo fuertemente alcalino mediante la adición de NaOH (27 g en 50 ml de agua) hasta un pH 14, al tiempo que se mantenía la temperatura a 30 °C, la suspensión de color marrón se agitó de manera eficaz con hexano (200 ml) y, a continuación, se filtró sobre celite. Después de separar la fase, la torta del filtro se lavó con hexano (4×200 ml), que posteriormente se usó para extraer la capa acuosa (4×400 ml), la capa de hexano combinada se evaporó para obtener el producto bruto de 6,7 g (88,4 %) en forma de un aceite de color amarillo con una pureza del 84 % y el 5,2 % de Me₃-TACN y el 10,8 % de impurezas desconocidas incluidas.

5a Preparación de Ts₄-DTNE en butanol/agua

La mezcla de Ts₂-TACN TsOH (3,0 g, 5 mmol) y Na₂CO₃ (2,12 g, 20 mmol) en 10 ml de agua y 1,7 ml de butanol se agitó a 115 °C durante 5 min. A continuación, se añadió 1,2-dibromoetano (0,43 ml, 5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas (la TLC mostró la finalización de la reacción, CH₂Cl₂/metanol (97:3)). Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 50 ml de agua y se filtró. El sólido se lavó con agua (4×50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto de 2,06 g (94 %) con una pureza del 75 %.

5b Preparación de Ts₄-DTNE en butanol/agua

La mezcla de Ts₂-TACN TsOH (157,5 g, 262,5 mmol) y Na₂CO₃ (106 g, 1 mol) en 360 ml de agua y 61 ml de butanol se agitó a 115 °C durante 5 min. A continuación, se añadió 1,2-dibromoetano (20,8 ml, 242 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas (la TLC mostró la finalización de la reacción, CH₂Cl₂/metanol (97:3)). Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 1500 ml de agua y se filtró. El sólido se lavó con agua (4×1.500 ml) hasta un pH 7 y se secó al vacío para proporcionar el producto de 115,9 g (98 %) con una pureza del 75,6 %.

5c Preparación de Ts₄-DTNE en butanol/agua

Se siguió un procedimiento similar al Experimento 5a para elaborar otro lote de Ts₄-DTNE mediante la reacción de Ts₂-TACN.TsOH (91,5 g) en butanol/agua para proporcionar 68,7 g (100 %) de Ts₄-DTNE que tenía una pureza del 77 %.

6a Preparación de Me₄-DTNE usando Ts₄-DTNE preparado en butanol/agua.

El Ts₄-DTNE (52 g (77 % de pureza), 44,5 mmol) y el ácido sulfúrico al 96 % (130,6 ml, compuesto de 125,6 ml de H₂SO₄ concentrado (98 %) más 5 ml de agua) se agitaron a 110 °C (baño) en un matraz de 3 bocas de 1 l hasta que la TLC mostró que se había completado la destosilación (aproximadamente 22 horas). Los reactivos se enfriaron hasta 50 °C, a continuación, se añadió gota a gota agua (121 ml) y solución de NaOH (4,63 mol, 185 g de NaOH en 230 ml de agua) en un baño de hielo con agitación hasta un pH = 6~7, a continuación, se añadieron sucesivamente con agitación formaldehído (0,693 mol, 56,6 g (37 %)) y ácido fórmico (1,626 mol, 64 g), la mezcla se agitó a 90 °C (baño de aceite a 110 °C) durante una noche, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente, el contenido se hizo fuertemente alcalino mediante la adición de NaOH (56 g en 68 ml de agua), al tiempo que se mantenía la

temperatura a 30 °C, la suspensión de color marrón se agitó de manera eficaz con hexano (300 ml) y, a continuación, se filtró sobre celite. Después de separar la fase, la torta del filtro se lavó con hexano (6×200 ml), que posteriormente se usó para extraer la solución acuosa, a continuación, la solución acuosa se extrajo con hexano (4×500 ml), el hexano combinado se evaporó para obtener el producto crudo de 13,53 g en forma de un aceite de color amarillo que se redestiló a presión reducida para proporcionar el producto de 8,3 g (55 %) a 136-138 °C/0,1 kPa (1 mbar) en forma de un líquido de color amarillo pálido con una pureza del 93 %.

6b Preparación de Me₄-DTNE no destilado usando Ts₄-DTNE preparado en butanol/agua.

