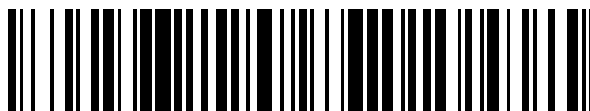


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 399**

51 Int. Cl.:

C07C 41/48 (2006.01)

C07C 43/303 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2018 E 18168309 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 3392230**

54 Título: **Procedimiento de producción de compuesto 2,4-dienal acetal y compuesto 2,4-dienal**

30 Prioridad:

21.04.2017 JP 2017084474

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

21.10.2020

73 Titular/es:

**SHIN-ETSU CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
6-1, Ohtemachi 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 100-0004 , JP**

72 Inventor/es:

**ISHIBASHI, NAOKI;
MIYAKE, YUKI;
NAGAE, YUSUKE y
KINSHO, TAKESHI**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 788 399 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de producción de compuesto 2,4-dienal acetal y compuesto 2,4-dienal

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

5 La invención se refiere a procedimientos de producción de un compuesto 2,4-dienal acetal y un compuesto 2,4-dienal útiles como intermedios de síntesis de la feromona sexual de un insecto.

2. Descripción de la técnica relacionada

10 Una feromona sexual de insecto es una sustancia normalmente bioactiva secretada por individuos femeninos y que tiene la función de atraer a los individuos masculinos, y exhibe una alta actividad de atracción incluso en una pequeña cantidad. Una feromona sexual se ha usado ampliamente como un medio para predecir la emergencia de insectos o para encontrar la difusión geológica de los mismos (emergencia en áreas específicas) o como un medio para el control de plagas de insectos. Como medio para el control de plagas de insectos, se han proporcionado ampliamente procedimientos de control denominados "captura masiva", "atraer y matar o atracción y muerte", "atraer e infectar o atracción e infección" o "interrupción de apareamiento" para un uso práctico. Cuando se utiliza una feromona sexual, es necesaria una producción económica de una cantidad requerida de la feromona para investigación básica y además para una aplicación práctica.

15 No pocas feromonas sexuales de insectos tienen estructuras dieno conjugadas o trieno conjugadas. Por ejemplo, se ha informado que la feromona sexual de *Ectomyelois ceratoniae* (nombre común: Polilla de algarrobo), que está ampliamente distribuida a lo largo de todo el mundo, omnívora y destructiva para diversos cultivos tales como nueces y frutas, es (Z,E)-9,11,13-tetradecatrienal. Se ha informado también que la feromona sexual de *Cydia pomonella* (nombre común: Polilla del manzano), que es una plaga de insectos crucial de manzanas o melocotones y está distribuida ampliamente a lo largo de todo el mundo, es (E,E)-8,10-dodecadienol.

20 Los ejemplos del intermedio para la producción de dicha feromona sexual que tiene una estructura dieno conjugado o trieno conjugado incluyen un 2,4-dienal. La estructura de trieno conjugado puede formarse mediante una reacción de Wittig entre el 2,4-dienal y un iluro de fósforo. La estructura de trieno conjugado puede formarse también convirtiendo un haluro de 2,4-dienilo fácilmente derivable a partir del 2,4-dienal al correspondiente iluro de fósforo, que a continuación se somete a una reacción de Wittig con un aldehído. Una feromona sexual que tiene una estructura dieno conjugado puede producirse mediante una reacción de sustitución nucleofílica de un haluro de 2,4-dietilo.

25 Los procedimientos de producción de un 2,4-dienal a partir de diversos precursores son conocidos. De estos precursores, un compuesto 2,4-dienal acetal es particularmente excelente. Debido a que el compuesto 2,4-dienal acetal puede proporcionar un 2,4-dienal bajo condiciones de desprotección poco rigurosa y un alcohol producido como subproducto puede eliminarse fácilmente mediante una operación de separación de líquidos, el 2,4-dienal, aunque es inestable, puede obtenerse de manera eficiente en ausencia de una operación de purificación complicada que reduce su rendimiento.

30 Se ha informado acerca de diversos procedimientos de producción de un compuesto 2,4-dienal acetal que evitan un 2,4-dienal inestable. Alexakis et al. obtienen un 2,4-dienal dietil acetal mediante la adición de un reactivo alqueno de Gilman a propinal dietil acetal (Tetrahedron, 40 (4), 715 (1984)). Gree et al. obtienen un 2,4-dienal dimetil acetal mediante una reacción de Wittig después de hidrolizar de manera selectiva uno de los acetales de fumaraldehído bis (dimetil acetal) obtenido mediante la adición de bromo a furano en metanol (Tetrahedron Lett. 27, 4983(1986)). Un compuesto 2,4-dienal acetal es obtenido por Genet et al. mediante un acoplamiento de Suzuki entre yoduro de vinilo y un compuesto de alquenoilbora (Tetrahedron Lett. 36, 1443(1995)), por Abarbri et al. mediante un acoplamiento inmóvil entre yoduro de vinilo y un alquenoil estaño (Tetrahedron Lett. 36, 2469(1995)), y por Thiot et al. mediante un acoplamiento entre yoduro de vinilo y propinal dietil acetato en presencia de un catalizador de paladio, un catalizador de rodio y silano (Chemistry-A European Journal, 13, 8971(2007)).

35 Heck, R. F. et al., " Palladium-catalyzed vinylation of organic halides", 1 de Enero de 1982, Organic Reactions, Nueva York, Wiley; Estados Unidos, páginas 345-390 se refiere a la vinilación catalizada por paladio de haluros orgánicos.

El documento WO 2015/145394 se refiere a un procedimiento de preparación de un agente espumante de alto punto de inflamación mediante el tratamiento de un aldehído con un alcohol en presencia de un catalizador ácido a temperatura elevada y añadiendo además una sal de carbonato para obtener el agente espumante y el polímero.

50 **Sumario de la invención**

Sin embargo, el procedimiento de Alexakis et al. no es económico ya que son necesarios una sal de cobre de un

5 equivalente o más y un alquenal litio de dos equivalentes o más. El procedimiento de Gree et al. tiene dificultades en el uso industrial ya que, en el tratamiento posterior a la preparación de fumaraldehído bis (dimetil acetal), debe añadirse un gran exceso de una sal inorgánica en muchas porciones para la neutralización, debe eliminarse una gran cantidad de sal mediante filtración, y debe eliminarse una gran cantidad de óxido de trifenilfosfina producido como un subproducto en la reacción de Wittig. Ninguno de los procedimientos de Genet et al., de Abarbri et al. y de Thiot et al. es económico ya que requieren catalizadores metálicos caros, tales como paladio y rodio.

10 Por consiguiente, existe una fuerte demanda de procedimientos para producir de manera eficaz un compuesto 2,4-dienal acetal y un compuesto 2,4-dienal, siendo capaces los procedimientos de suministrar una cantidad suficiente de compuesto de feromona sexual que tenga una estructura de dieno conjugado o una estructura de trieno conjugado para investigación biológica fundamental o investigación agrícola del compuesto de feromona sexual o para su aplicación o uso práctico.

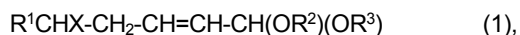
La invención se ha realizado teniendo en cuenta lo anterior. Según la invención, se proporcionan los procedimientos de producción de un compuesto 2,4-dienal acetal y un compuesto 2,4-dienal útiles como intermedios de síntesis de un compuesto de feromona sexual que tiene una estructura de dieno conjugado o una estructura de trieno conjugado.