El Ts₄-DTNE obtenido en la Etapa 5b (60 g (75,6 % de pureza), 51,2 mmol) y el ácido sulfúrico al 96 % (143,5 ml, compuesto de 138 ml de H₂SO₄ concentrado (98 %) más 5,5 ml de agua) se agitaron a 110 °C (baño) en un matraz de 3 bocas de 1 l hasta que la TLC mostró que se había completado la destosilación (aproximadamente 22 horas). Los reactivos se enfriaron hasta 50 °C, a continuación, se añadió gota a gota agua (120 ml) y solución de NaOH (198 g de NaOH en 300 ml de agua) en un baño de hielo con agitación hasta un pH = 6~7, a continuación, se añadieron sucesivamente con agitación formaldehído (74 ml (37 %)) y ácido fórmico (56 ml), la mezcla se agitó a 90 °C (baño de aceite a 110 °C) durante una noche, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente, el contenido se hizo fuertemente alcalino mediante la adición de NaOH (61,5 g en 78 ml de agua), al tiempo que se mantenía la temperatura a 30 °C, la suspensión de color marrón se agitó de manera eficaz con hexano (300 ml) y, a continuación, se filtró sobre celite. Después de separar la fase, la torta del filtro se lavó con hexano (6×200 ml), que posteriormente se usó para extraer la solución acuosa (4×500 ml), el hexano combinado se evaporó y el residuo se secó al vacío para proporcionar el producto bruto de 8,2 g (48 %) en forma de un aceite de color amarillo con una pureza del 70,5 %. El producto contiene el 22,5 % de Me₃-TACN.

6c Preparación de Me₄-DTNE destilado usando Ts₄-DTNE preparado en butanol/agua.

El Ts₄-DTNE obtenido en la Etapa 5c (54 g (77 % de pureza), 46,2 mmol) y el ácido sulfúrico al 96 % (132 ml, compuesto de 127 ml de H₂SO₄ concentrado (98 %) más 5 ml de agua) se agitaron a 110 °C (baño) en un matraz de 3 bocas de 1 l hasta que la TLC mostró que se había completado la destosilación (aproximadamente 22 horas). Los reactivos se enfriaron hasta 50 °C, a continuación, se añadió gota a gota agua (121 ml) y solución de NaOH (4,63 mol, 185 g de NaOH en 230 ml de agua) en un baño de hielo con agitación hasta un pH = 6~7, a continuación, se añadieron sucesivamente con agitación formaldehído (69 ml/37 %) y ácido fórmico (52 ml), la mezcla se agitó a 90 °C (baño de aceite a 110 °C) durante una noche, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente, el contenido se hizo fuertemente alcalino mediante la adición de NaOH (55,5 g en 70 ml de agua), al tiempo que se mantenía la temperatura a 30 °C, la suspensión de color marrón se agitó de manera eficaz con hexano (300 ml) y, a continuación, se filtró sobre celite. Después de separar la fase, la torta del filtro se lavó con hexano (6×200 ml), que posteriormente se usó para extraer la solución acuosa, a continuación, la solución acuosa se extrajo con hexano (3×500 ml), el hexano combinado se evaporó para obtener el producto crudo de 16 g en forma de un aceite de color amarillo que se redestiló a presión reducida para proporcionar el producto de 9,31 g (59,4 %) a 140-142 °C/0,1 kPa (1 mbar) en forma de un líquido de color amarillo pálido con una pureza del 89,3 %. El producto contiene el 1,3 % de Me₃-TACN.

7 Preparación de Ts₄-DTNE en DMF

La mezcla de Ts₂-TACN-TsOH (3,0 g, 5 mmol) y Na₂CO₃ (2,12 g, 20 mmol) en 12 ml de DMF se agitó a 110 °C durante 5 min. A continuación, se añadió 1,2-dibromoetano (0,43 ml, 5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas (la TLC mostró la finalización de la reacción, CH₂Cl₂/metanol (97:3)). Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 200 ml de agua y se filtró. El sólido se lavó con agua (4×50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto de 1,8 g (82 %) con una pureza del 66 %.

8 Preparación de Ts₄-DTNE en DMF/H₂O

La mezcla de Ts₂-TACN-TsOH (3,0 g, 5 mmol) en 24 ml de DMF y Na₂CO₃ (2,12 g, 20 mmol) en 10 ml de agua se agitó a 110 °C durante 5 min. A continuación, se añadió 1,2-dibromoetano (0,43 ml, 5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas (la TLC mostró la finalización de la reacción, CH₂Cl₂/metanol (97:3)). Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 200 ml de agua y se filtró. El sólido se lavó con agua (4×50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto de 1,76 g (80 %) con una pureza del 42 %.

9 Preparación de Ts₄-DTNE en tolueno

La mezcla de Ts₂-TACN-TsOH (3,0 g, 5 mmol) y Na₂CO₃ (2,12 g, 20 mmol) en 20 ml de tolueno se agitó a 125 °C durante 5 min. A continuación, se añadió 1,2-dibromoetano (0,43 ml, 5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 horas (la TLC mostró la finalización de la reacción, CH₂Cl₂/metanol (97:3)). A continuación, se evaporó el disolvente y al residuo se añadieron 50 ml de agua y se filtró la mezcla resultante. El sólido se lavó con agua (4×50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto de 1,9 g (83 %) con una pureza del 56 %.

10 Preparación de Ts₄-DTNE en acetona

La mezcla de Ts₂-TACN-TsOH (3,0 g, 5 mmol) y Na₂CO₃ (2,12 g, 20 mmol) en 20 ml de acetona se agitó a 85 °C durante 5 min. A continuación, se añadió 1,2-dibromoetano (0,43 ml, 5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas (la TLC mostró la finalización de la reacción, CH₂Cl₂/metanol (97:3)). A continuación, se evaporó el disolvente y al residuo se añadieron 50 ml de agua y se filtró la mezcla resultante. El sólido se lavó con agua (4×50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto de 1,95 g (89 %) con una pureza del 66 %.

11. Procedimiento general para la preparación de [Mn₂(μ-O)₂(μ-CH₃COO)(Me₄-DTNE)]Cl₂

Con N₂, en Me₄-DTNE en EtOH/H₂O (2:1, v/v), se añadió una mezcla sólida de MnCl₂·4H₂O y acetato de sodio. La mezcla se agitó durante 30 min a 58 °C. Después de otra agitación durante 10 min, se enfrió en un baño de hielo/agua, la mezcla recién preparada de 1 M de H₂O₂ en agua y 1,5 M de NaOH se añadió gota a gota durante 5 min. La mezcla se volvió inmediatamente de color marrón verdoso oscuro. La mezcla se agitó durante 20 min en un baño de agua de hielo y, a continuación, durante 20 min a temperatura ambiente. Se añadió 1 M de ácido acético. Después de agitar durante otros 20 min, la mezcla se filtró para retirar el sólido de color marrón y el lecho filtrante se lavó con etanol. A continuación, se evaporó el filtrado de color verde (la temperatura del baño de agua <45 °C). El aceite de color verde oscuro residual se coevaporó con etanol y acetato de etilo para facilitar la retirada de la mayor parte del agua restante. Se recogieron aceites de color verde oscuro en etanol y las sales de color blanco insolubles separadas mediante filtración se lavaron con etanol. Después de retirar todo el etanol, se obtuvo de nuevo el aceite de color verde oscuro. Se añadió la pequeña cantidad de etanol y se agitó durante 2 min. A continuación, se añadió la gran cantidad de acetato de etilo. El sólido de color verde se precipitó inmediatamente. Después de 3 horas a -20 °C, la suspensión se retiró por filtración, con la obtención de un sólido de color verde, que se lavó con acetato de etilo, n-hexano, y se secó al vacío a 45 °C durante 5 horas para proporcionar un polvo de color verde oscuro en forma de [(Mn₂(μ-O)₂(μ-OAc)(Me₄-DTNE)]Cl₂·H₂O.

11.1 Preparación de [Mn₂(μ-O)₂(μ-CH₃COO)(Me₄-DTNE)]Cl₂ a partir del Me₄-DTNE destilado en la ruta de BuOH/H₂O

Me₄-DTNE destilado obtenido de acuerdo con el Ejemplo 6a (Ejemplo 11.1a) o 6c (Ejemplo 11.1b) (89,3 % de pureza con el 1,3 % de Me₃-TACN) (765 mg, 2 mmol); EtOH/H₂O (2:1, v/v): 20 ml; MnCl₂·4H₂O (840 mg, 4,2 mmol); NaAc (82 mg, 1 mmol); 1 M de H₂O₂ en agua (5 ml, 5 mmol); 1,5 M de NaOH (2,5 ml, 3,75 mmol); 1 M de HAC (1,25 ml, 1,25 mmol). 1,2 g de polvo de color verde en forma de [(Mn₂(μ-O)₂(μ-OAc)(Me₄-DTNE)]Cl₂·H₂O.

La pureza UV-Vis es del 91,1 %, el rendimiento es del 86,8 %. (El rendimiento (%) = el peso del compuesto (g) × la pureza del compuesto (%) / el peso calculado del compuesto (g)). Espectro UV-Vis de una muestra purificada: (ε : mol⁻¹·l·cm⁻¹, en agua, PM: 630): 271 nm (13.332), 554 nm (317), 639 nm (327).