15 Con el fin de superar el problema descrito anteriormente, los presentes inventores han procedido a una investigación intensiva. Como resultado, se ha descubierto que un compuesto 2,4-dienal acetal puede sintetizarse de manera eficiente sometiendo un compuesto 2-enal acetal que tiene un grupo saliente en la posición C5 a una reacción de eliminación en presencia de una base, que conduce a la finalización de la invención.

20 En un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de producción de un compuesto 2,4-dienal acetal de Fórmula (2):

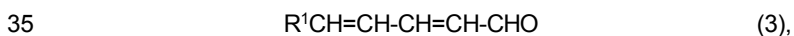


que comprende una etapa de someter un compuesto 2-enal acetal que tiene un grupo X saliente en la posición C5 y que se expresa por la Fórmula (1):

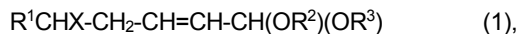


25 en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado monovalente sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 13 átomos de carbono, R² y R³ representando cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado monovalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o R² y R³ se unen entre sí para formar, como R²-R³, un grupo hidrocarbonado divalente que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, y X representa un grupo saliente que es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo aciloxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo sililoxi que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, un grupo alcanosulfoniloxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arenosulfoniloxi que tiene de 6 a 20 átomos de carbono o un átomo halógeno, a una reacción de eliminación en presencia de una base para obtener el compuesto 2,4-dienal acetal (2).

En otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de producción de un compuesto 2,4-dienal de Fórmula (3):



que comprende las etapas de: someter un compuesto 2-enal acetal que tiene un grupo X saliente en la posición C5 y que se expresa por la Fórmula (1):



40 en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado monovalente sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 13 átomos de carbono, R² y R³ representa cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado monovalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o R² y R³ se unen entre sí para formar, como R²-R³, un grupo hidrocarbonado divalente que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, y X representa un grupo saliente que es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo aciloxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo sililoxi que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, un grupo alcanosulfoniloxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arenosulfoniloxi que tiene de 6 a 20 átomos de carbono o un átomo halógeno, a una reacción de eliminación en presencia de una base para obtener un compuesto 2,4-dienal acetal de Fórmula (2):



y desproteger el compuesto 2,4-dienal acetal (2) para obtener el compuesto 2,4-dienal (3).

Según la invención, un compuesto 2,4-dienal acetal puede producirse de manera eficiente sometiendo un compuesto 2-

enal acetal que tiene un grupo X saliente en la posición C5 a una reacción de eliminación en presencia de una base.

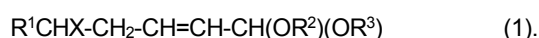
Además, un compuesto 2,4-dienal puede producirse de manera eficiente desprotegiendo el compuesto 2,4-dienal acetal obtenido de esta manera.

Descripción detallada de las realizaciones preferentes

5 Algunas de las fórmulas químicas de los intermedios, reactivos o productos deseados descritos en la presente memoria pueden incluir estructuralmente diferentes isómeros en una posición de sustitución o estereoisómeros tales como enantiómeros o diastereómeros. Cualquiera de estas fórmulas químicas representa todos estos isómeros, a menos que se especifique lo contrario. El isómero puede usarse solo o en una combinación de dos o más.

10 Primero, se describe la etapa de someter un compuesto 2-enal acetal que tiene un grupo X saliente en la posición C5 a una reacción de eliminación en presencia de una base para producir un compuesto 2,4-dienal acetal.

El compuesto 2-enal acetal que tiene un grupo saliente en la posición C5 se expresa mediante la fórmula (1):



15 En la fórmula (1), R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado monovalente sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 13 átomos de carbono, R² y R³ representan cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado monovalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o R² y R³ se unen entre sí para formar, como R²-R³, un grupo hidrocarbonado divalente que tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

El número de átomos de carbono del grupo hidrocarbonado monovalente no sustituido o sustituido correspondiente a R¹ es preferentemente de 1 a 13, más preferentemente de 1 a 9.

20 Los ejemplos del grupo hidrocarbonado monovalente correspondiente a R¹ incluyen un grupo hidrocarbonado saturado lineal tal como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y n-nonilo; un grupo hidrocarbonado saturado ramificado tal como isopropilo, isobutilo e isopentilo; un grupo hidrocarbonado insaturado lineal tal como vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-propinilo y 2-propinilo; un grupo hidrocarbonado insaturado ramificado tal como isopropenilo y 2-metil-2-propenilo; y un grupo hidrocarbonado cíclico tal como ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Puede incluirse también un grupo hidrocarbonado monovalente que tiene una relación isomérica con el grupo hidrocarbonado monovalente descrito anteriormente, o uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo hidrocarbonado monovalente descrito anteriormente pueden estar sustituidos por un grupo metilo, un grupo etilo o similar.

El número de átomos de carbono del grupo hidrocarbonado monovalente correspondiente a R² o R³ es preferentemente de 1 a 10, más preferentemente de 1 a 5.

30 Los ejemplos del grupo hidrocarbonado monovalente correspondiente a R² o R³ incluyen un grupo hidrocarbonado saturado lineal tal como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo y n-pentilo; un grupo hidrocarbonado saturado ramificado tal como isopropilo, isobutilo e isopentilo; un grupo hidrocarbonado insaturado lineal tal como 2-propenilo y 2-propinilo; un grupo hidrocarbonado insaturado ramificado tal como 2-metil-2-propenilo; y un grupo hidrocarbonado cíclico tal como ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Puede incluirse también un grupo hidrocarbonado monovalente que tiene una relación isomérica con el grupo hidrocarbonado descrito anteriormente, o uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo hidrocarbonado monovalente descrito anteriormente pueden estar sustituidos por un grupo metilo, un grupo etilo o similar.

40 El grupo hidrocarbonado monovalente correspondiente a R² o R³ es preferentemente un grupo hidrocarbonado inferior (que tiene preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono) o un grupo hidrocarbonado primario desde el punto de vista de la reactividad en la desprotección o en la facilidad de purificación, ya que dicho grupo hidrocarbonado tiene una alta reactividad y un subproducto generado por la desprotección puede eliminarse fácilmente lavándolo con agua o mediante concentración. Por estas razones, los ejemplos particularmente preferentes del grupo hidrocarbonado monovalente correspondiente a R² o R³ incluyen metilo, etilo y n-propilo.

45 A continuación, se describe la realización en la que R² y R³ se unen entre sí para formar, como R²-R³, un grupo hidrocarbonado divalente que tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

El número de átomos de carbono del grupo hidrocarbonado divalente correspondiente a R²-R³ es preferentemente de 2 a 10, más preferentemente de 2 a 6.