El análisis de UPLC confirmó el 1,53 % del [H₂(Me₄-DTNE)]Cl₂, libre el 0,7 % del [H(Me₃-TACN)]Cl libre y el 0,08 % de [(Mn₂(μ-O)₃(Me₃-TACN)]Cl₂.

La cantidad total de cloruro fue del 11,17 %.

Análisis de agua (método de Karl-Fischer): calc. anal. para [(Mn₂(μ-O)₂(μ-OAc)(Me₄-DTNE)]Cl₂·H₂O: 2,86 %; Hallado: 1,14 %.

11.2 Preparación de [Mn₂(μ-O)₂(μ-CH₃COO)(Me₄-DTNE)]Cl₂ a partir del Me₄-DTNE no destilado en la ruta de BuOH/H₂O

Me₄-DTNE no destilado obtenido de acuerdo con el Ejemplo 6a (Ejemplo 11.2a) o 6b (Ejemplo 11.2b) (70,5 % de pureza con el 22,8 % de Me₃-TACN) (1,93 g, 4 mmol); EtOH/H₂O (2:1, v/v): 40 ml; MnCl₂·4H₂O (2,22 g, 11,2 mmol); NaAc (166 mg, 2 mmol); 1 M de H₂O₂ en agua (15 ml, 15 mmol); 1,5 M de NaOH (7,5 ml, 11,25 mmol); 1 M de HAC (2,5 ml, 2,5 mmol). 2,93 g de polvo de color verde en forma de [(Mn₂(μ-O)₂(μ-OAc)(Me₄-DTNE)]Cl₂·H₂O. La pureza UV-Vis es del 84,6 %, el rendimiento es del 75,5 %. (El rendimiento (%) = el peso del compuesto (g) × la pureza del compuesto (%) / (el peso calculado del compuesto (g) + el peso calculado de [(Mn₂(μ-O)₃(Me₃-TACN)]Cl₂ (g))).

El análisis de UPLC confirmó el 6,96 % del [H₂(Me₄-DTNE)]Cl₂ libre, el 3,2 % del [H(Me₃-TACN)]Cl libre y el 4,3 % de [(Mn₂(μ-O)₃(Me₃-TACN)]Cl₂.

La cantidad total de cloruro fue del 10,35 %.

Análisis de agua (método de Karl-Fischer): calc. anal. para [(Mn₂(μ-O)₂(μ-OAc)(Me₄-DTNE)]Cl₂·H₂O: 2,86 %; Hallado: 1,07 %.

11.3 Preparación de [Mn₂(μ-O)₂(μ-CH₃COO)(Me₄-DTNE)]Cl₂ a partir del Me₄-DTNE no destilado en la ruta de CH₃CN/H₂O

Me₄-DTNE no destilado obtenido de acuerdo con el Ejemplo 4a (Ejemplo 11.3a) o 4b (Ejemplo 11.3b) (84 % de pureza con el 5,2 % de Me₃-TACN): (1,62 g, 4 mmol); EtOH/H₂O (2:1, v/v): 40 ml; MnCl₂·4H₂O (1,78 g, 9 mmol); NaAc (166 mg, 2 mmol); 1 M de H₂O₂ en agua (9 ml, 9 mmol); 1,5 M de NaOH (4,5 ml, 6,75 mmol); 1 M de HAC (2,5 ml, 2,5 mmol). 2,6 g de polvo de color verde en forma de [(Mn₂(μ-O)₂(μ-OAc)(Me₄-DTNE)]Cl₂·H₂O.

La pureza UV-Vis es del 84,8 %, el rendimiento es del 88,7 %. (El rendimiento (%) = el peso del compuesto (g) × la pureza del compuesto (%) / el peso calculado del compuesto (g)).

El análisis de UPLC confirmó el 7,2 % del $[\text{H}_2(\text{Me}_4\text{-DTNE})]\text{Cl}_2$ libre, el 2,56 % del $[\text{H}(\text{Me}_3\text{-TACN})]\text{Cl}$ libre y el 0,14 % de $[(\text{Mn}_2(\mu\text{-O}))_3(\text{Me}_3\text{-TACN})]\text{Cl}_2$.