50 Los ejemplos del grupo hidrocarbonado divalente correspondiente a R²-R³ incluyen un grupo hidrocarbonado saturado lineal tal como etileno, 1,3-propileno y 1,4-butileno; un grupo hidrocarbonado saturado ramificado tal como 1,2-propileno, 2,2-dimetil-1,3-propileno, 1,2-butileno, 1,3-butileno, 2,3-butileno y 2,3-dimetil-2,3-butileno; un grupo hidrocarbonado

5 insaturado lineal tal como 1-viniletileno y (Z)-2-buteno-1,4-diilo; un grupo hidrocarbonado insaturado ramificado tal como 2-metilen-1,3-propileno; y un grupo hidrocarbonado cíclico tal como 1,2-ciclopropileno, 1,2-ciclobutileno, 1,2-ciclopentileno, 1,2-ciclohexileno y 1,2-fenileno, puede incluirse un grupo hidrocarbonado divalente que tiene una relación isomérica con el grupo hidrocarbonado descrito anteriormente, o uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo hidrocarbonado divalente descrito anteriormente pueden estar sustituidos por un grupo metilo, un grupo etilo o similar.

10 El grupo hidrocarbonado divalente correspondiente a R^2-R^3 es preferentemente un grupo hidrocarbonado inferior (que tiene preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono) desde el punto de vista de la reactividad en la desprotección, de facilidad de purificación y de fácil disponibilidad, ya que dicho grupo hidrocarbonado tiene una alta reactividad y un subproducto generado por la desprotección puede eliminarse fácilmente lavándolo con agua o mediante concentración. Por estas razones, los ejemplos particularmente preferentes del grupo hidrocarbonado divalente correspondiente a R^2-R^3 incluyen etileno, 1,2-propileno, 1,3-propileno, 1,2-butileno, 1,3-butileno y 2,3-dimetil-2,3-butileno.

15 En la Fórmula (1), X representa un grupo saliente que es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo aciloxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo sililoxi que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, un grupo alcanosulfoniloxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arenosulfoniloxi que tiene de 6 a 20 átomos de carbono o un átomo halógeno.

El número de átomos de carbono del grupo alcoxi correspondiente a X es preferentemente de 1 a 12, más preferentemente de 1 a 9.

20 Los ejemplos del grupo alcoxi correspondiente a X incluyen un grupo alcoxi saturado lineal tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi y n-pentiloxi; un grupo alcoxi saturado ramificado tal como isopropoxi y t-butoxi; un grupo alcoxi insaturado lineal tal como 2-propeniloxi y 2-propiniloxi; un grupo alcoxi insaturado ramificado tal como 2-metil-2-propeniloxi; un grupo alcoxi cíclico tal como ciclopropiloxi, 2-metilciclopropiloxi, ciclobutiloxi y ciclopentiloxi; un grupo alcoxi que contiene un anillo aromático tal como benciloxi y parametoxibenciloxi; un grupo oxialcoxi tal como metoximetoxi, 2-metoxietoximetoxi, benciloximetoxi, parametoxibenciloximetoxi, 1-etoxietoxi y tetrahidropiran-2-iloxi; y un grupo alcoxi halogenado tal como 2,2,2-tricloroetoxi y pentafluoroetoxi. Puede incluirse un grupo alcoxi que tiene una relación isomérica con el grupo alcoxi descrito anteriormente, o uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi descrito anteriormente pueden estar sustituidos por un grupo metilo, un grupo etilo o similares.

Los ejemplos particularmente preferentes del grupo alcoxi correspondiente a X incluyen metoxi, etoxi, 2-propeniloxi, metoximetoxi y 1-etoxietoxi desde el punto de vista de la fácil disponibilidad y la fácil eliminación de un subproducto generado mediante la eliminación mediante lavado con agua o mediante concentración.

30 El número de átomos de carbono del grupo aciloxi correspondiente a X es preferentemente de 1 a 10, más preferentemente de 1 a 7.

35 Los ejemplos del grupo aciloxi correspondiente a X incluyen un grupo aciloxi alifático lineal tal como formiloxi, acetoxi, propanoiloxi, butanoiloxi y crotoniloxi; un grupo aciloxi alifático ramificado tal como 2-metilpropanoiloxi y pivaloiloxi; un grupo aciloxi halogenado tal como tricloroacetoxi y trifluoroacetoxi; y un grupo aciloxi aromático tal como benzoiloxi. Puede incluirse un grupo aciloxi que tiene una relación isomérica con el grupo aciloxi descrito anteriormente, o uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo aciloxi descrito anteriormente pueden estar sustituidos por un grupo metilo, un grupo etilo o similar.

Los ejemplos particularmente preferentes del grupo aciloxi correspondiente a X incluyen acetoxi, propanoiloxi, pivaloiloxi y benzoiloxi desde el punto de vista de la fácil disponibilidad.

40 El número de átomos de carbono del grupo sililoxi correspondiente a X es preferentemente de 3 a 20, más preferentemente de 3 a 16.

45 Los ejemplos del grupo sililoxi correspondiente a X incluyen un grupo trialquilsililoxi tal como trimetilsililoxi, trietilsililoxi, triisopropilsililoxi y t-butildimetilsililoxi; y un grupo monoalquildiarilsililoxi tal como t-butildifenilsililoxi. Puede incluirse un grupo sililoxi que tiene una relación isomérica con el grupo sililoxi descrito anteriormente, o uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo sililoxi descrito anteriormente pueden estar sustituidos por un grupo metilo, un grupo etilo o similar.

Los ejemplos particularmente preferentes del grupo sililoxi correspondiente a X incluyen el grupo trimetilsililoxi y el grupo trietilsililoxi desde el punto de vista de fácil disponibilidad y fácil eliminación de un subproducto generado por la eliminación mediante concentración.

50 El número de átomos de carbono del grupo alcanosulfoniloxi correspondiente a X es preferentemente de 1 a 10, más preferentemente de 1 a 8.

Los ejemplos del grupo alcanosulfoniloxi correspondiente a X incluyen metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, 1-butanosulfoniloxi, 1-octanosulfoniloxi, alilsulfoniloxi, 10-alcanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi y bencilsulfoniloxi.

Puede incluirse un grupo alcanosulfoniloxi que tiene una relación isomérica con el grupo alcanosulfoniloxi descrito anteriormente, o uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alcanosulfoniloxi descrito anteriormente pueden estar sustituidos por un grupo metilo, un grupo etilo o similar.

5 Los ejemplos particularmente preferentes del grupo alcanosulfoniloxi correspondiente a X incluyen metanosulfoniloxi y etanosulfoniloxi desde el punto de vista de la fácil disponibilidad.

El número de átomos de carbono del grupo arenosulfoniloxi correspondiente a X es preferentemente de 6 a 20, más preferentemente de 6 a 15.

10 Los ejemplos del grupo arenosulfoniloxi correspondiente a X incluyen bencenosulfoniloxi, 4-clorobencenosulfoniloxi, 4-metoxibencenosulfoniloxi, 2-nitrobencenosulfoniloxi, 2,4,6-trimetilbencenosulfoniloxi, paratoluenosulfoniloxi, 1-naftalenosulfoniloxilano, y 2-naftalenosulfoniloxi, y 2-naftalenosulfoniloxi, y 2-naftalenosulfoniloxi, y 2-naftalenosulfoniloxi, y 2-naftalenosulfoniloxi, y 2-naftalenosulfoniloxi. Puede incluirse un grupo arenosulfoniloxi que tiene una relación isomérica con el grupo arenosulfoniloxi descrito anteriormente, o uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo arenosulfoniloxi descrito anteriormente pueden estar sustituidos por un grupo metilo, un grupo etilo o similar.