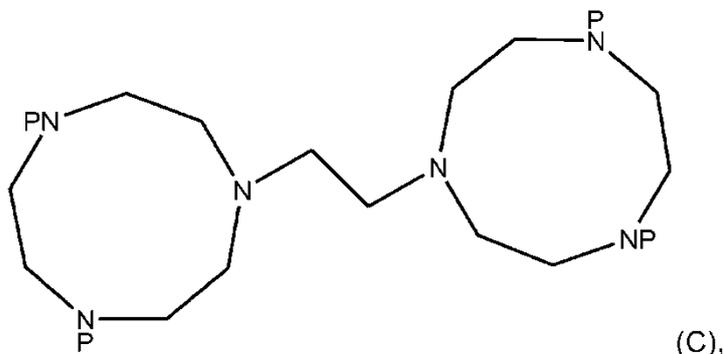
La cantidad total de cloruro fue del 10,91 %.

5 Análisis de agua (método de Karl-Fischer): calc. anal. para $[(\text{Mn}_2(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-OAc})(\text{Me}_4\text{-DTNE}))]\text{Cl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$: 2,86 %; Hallado: 1,35 %.

10 El uso de acetonitrilo/ H_2O como disolvente para la formación de $\text{Ts}_4\text{-DTNE}$ tiene ventajas, ya que la pureza del producto de $\text{Me}_4\text{-DTNE}$ es mucho mayor que cuando se usan otros disolventes. Esto conduce a la formación del ligando $\text{Mi}_4\text{-DTNE}$, que no necesita purificarse adicionalmente para elaborar el complejo dinuclear de manganeso. El método que usa butanol/agua conduce a la necesidad de destilar el ligando $\text{Me}_4\text{-DTNE}$ para obtener material de alta pureza, lo que conduce a pérdidas significativas en los rendimientos. Por tanto, se puede lograr una mejora del rendimiento del ligando de aproximadamente el 20 % (Experimento 4a frente al Experimento 6a o el Experimento 4b frente a los Experimentos 6b y 6c).

REIVINDICACIONES

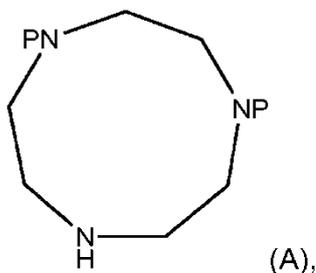
1. Un método de producción de un compuesto de Fórmula (C):



comprendiendo el método la siguiente etapa:

(a) hacer reaccionar, en acetonitrilo como disolvente, un compuesto de Fórmula (A):

10



con un elemento de puente de la forma ZCH_2CH_2Z , en donde P es un grupo arilsulfonato protector y Z es un halógeno seleccionado de: Cl, Br, y I.

15

2. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (A) se hace reaccionar con el elemento de puente en acetonitrilo acuoso como disolvente.

20

3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el disolvente comprende del 10 al 90 % en peso/peso de agua.

4. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el disolvente comprende del 10 al 50 % en peso/peso de agua.

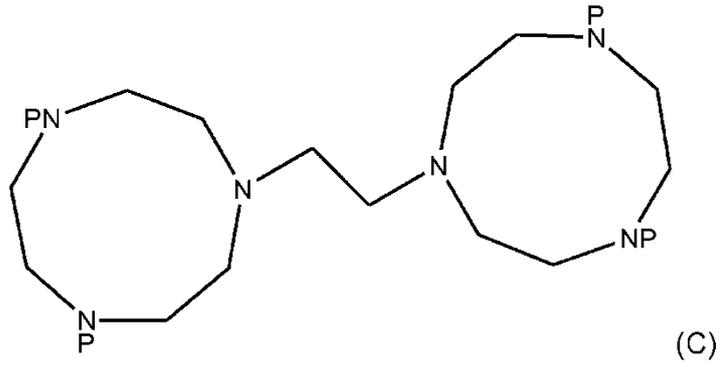
25

5. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el disolvente comprende del 10 al 35 % en peso/peso de agua.

30

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el método comprende, además, opcionalmente en un método de un solo recipiente, desproteger el compuesto de Fórmula (C) con un medio ácido para formar 1,2-bis(1,4,7-triazaciclono-1-il)-etano y, posteriormente, añadir formaldehído y ácido fórmico al medio de reacción para producir 1,2-bis-(4,7-dimetil-1,4,7-triazaciclono-1-il)-etano.

7. Un método de un solo recipiente para la preparación de 1,2-bis-(4,7-dimetil-1,4,7-triazaciclono-1-il)-etano (Me_4 -DTNE), comprendiendo el método desproteger un compuesto de Fórmula (C):



con un medio ácido y para formar 1,2-bis(1,4,7-triazacyclonon-1-il)-etano y, posteriormente, añadir formaldehído y ácido fórmico al medio de reacción, en donde P es un arilsulfonato.

5

8. El método de un solo recipiente de la reivindicación 7, en donde P es tosilato.