15 Los ejemplos particularmente preferentes del grupo arenosulfoniloxi correspondiente a X incluyen bencenosulfoniloxi y paratoluenosulfoniloxi desde el punto de vista de una fácil disponibilidad.

Los ejemplos del átomo halógeno correspondiente a X incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Los ejemplos particularmente preferentes del átomo halógeno correspondiente a X incluyen cloro y bromo desde el punto de vista de una fácil disponibilidad.

20 El compuesto 2-enal acetal que tiene un grupo X saliente en la posición C5 no necesita una conversión de este grupo saliente a otro grupo saliente que tenga una alta capacidad saliente y puede someterse a una reacción de eliminación tal como está, cuando el grupo X saliente no solo tiene una alta capacidad de salida, tal como un grupo alcanosulfoniloxi, un grupo arenosulfoniloxi o un átomo halógeno, sino también una baja capacidad de salida, tal como un grupo alcoxi, un grupo aciloxi o un grupo sililoxi. Esto es debido a que la acidez en la posición C4 del compuesto 2-enal acetal que tiene un grupo X saliente en la posición C5 se mejora debido a una influencia electrónica del grupo acetal.

25 El compuesto 2-enal acetal que tiene el grupo X de baja capacidad saliente en la posición C5, tal como un grupo alcoxi, un grupo aciloxi o un grupo sililoxi, tiene una alta estabilidad térmica en comparación con el compuesto 2-enal acetal que tiene un grupo alcanosulfoniloxi, un grupo arenosulfoniloxi o un átomo halógeno, de manera que la purificación puede realizarse fácilmente mediante una destilación industrialmente ventajosa.

30 Por otra parte, un sustrato que tiene un grupo hidrocarbonado en lugar del grupo acetal no tiene acidez mejorada en la posición C4, por lo que la reacción de eliminación no se desarrolla de manera eficiente, particularmente cuando se usa un grupo saliente que tiene una baja capacidad saliente, tal como un grupo alcoxi, un aciloxi grupo o un grupo sililoxi.

Los ejemplos de un isómero geométrico del compuesto 2-enal acetal que tiene un grupo X saliente en la posición C5 incluyen un compuesto (E)-2-enal acetal y un compuesto (Z)-2-enal acetal.

35 El compuesto que tiene un átomo de hidrógeno como R¹ es un compuesto pentenal acetal.

40 El compuesto 2-enal acetal (1) que tiene un grupo X saliente en la posición C5 puede producirse haciendo uso de un procedimiento conocido. Por ejemplo, un isómero Z del compuesto 2-enal acetal (1) que tiene un grupo X saliente en la posición C5 puede producirse de manera selectiva hidrogenando el triple enlace de un compuesto 2-inal acetal que tiene un grupo X saliente en la posición C5 y que se expresa mediante la Fórmula (4), mientras que un isómero E del compuesto 2-enal acetal (1) que tiene un grupo X saliente en la posición C5 puede producirse de manera selectiva reduciendo el triple enlace a un doble enlace mediante hidrosililación y desililación. En el siguiente esquema, R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, respectivamente.



45

Según la invención, la reacción de eliminación se realiza mediante desprotonación en la posición C4 del compuesto 2-enal acetal de Fórmula (1) y que tiene un grupo X saliente en la posición C5 en presencia de una base. Por lo tanto, la geometría en la posición C2 se retiene antes y después de la reacción. Esto significa que puede obtenerse un compuesto (2E)-2,4-dienal acetal a partir del isómero E del compuesto 2-enal acetal que tiene un grupo X saliente en la posición C5

y puede obtenerse un compuesto (2Z)-2,4-dienal acetal a partir del isómero Z. En el siguiente esquema, R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, respectivamente.



Se considera que la reacción de eliminación se realiza según el mecanismo de eliminación E2. En la eliminación E2, lo más ventajoso es que la reacción proceda mediante la conformación en la que el átomo de hidrógeno en la posición C4 y el grupo X saliente en la posición C5, así como el grupo vinilo en la posición C4 y R¹ en la posición C5 ambos están en una relación antiperiplanar. Como resultado, se proporciona preferentemente un isómero geométrico que tiene E como la geometría en la posición C4. Por otra parte, a continuación, es ventajoso que la reacción se realiza mediante la conformación en la que el átomo de hidrógeno en la posición C4 y el grupo X saliente en la posición C5 están en una relación antiperiplanar, mientras que el grupo vinilo en la posición C4 y R¹ en la posición C5 están en una relación gauche. Como resultado, se proporciona un isómero geométrico que tiene Z como geometría en la posición 4.

Los ejemplos de la base a ser usada para la reacción de eliminación incluyen un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de sodio, t-amilóxido de sodio, metóxido de litio, etóxido de litio, t-butóxido de litio, t-amilóxido de litio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio y t-amilóxido de potasio; un reactivo organometálico tal como metil litio, etil litio, n-butil litio, cloruro de metilmagnesio y dimsil sodio; una amida metálica tal como amida de sodio, amida de litio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio y dicitohexilamida de litio; un hidruro metálico tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio; y una amina tal como trietilamina, piperidina, pirrolidina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno. La base puede seleccionarse en función del tipo de sustrato, reactividad o selectividad.

La cantidad de la base a ser usada para la reacción de eliminación es preferentemente de 0,6 a 3 moles, más preferentemente de 0,7 a 2 moles, todavía más preferentemente de 0,8 a 1,5 moles por mol del compuesto 2-enal acetal (1) que tiene un grupo X saliente en la posición C5 desde el punto de vista del rendimiento y de la economía.

Los ejemplos del disolvente a ser usado para la reacción de eliminación incluyen éteres tales como dietiléter, dibutiléter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; hidrocarburos tales como hexano, heptano, benceno, tolueno, xileno y cumeno; disolventes basados en cloro tales como cloruro de metileno, cloroformo y tricloroetileno; disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilsulfóxido y triamida hexametilfosfórica; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de n-butilo; y alcoholes tales como metanol, etanol y alcohol t-butílico. El disolvente puede usarse individualmente o en una combinación de dos o más.

La cantidad de disolvente a ser usada para la reacción de eliminación es preferentemente de 0 a 10.000 g, más preferentemente de 0 a 5.000 g por mol del compuesto 2-enal acetal (1) que tiene un grupo X saliente en la posición C5.

Cuando se usa alcóxido metálico, reactivo organometálico, amida metálica o hidruro metálico como base, la temperatura de reacción de la reacción de eliminación es preferentemente de -78 a 50°C, más preferentemente de -50 a 40°C, todavía más preferentemente de -30 a 30°C desde el punto de vista del rendimiento.

Cuando la amina se usa como la base, la temperatura de reacción de la reacción de eliminación es preferentemente de 0 a 180°C, más preferentemente de 10 a 150°C, todavía más preferentemente de 20° a 130°C.

El tiempo de reacción de la reacción de eliminación puede seleccionarse libremente. Desde el punto de vista del rendimiento, es preferente controlar la reacción mediante cromatografía de gases (GC) o cromatografía de capa fina de gel de sílice (TLC) y completar la reacción. Típicamente, requiere de aproximadamente 0,5 a 24 horas.

Los ejemplos del isómero geométrico del compuesto 2,4-dienal acetal que tiene un átomo de hidrógeno como R¹ incluir un compuesto (2E)-2,4-pentadienal acetal y un compuesto (2Z)-2,4-pentadienal acetal.

Los ejemplos del isómero geométrico del compuesto 2,4-dienal acetal (2) que tiene, como R¹, un grupo hidrocarbonado monovalente sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 13 átomos de carbono incluyen un compuesto (2E,4E)-2,4-dienal acetal, un compuesto (2E,4Z)-2,4-dienal acetal, un compuesto (2Z,4E)-2,4-dienal acetal y un compuesto (2Z,4Z)-2,4-dienal acetal.

A continuación, se describe una etapa de desprotección del compuesto 2,4-dienal acetal (2) para obtener un compuesto 2,4-dienal (3).

Los ejemplos de la desprotección incluyen la desprotección mediante una reacción de hidrólisis y la desprotección mediante una reacción de sustitución nucleófila.

Primero, se describe la desprotección mediante una reacción de hidrólisis.

5 Los ejemplos de un ácido a ser usado para la desprotección mediante una reacción de hidrólisis incluyen un ácido inorgánico y una sal del mismo, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y sus sales; un ácido orgánico y una sal del mismo, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico y sus sales; ácido de Lewis tal como tetrafluoroborato de litio, trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro de zinc, bromuro de zinc, yoduro de zinc, tetracloruro de estaño, tetrabromuro de estaño, dicloruro de estaño, tetracloruro de titanio, tetrabromuro de titanio y trimetilyodosilano; un óxido tal como alúmina, gel de sílice y titania; y un mineral tal como montmorillonita. El ácido puede usarse individualmente o en una combinación de dos o más.

10 La cantidad de ácido a ser usado para la desprotección mediante una reacción de hidrólisis es preferentemente pequeña desde el punto de vista económico. Puede seleccionarse libremente siempre que pueda conseguirse una velocidad de reacción adecuada para el uso práctico. Es preferentemente de 0,00001 a 10.000 mol, más preferentemente de 0,0001 a 1.000 mol, todavía más preferentemente de 0,001 a 100 mol por mol del compuesto 2,4-dienal acetal que sirve como sustrato.

15 Los ejemplos del disolvente a ser usado para la desprotección mediante una reacción de hidrólisis incluyen éteres tales como dietiléter, dibutiléter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; hidrocarburos tales como hexano, heptano, benceno, tolueno, xileno y cumeno; disolventes basados en cloro tales como cloruro de metileno, cloroformo y tricloroetileno; cetonas tales como acetona y 2-butanona; disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilsulfóxido y triamida hexametilfosfórica; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de n-butilo; y alcoholes tales como metanol, etanol y alcohol t-butílico. El disolvente puede usarse individualmente o en una combinación de dos o más.

La cantidad del disolvente a ser usado para la desprotección mediante una reacción de hidrólisis es preferentemente de 0 a 10.000 g por mol del compuesto 2,4-dienal acetal.

25 Con respecto a una cantidad de agua a añadir para la desprotección mediante una reacción de hidrólisis, la mayor cantidad de agua es más ventajosa ya que el equilibrio se desplaza hacia el lado de formación de aldehído. Sin embargo, la cantidad de agua es preferentemente de 1 a 10.000 mol, más preferentemente de 1 a 1.000 mol, todavía más preferentemente de 1 a 500 mol por mol del compuesto 2,4-dienal acetal en consideración de la economía, la eficiencia de trabajo, el rendimiento y similares.

30 En la desprotección mediante una reacción de hidrólisis, puede producirse un compuesto 2,4-dienal que mantiene la estructura geométrica del material de partida compuesto 2,4-dienal acetal ajustando el pH de la solución acuosa en el sistema de reacción a preferentemente más de 1,0, más preferentemente más de 1,0 y menos de 7,0, todavía más preferentemente 2,0 o más y 6,0 o menos. Por otra parte, ajustando el pH de la solución acuosa en el sistema de reacción a preferentemente 1 o menos, más preferentemente -1,0 o más y 1,0 o menos, todavía más preferentemente 0 o más y 1,0 o menos, la isomerización se produce y el compuesto (2E,4E)-2,4-dienal se obtiene de manera selectiva independientemente de la estructura geométrica en las posiciones C2 y C4 del material de partida compuesto 2,4-dienal acetal.

El valor de pH puede medirse, por ejemplo, con papel de ensayo de pH o un medidor de pH mientras la temperatura de un líquido a ser medido se establece a 25°C.

40 La temperatura de reacción de la desprotección mediante una reacción de hidrólisis es preferentemente de -78 a 160°C, más preferentemente de -50 a 140°C, todavía más preferentemente de -30 a 120°C, aunque depende de las condiciones de reacción.

45 El tiempo de reacción de la desprotección mediante una reacción de hidrólisis puede seleccionarse libremente. Es preferente supervisar la reacción mediante cromatografía de gases (GC) o cromatografía de capa fina de gel de sílice (TLC) y completar la reacción desde el punto de vista del rendimiento. Típicamente, requiere de aproximadamente 0,5 a 24 horas.

La reacción puede realizarse mientras se elimina un alcohol generado por la hidrólisis del compuesto acetal desde el sistema de reacción mediante un procedimiento tal como destilación o separación de capas.

A continuación, se describe la desprotección mediante una reacción de sustitución nucleofílica.

50 Los ejemplos de un reactivo nucleofílico a ser usado para la desprotección mediante una reacción de sustitución nucleofílica incluyen una sal de haluro metálico tal como yoduro de litio, yoduro de sodio, yoduro de potasio, tetracloruro de titanio y cloruro de zinc; un haluro de boro tal como tribromuro de boro y bromodimetilborano; y un haluro de silicio tal

como yodotrimetilsilano y bromotrimetilsilano. El reactivo nucleofílico puede usarse individualmente o en una combinación de dos o más.

5 La cantidad del reactivo nucleófilo a ser usado para la desprotección mediante una reacción de sustitución nucleófila es preferentemente de 0,6 a 20 moles, más preferentemente de 0,7 a 10 moles, todavía más preferentemente de 0,8 a 5 moles por mol del sustrato compuesto 2,4-dienal acetal.

10 Los ejemplos del disolvente a ser usado para la desprotección mediante una reacción de sustitución nucleófila incluyen éteres tales como dietiléter, dibutiléter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; hidrocarburos tales como hexano, heptano, benceno, tolueno, xileno y cumeno; disolventes basados en cloro tales como cloruro de metileno, cloroformo y tricloroetileno; cetonas tales como acetona y 2-butanona; disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilsulfóxido y triamida hexametilsulfónica; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de n-butilo; y alcoholes tales como metanol, etanol y alcohol t-butílico. El disolvente puede usarse individualmente o en una combinación de dos o más.

La cantidad del disolvente a ser usado para la desprotección mediante una reacción de sustitución nucleófila es preferentemente de 0 a 10.000 g por mol del compuesto 2,4-dienal acetal.

15 La temperatura de reacción de la desprotección mediante una reacción de sustitución nucleofílica es preferentemente de -78 a 160°C, más preferentemente de -50 a 140°C, todavía más preferentemente de -30 a 120°C, aunque depende de las condiciones de reacción.

20 El tiempo de reacción de la desprotección mediante una reacción de sustitución nucleófila puede seleccionarse libremente. Es preferente supervisar la reacción mediante cromatografía de gases (GC) o cromatografía de capa fina de gel de sílice (TLC) y completar la reacción desde el punto de vista del rendimiento. Típicamente, requiere de aproximadamente 0,5 a 24 horas.

Tal como se ha descrito anteriormente, se proporcionan procedimientos convenientes y eficientes para la producción de un compuesto 2,4-dienal acetal y un compuesto 2,4-dienal, que son útiles como intermedios.

Ejemplos

25 La invención se describirá a continuación en más detalle mediante los Ejemplos.

Se obtiene una muestra para la medición del espectro de un compuesto mediante la purificación de un producto crudo, si es necesario. La expresión "rendimiento bruto" significa un rendimiento calculado sin purificación.

Ejemplo 1

<Producción N° 1 de (Z)-5,5-dietoxi-1,3-pentadieno (2)>

30 En una atmósfera de nitrógeno, se colocaron t-butoxido de potasio (169 g, 1,51 mol) y DMF (467 g) en un reactor, se agitó a una temperatura de 0 a 5°C, se sometió a una adición gota a gota de (Z)-5,5-dietoxi-3-pentenil metoximetil éter (262 g, 1,20 mol) a entre 0 y 10°C, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de la adición de agua a la mezcla del producto de reacción, la mezcla resultante se extrajo con hexano. La fase orgánica separada de esta manera se sometió a un tratamiento convencional que incluía lavado, secado y concentración, seguido de destilación a presión reducida para obtener el (Z)-5,5-dietoxi-1,3-pentadieno (2) deseado (187 g, 1,07 mol) con un rendimiento del 89%.

(Z)-5,5-dietoxi-1,3-pentadieno (2)

Líquido aceitoso incoloro a amarillo claro

40 IR (D-ATR): $\nu=3088, 2976, 2930, 2880, 1595, 1482, 1444, 1373, 1325, 1291, 1123, 1055, 1002, 911, 841, 793, 604, 534$ cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta=1,17-1,22$ (6H, t, $J=7,1\text{Hz}$), $3,46-3,54$ (2H, m), $3,61-3,67$ (2H, m), $5,20$ (1H, d, $J=10,3\text{Hz}$), $5,25-5,28$ (1H, m), $5,31$ (1H, dd, $J=1,1, 6,5\text{Hz}$), $5,47$ (1H, dd, $J=6,3, 11,3\text{Hz}$), $6,15$ (1H, t, $J=11,3\text{Hz}$), $6,68-6,76$ (1H, m) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3): $\delta=15,18, 60,53, 97,69, 120,08, 128,47, 131,87, 132,53$ ppm.

45 Ejemplo 2

<Producción N° 2 de (Z)-5,5-dietoxi-1,3-pentadieno (2)>

Se obtuvo (Z)-5,5-dietoxi-1,3-pentadieno (2) (143 g, 1,02 mol) con un rendimiento del 85% de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por el uso de una solución de tetrahidrofurano de hexametildisilazida de sodio (1,9 mol/l, 795 ml, 1,51 mol) en lugar de t-butoxido de potasio (169 g, 1,51 mol).

Ejemplo 3

5 <Producción de (E)-5,5-dietoxi-1,3-pentadieno (2)>

Se obtuvo (E)-5,5-dietoxi-1,3-pentadieno (2) (161 g, 1,03 mol) con un rendimiento del 86% de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por el uso de (E)-5,5-dietoxi-3-pentenil metoximetil éter (262 g, 1,20 mol) en lugar de (Z)-5,5-dietoxi-3-pentenil metoximetil éter (262 g, 1,20 mol).

(E)-5,5-dietoxi-1,3-pentadieno (2)

10 Líquido aceitoso incoloro a amarillo claro

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ =1,20 (6H, t, J =7,1Hz), 3,41-3,52 (2H, m), 3,60-3,66 (2H, m), 4,93 (1H, d, J =4,6Hz), 5,14 (1H, dd, J =1,4, 14,1 Hz), 5,24-5,27 (1H, m), 5,67 (1H, dd, J =5,2, 14,6 Hz), 6,29-6,37 (2H, m) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3): δ =15,17, 60,92, 100,93, 118,76, 130,51, 133,53, 135,90 ppm.

Ejemplo 4

15 <Producción de (E)-2-buta-1,3-dienil-4-metil-1,3-dioxolano (2)>

Se obtuvo (E)-2-buta-1,3-dienil-4-metil-1,3-dioxolano (2) (143 g, 1,02 mol) con un rendimiento del 85% de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por el uso de (E)-2-(4-metoximetoxi-1-butenil)-4-metil-1,3-dioxolano (243 g, 1,20 mol) en lugar de (Z)-5,5-dietoxi-3-pentenil metoximetil éter (262 g, 1,20 mol).

(E)-2-buta-1,3-dienil-4-metil-1,3-dioxolano (2)

20 Líquido aceitoso incoloro a amarillo claro

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ =1,27 (1,5H, d, J =6,1Hz), 1,31 (1,5H, d, J =6,1Hz), 3,41 (0,5H, t, J =7,5Hz), 3,46 (0,5H, t, J =7,5Hz), 3,99 (0,5H, dd, J =6,3, 7,6Hz), 4,13 (0,5H, dd, J =5,9, 7,6Hz), 4,15-4,29 (1H, m), 5,17-5,20 (1H, m), 5,27-5,34 (1,5H, m), 5,42 (0,5H, d, J =6,1Hz), 5,63-5,72 (1H, m), 6,30-6,42 (2H, m) ppm.

Ejemplo 5

25 <Producción N° 1 de (Z)-5,5-dimetoxi-1,3-pentadieno (2)>

En una atmósfera de nitrógeno, se colocaron (Z)-5,5-dimetoxi-3-pentenil benzoato (1,03 g, 4,12 mmol) y THF (33 g) en un reactor, se agitó a una temperatura de 0 a 5°C, se sometió a una adición gota a gota de una solución de tolueno de hexametildisilazida de potasio (0,5 mol/l, 12,4 ml, 6,18 mmol) a entre 0 y 10°C, y a continuación se agitó a una temperatura de 0 a 10°C durante 3 horas. Después de la adición de agua a la mezcla del producto de reacción, la mezcla resultante se extrajo con éter. La fase orgánica separada de esta manera se sometió a un tratamiento convencional que incluía lavado, secado y concentración para obtener el (Z)-5,5-dimetoxi-1,3-pentadieno (2) deseado (0,422 g, 3,30 mmol) con un rendimiento bruto del 80%.

30

(Z)-5,5-dimetoxi-1,3-pentadieno (2)

Líquido aceitoso incoloro a amarillo claro

35 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ =3,27 (3H, s), 5,14 (1H, dd, J =1,6, 6,2Hz), 5,17-5,26 (2H, m), 5,37 (1H, dd, J =6,1, 11,1Hz), 6,14 (1H, dt, J =0,8, 11,8Hz), 6,61-6,69 (1H, m) ppm.

Ejemplo 6

<Producción N° 2 de (Z)-5,5-dimetoxi-1,3-pentadieno (2)>

40 En una atmósfera de nitrógeno, se colocaron t-butoxido de potasio (3,35 g, 29,9 mmol) y DMF (20 g) en un reactor, se agitó a una temperatura de 0 a 5°C, se sometió a una adición gota a gota de (Z)-etil 5,5-dimetoxi-3-pentenil éter (3,48 g, 20,0 mmol) a entre 0 y 10°C, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la adición de agua a la mezcla del producto de reacción, la mezcla resultante se extrajo con éter. La fase orgánica separada de esta manera se sometió a un tratamiento convencional que incluía lavado, secado y concentración para obtener el (Z)-5,5-dimetoxi-1,3-pentadieno (2) deseado (1,92 g, 15,0 mmol) con un rendimiento bruto del 75%.

Ejemplo 7

<Producción N° 3 de (Z)-5,5-dimetoxi-1,3-pentadieno (2)>

5 Se obtuvo (Z)-5,5-dimetoxi-1,3-pentadieno (2) (2,08 g, 16,2 mmol) con un rendimiento bruto del 81% de la misma manera que en el Ejemplo 5, excepto por el uso de (Z)-5,5-dimetoxi-3-penteniloxitrimetilsilano (4,37 g, 20,0 mmol) en lugar de (Z)-etil 5,5-dimetoxi-3-pentenil éter (3,48 g, 20,0 mmol).

Ejemplo 8

<Producción N° 4 de (Z)-5,5-dimetoxi-1,3-pentadieno (2)>

10 Se obtuvo (Z)-5,5-dimetoxi-1,3-pentadieno (2) (2,08 g, 16,2 mmol) con un rendimiento bruto del 81% de la misma manera en el Ejemplo 5, excepto por el uso de (Z)-5,5-dimetoxi-3-pentenil metanosulfonato (4,49 g, 20,0 mmol) en lugar de (Z)-etil 5,5-dimetoxi-3-pentenil éter (3,48 g, 20,0 mmol).

Ejemplo 9

<Producción N° 5 de (Z)-5,5-dimetoxi-1,3-pentadieno (2)>

15 Se obtuvo (Z)-5,5-dimetoxi-1,3-pentadieno (2) (2,05 g, 16,0 mmol) con un rendimiento bruto del 80% de la misma manera que en el Ejemplo 5, excepto por el uso de (Z)-5-cloro-1,1-dimetoxi-3-penteno (3,29 g, 20,0 mmol) en lugar de (Z)-etil 5,5-dimetoxi-3-pentenil éter (3,48 g, 20,0 mmol).

Ejemplo 10

<Producción N° 1 de 1,1-dietoxi-2,4-hexadieno (2)>

20 En una atmósfera de nitrógeno, se colocaron (Z)-6,6-dietoxi-4-hexen-2-il metanosulfonato (260 mg, 0,976 mmol), DBU (220 mg, 1,45 mmol) y tolueno (4 g) en un reactor y se agitó con calentamiento y reflujo durante 5 horas. Después de la adición de agua a la mezcla del producto de reacción, la fase orgánica separada de esta manera se sometió a tratamiento convencional que incluía lavado, secado y concentración para obtener el 1,1-dietoxi-2,4-hexadieno (2) deseado (122 mg, 0,781 mmol) como una mezcla de isómeros geométricos 2Z4E:2Z4Z=73:27 con un rendimiento bruto del 80%.

1,1-dietoxi-2,4-hexadieno (2)

25 Líquido aceitoso incoloro a amarillo claro

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ=1,18-1,24 (6H, m), 1,78 (3H, dd, J=1,5, 6,9Hz), 3,46-3,54 (2H, m), 3,61-3,68 (2H, m), 5,29-5,34 (2H, m), 5,77 (1H, dd, J=7,0, 14,9 Hz), 6,08-6,14 (1H, m), 6,33-6,50 (1H, m) ppm (isómero ZE).

Ejemplo 11

<Producción N° 2 de 1,1-dietoxi-2,4-hexadieno (2)>

30 En una atmósfera de nitrógeno, se colocaron t-butoxido de potasio (1,68 g, 15,0 mmol) y DMF (50 g) en un reactor, se agitó a una temperatura de 0 a 5°C, se sometió a una adición gota a gota de (Z)-6,6-dietoxi-4-hexen-2-il metoximetil éter (2,58 g, 11,1 mmol) a entre 0 y 10°C, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de la adición de agua a la mezcla del producto de reacción, la mezcla resultante se extrajo con éter. La fase orgánica separada de esta manera se sometió a un tratamiento convencional que incluía lavado, secado y concentración para obtener el 1,1-dietoxi-2,4-hexadieno (2) deseado (1,23 g, 7,22 mmol) como una mezcla 2Z4E:2Z4Z=73:27 de isómeros geométricos con un rendimiento bruto del 65%.

35

40 Tal como se muestra en los Ejemplos 1 a 11, un compuesto 2,4-dienal acetal puede producirse de manera eficiente sometiendo un compuesto 2-enal acetal que tiene un grupo saliente en la posición C5 a una reacción de eliminación en presencia de una base. Incluso si el grupo saliente tiene una baja capacidad saliente, tal como el grupo alcoxi, el grupo aciloxi o el grupo sililoxi, se permite que la reacción de eliminación continúe en condiciones poco rigurosas.

Ejemplo comparativo 1

<Producción de (E)-1,3-tetradecadieno>

45 En una atmósfera de nitrógeno, se colocaron t-butoxido de potasio (1,69 g, 15,1 mmol) y DMF (4,7 g) en un reactor, se agitó a una temperatura de 0 a 5°C, se sometió a una adición gota a gota de (E)-3-tetradecadienil metoximetil éter (3,08 g, 12,0 mmol) a entre 0 y 10°C, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de la adición de agua a la mezcla del producto de reacción, la mezcla resultante se extrajo con hexano. La fase orgánica

5 separada de esta manera se sometió a un tratamiento convencional que incluía lavado, secado y concentración para obtener un producto bruto que contenía una mezcla (0,653 g, 3,36 mmol) de isómeros geométricos de 1,3-tetradecadieno e isómeros posicionales con respecto al doble enlace (0,653 g, 3,36 mmol) así como el material de partida (E)-3-tetradecadienil metoximetil éter (0,584 g, 2,28 mmol). Se confirmó mediante GC/MS que había al menos seis isómeros de tetradecadieno. No pudieron identificarse ni la geometría ni la posición del doble enlace y no pudo calcularse el rendimiento del (E)-1,3-tetradecadieno. El rendimiento bruto como una mezcla de isómeros de tetradecadieno fue del 28%.

De esta manera, en el sustrato que tiene un grupo hidrocarbonado en lugar del grupo acetal en la posición α del doble enlace, la eliminación no se realizó de manera eficiente.

10 Ejemplo 12

<Producción N° 1 de (E)-2,4-pentadienal (3)>

15 En una atmósfera de nitrógeno, se colocaron (Z)-5,5-dietoxi-1,3-pentadieno (77,5 g, 0,496 mol), tolueno (632 g) y agua (18 g) en un reactor, se agitó entre 0 y 10°C, se sometió a una adición gota a gota de ácido clorhídrico al 20% (71 g) a una temperatura de 0 a 10°C, y a continuación se agitó a una temperatura de 0 a 10°C durante 3 horas. Se confirmó que el valor de pH de la fase acuosa era inferior a 1 con papel de ensayo de pH. Después de la adición de agua a la mezcla del producto de reacción, la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio. La fase orgánica separada de esta manera se sometió a tratamiento convencional que incluía lavado y secado para obtener una solución de tolueno (681 g) del (E)-2,4-pentadienal (3) deseado (39,7 g, 0,483 mol) con un rendimiento del 97%

(E)-2,4-Pentadienal (3)

20 Líquido aceitoso incoloro a amarillo claro

IR (D-ATR): $\nu=2817, 2726, 1683, 1635, 1592, 1421, 1172, 1108, 1017, 997, 935, 853, 600 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta=5,60$ (1H, dd, $J=0,8, 19,9\text{Hz}$), $5,70-5,74$ (1H, m), $6,12-6,16$ (1H, m), $6,52-6,60$ (1H, m), $7,05-7,10$ (1H, m), $9,56$ (1H, d, $J=7,7\text{Hz}$) ppm,

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3): $\delta=127,45, 132,26, 134,73, 151,85, 193,65$ ppm.

25 Ejemplo 13

<Producción N° 2 de (E)-2,4-pentadienal (3)>

Se obtuvo una solución de tolueno (681 g) de (E)-2,4-pentadienal (3) (39,7 g, 0,483 mol) con un rendimiento del 97% de la misma manera que en el Ejemplo 12, excepto por el uso de (E)-5,5-dietoxi-1,3-pentadieno (77,5 g, 0,496 mol) en lugar de (Z)-5,5-dietoxi-1,3-pentadieno (77,5 g, 0,496 mol).

30 Ejemplo 14

<Producción N° 1 de (Z)-2,4-pentadienal (3)>

35 En una atmósfera de nitrógeno, se colocaron (Z)-5,5-dietoxi-1,3-pentadieno (77,5 g, 0,496 mol), tolueno (632 g) y agua (261 g) en un reactor, se agitó a entre 0 y 10°C, se sometió a una adición gota a gota de ácido clorhídrico al 20% (1 g) a una temperatura de 0 a 10°C, y a continuación se agitó a entre 0 y 10°C durante 3 horas. Se confirmó que el valor de pH de la fase acuosa era igual a 2 con papel de ensayo de pH. Después de la adición de agua a la mezcla del producto de reacción, la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio. La fase orgánica separada de esta manera se sometió a un tratamiento convencional que incluía lavado y secado para obtener una solución de tolueno (681 g) del (Z)-2,4-pentadienal (3) deseado (39,7 g, 0,483 mol) con un rendimiento del 97%

(Z)-2,4-pentadienal (3)

40 Líquido aceitoso incoloro a amarillo claro

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta=5,66-5,73$ (2H, m), $5,97-6,01$ (1H, m), $6,97-7,09$ (1H, m), $7,25-7,40$ (1H, m), $10,27$ (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$) ppm.

Ejemplo 15

<Producción N° 2 de (Z)-2,4-pentadienal (3)>

45 En una atmósfera de nitrógeno, se colocaron (Z)-5,5-dietoxi-1,3-pentadieno (77,5 g, 0,496 mol), tolueno (632 g), agua (150 g) y ácido acético (5 g) en un reactor. Se confirmó que el valor de pH de la fase acuosa era igual a 3 con papel de

5 ensayo de pH. A continuación, la presión se redujo a 150 mmHg, seguido de agitación a 75°C y destilación de etanol durante 3 horas. Después de la adición de agua a la mezcla del producto de reacción, la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio. La fase orgánica separada de esta manera se sometió a un tratamiento convencional que incluía lavado y secado para obtener una solución de tolueno (681 g) del (Z)-2,4-pentadienal deseado (39,7 g, 0,483 mol) con un rendimiento del 97%.

Ejemplo 16

<Producción de (2E,4E)-2,4-hexadienal (3)>

10 En una atmósfera de nitrógeno, se colocó una mezcla 2Z4E:2Z4Z=73:27 de isómeros geométricos de 1,1-dietoxi-2,4-hexadieno (8,44 g, 49,6 mmol), tolueno (63 g) y agua (2 g) en un reactor, se agitó a entre 0 y 10°C, se sometió a una adición gota a gota de ácido clorhídrico al 20% (7 g) a una temperatura de 0 a 10°C, y a continuación se agitó a una temperatura de 0 a 10°C durante 3 horas. Se confirmó que el valor de pH de la fase acuosa era inferior a 1 con papel de ensayo de pH. Después de la adición de agua a la mezcla del producto de reacción, la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio. La fase orgánica separada de esta manera se sometió a un tratamiento convencional que incluía lavado y secado para obtener una solución de tolueno (68 g) del (2E,4E)-2,4-hexadienal (3) deseado (4,64 g, 48,3 mmol) con un rendimiento del 97%.

(2E, 4E) -2,4-hexadienal (3)

Líquido aceitoso incoloro a amarillo claro

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ=1,92 (3H, d, J=5,2Hz), 6,06 (1H, dd, J=7,9, 15,4Hz), 6,18-6,44 (2H, m), 7,00-7,16 (1H, m), 9,54 (1H, d, J=7,9Hz) ppm.

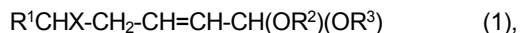
20 Mediante una desprotección del 2,4-dienal acetal tal como se ha descrito en los Ejemplos 12 a 16, puede producirse de manera eficiente un compuesto 2,4-dienal. En la desprotección mediante una reacción de hidrólisis, puede producirse de manera selectiva un isómero geométrico de un compuesto 2,4-dienal seleccionando el valor de pH de la solución acuosa en el sistema de reacción según sea necesario.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un compuesto 2,4-dienal acetal de Fórmula (2):



5 que comprende una etapa de someter un compuesto 2-enal acetal que tiene un grupo X saliente en la posición C5 y que se expresa por la Fórmula (1):



10 en la que, R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado monovalente sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 13 átomos de carbono, R² y R³ representan cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado monovalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o R² y R³ se unen entre sí para formar, como R²-R³, un grupo hidrocarbonado divalente que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, X representa un grupo saliente que es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo aciloxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo sililoxi que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, un grupo alcanosulfoniloxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arenosulfoniloxi que tiene de 6 a 20 átomos de carbono o un átomo halógeno, a una reacción de eliminación en presencia de una base para obtener el compuesto 2,4-dienal acetal (2).

15 2. El procedimiento de producción de un compuesto 2,4-dienal acetal según la reivindicación 1, en el que la base se selecciona de entre el grupo que consiste en un alcóxido metálico, un reactivo organometálico, una amida metálica, un hidruro metálico y una amina.

3. El procedimiento de producción de un compuesto 2,4-dienal acetal según la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno.

20 4. Un procedimiento de producción de un compuesto 2,4-dienal de Fórmula (3):



que comprende el procedimiento según la reivindicación 1 para obtener un compuesto 2,4-dienal acetal de Fórmula (2):



y una etapa de desprotección del compuesto 2,4-dienal acetal (2) para obtener el compuesto 2,4-dienal (3).

25 5. El procedimiento de producción de un compuesto 2,4-dienal según la reivindicación 4, en el que la base se selecciona de entre el grupo que consiste en un alcóxido metálico, un reactivo organometálico, una amida metálica, un hidruro metálico y una amina.

6. El procedimiento de producción de un compuesto 2,4-dienal según la reivindicación 4 o 5, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno.