



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 327 718**

(51) Int. Cl.:

B01J 31/22 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

C07C 41/03 (2006.01)

C07C 43/23 (2006.01)

C07D 213/64 (2006.01)

B01J 27/20 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02720443 .7**

(96) Fecha de presentación : **17.04.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1380342**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2004**

(54) Título: **Catalizador complejo; su procedimiento de producción y procedimiento de producción de un derivado alcohólico realizado con este catalizador complejo.**

(30) Prioridad: **18.04.2001 JP 2001-119307**
28.09.2001 JP 2001-300868
28.09.2001 JP 2001-300869
28.09.2001 JP 2001-300870

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.11.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.11.2009

(73) Titular/es: **Sumitomo Chemical Company, Limited**
27-1, Shinkawa 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-8260, JP

(72) Inventor/es: **Sasaki, Kazuaki**

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 327 718 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

Catalizador complejo; su procedimiento de producción y procedimiento de producción de un derivado alcohólico realizado con este catalizador complejo.

Campo técnico de la invención

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la producción de derivados alcohólicos y más particularmente con un procedimiento para la producción regio- o estereo-selectiva de derivados alcohólicos, así como con catalizadores que tienen una excelente regio- y estereo-selectividad.

Técnica anterior

Es sabido que la 2-[1-metil-2-(4-fenoxifeno-xi)etoxi]piridina, que es un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno y que tiene actividad de hormona juvenil, es producida mediante un procedimiento en el que un derivado alcohólico, tal como 1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)-etanol, reacciona con un compuesto heterocíclico halogenado que contiene nitrógeno, tal como 2-cloropiridina, en presencia de una base (JP 3.034.951 A). El derivado alcohólico, 1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etanol, que es un intermediario de producción, ha sido producido, por ejemplo, por reacción de óxido de propileno con 4-fenoxifenol en presencia de una base. En este proceso, sin embargo, además del 1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etanol deseado, se produce también su isómero, 2-metil-2-(4-fenoxifenoxi)-etanol, como subproducto; por lo tanto, es necesario separar y eliminar este isómero por una técnica de separación, tal como la cristalización. Por esta razón, no siempre se puede decir que el procedimiento anterior sea un procedimiento muy satisfactorio desde un punto de vista industrial.

Además, para producir compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno ópticamente activos, se requiere la etapa de tratamiento de un éster de ácido carboxílico orgánico del derivado alcohólico anterior con una esterasa derivada de microorganismo para provocar una hidrólisis asimétrica, que da un derivado alcohólico ópticamente activo. No siempre se puede decir que esto sea muy satisfactorio desde un punto de vista industrial, ya que aumenta el número de etapas para la producción.

Objetivo de la invención

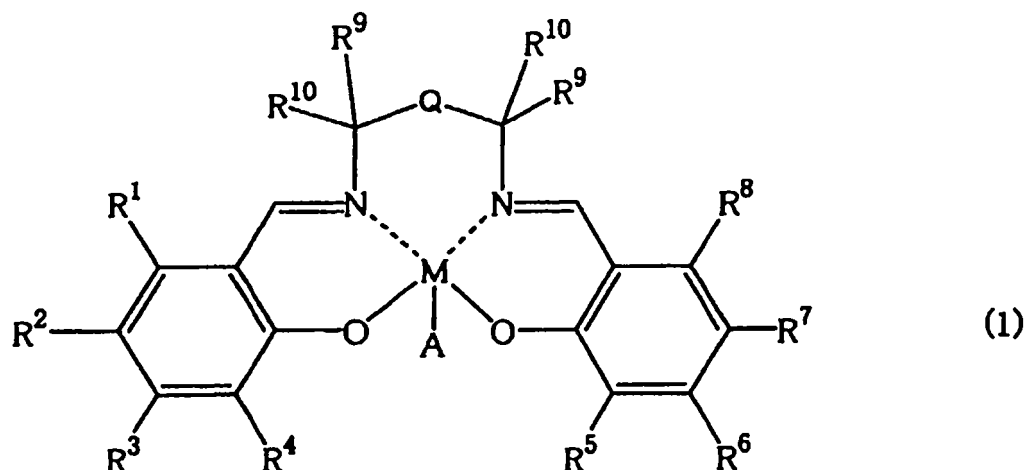
El objetivo primario de la invención es proporcionar un procedimiento industrialmente ventajoso para la producción de derivados alcohólicos como se ha descrito anteriormente.

Resumen de la invención

Según el procedimiento de la presente invención, se puede obtener un derivado alcohólico de un modo regio- y estereo-selectivo mediante el uso de un catalizador como se describe más adelante para la reacción de un compuesto etérico cíclico, un ejemplo típico del cual es el óxido de propileno, con un derivado fenólico. Además, por reacción del derivado alcohólico obtenido mediante este procedimiento con un compuesto heterocíclico halogenado que contiene nitrógeno, se puede producir el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno deseado en un alto rendimiento.

Es decir, la presente invención proporciona:

1. un catalizador complejo que tiene como componentes un ácido de Lewis y un complejo metálico de fórmula (1):



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alquienilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, nitro, amino, carbamoilo, carboxilo, arilo sustituido o sin sustituir o sililo; o dos grupos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 adyacentes se combinan entre sí para representar un anillo de naftaleno mediante la formación de un anillo junto con un anillo de benceno al que están unidos;

uno de R^9 y R^{10} es hidrógeno y el otro es fenilo o naftilo eventualmente sustituido con al menos uno seleccionado entre el grupo consistente en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo, haloalcoxi y halógeno; o cualquiera de los pares de R^9 y R^{10} unidos a los diferentes átomos de carbono se combinan entre sí en sus extremos para formar una unión tetrametileno y el otro par son átomos de hidrógeno;

Q es un enlace sencillo o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono; o Q se combina con R^9 y R^{10} para representar 1,1'-binaftilo unido a los átomos de nitrógeno en las posiciones 2 y 2';

M es un ion cobalto, un ion cromo o un ion manganeso; y

A es un contraión o ligando equilibrador;

donde el ácido de Lewis es un haluro de aluminio, un haluro de dialquilaluminio, un trialcoxialuminio, un haluro de titanio, un tetraalcoxitanio, un haluro de boro o un haluro de zinc;

2. un procedimiento como se define en la reivindicación 5 para la producción del anterior catalizador complejo;

3. un procedimiento según se define en la reivindicación 6 ó 8 para la producción de un derivado alcohólico, caracterizado por el hecho de que un compuesto etérico cíclico reacciona un derivado fenólico en presencia del anterior catalizador complejo; y

4. un procedimiento según se define en la reivindicación 7 ó 9, que incluye además la etapa de la reacción del derivado alcohólico con un compuesto heterocíclico halogenado que contiene nitrógeno en presencia de una base para obtener un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno.

Descripción detallada de la invención

Primeramente, lo que sigue describirá el catalizador complejo metálico de fórmula (1).

En la anterior fórmula (1), el átomo de halógeno y los grupos alquilo, alquienilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, nitro, amino, carbamoilo, carboxilo, arilo y sililo, que están representados por R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 y R^8 , son definidos a continuación.

El átomo de halógeno puede incluir flúor, cloro, bromo y similares.

El grupo alquilo puede incluir grupos alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclicos de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, terc-pentilo, n-hexilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El grupo alcoxi puede incluir grupos alcoxi de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclicos de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-hexiloxi y ciclohexiloxi.

El grupo haloalquilo puede incluir los obtenidos por substitución con el/los anterior(es) átomo(s) de halógeno de uno o más átomos de hidrógeno del alquilo anterior, tales como clorometilo, cloroetilo, fluorometilo y trifluorometilo.

El grupo haloalcoxi puede incluir los obtenidos por substitución con el/los anterior(es) átomo(s) de halógeno de uno o más átomos de hidrógeno del alcoxi anterior, tales como clorometoxi, cloroetoxi, fluoroetoxi y trifluorometoxi.

El grupo alquienilo puede incluir grupos alquienilo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclicos de 2 a 6 átomos de carbono, tales como vinilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 2-metil-1-propenilo, pentenilo, hexenilo y ciclohexenilo.

El grupo alquinilo puede incluir grupos alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, tales como etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y hexinilo.

El grupo arilo sustituido o sin sustituir puede incluir grupos arilo eventualmente sustituidos con metilo, nitro o metoxi, tales como fenilo, toluilo, xililo, nitrofenilo, metoxifenilo y naftilo.

El grupo sililo puede incluir grupos sililo trisustituidos con grupos hidrocarbonados, y los grupos hidrocarbonados pueden incluir alquilo C_{1-4} o arilo. Como ejemplos específicos de éstos, se pueden incluir trimetilsililo, trietilsililo, trifenilsililo y terc-butildi-metilsililo.

ES 2 327 718 T3

Dos grupos adyacentes de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se combinan entre sí para representar un anillo de naftaleno junto con un anillo de benceno al que están unidos.

En la anterior fórmula (1), uno de R^9 y R^{10} es hidrógeno y el otro es fenilo o naftilo eventualmente substituido con al menos uno seleccionado entre el grupo consistente en alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo donde el grupo alquilo está halogenado, haloalcoxi donde el grupo alcoxi está halogenado y halógeno. Alternativamente, cualquiera de los pares R^9 y R^{10} unidos a los diferentes átomos de carbono se combinan entre sí para formar una unión tetrametileno. En este caso, el otro par son átomos de hidrógeno.

El grupo alquilo C_{1-4} puede incluir grupos alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y terc-butilo.

El grupo alcoxi C_{1-4} puede incluir grupos alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y terc-butoxi.

El átomo de halógeno puede incluir flúor, cloro, bromo y similares. El grupo fenilo o naftilo eventualmente substituido con al menos uno seleccionado entre el grupo consistente en alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo, haloalcoxi y halógeno puede incluir fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo y 4-tri-fluorometilfenilo.

El grupo alquileo de 2 a 4 átomos de carbono, que está representado por Q, puede incluir metileno, etileno, trimetileno y tetrametileno.

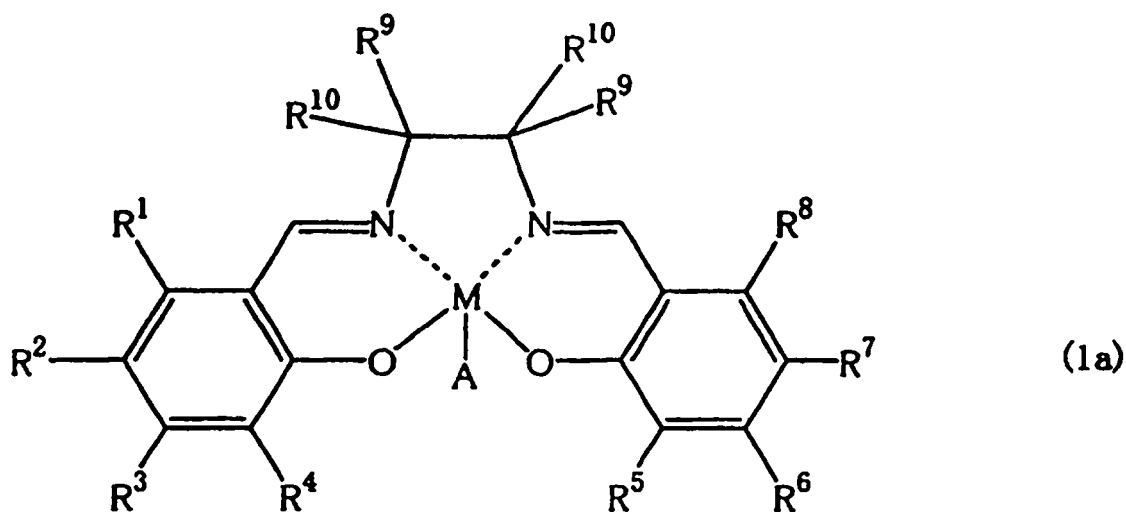
En la anterior fórmula (1), M es un ion metálico y A es un contraión o ligando equilibrador; por ejemplo, cuando la valencia iónica de un ion metálico es igual al número de coordinación de los ligandos, A no está presente. Cuando la valencia iónica de un ion metálico es diferente del número de coordinación, A es un contraión o un ligando.

El ion metálico es un ion cobalto, un ion cromo o un ion manganeso. El contraión o ligando puede incluir iones halógenos, tales como el ion cloruro, iones perfluoroalcóxido, tales como el ion nonafluoro-terc-butóxido, ligandos acetato y ligandos fenolato correspondientes a derivados fenólicos, que se utilizan en la reacción de compuestos etéricos cíclicos con derivados fenólicos como se describe más adelante. En particular, se prefieren los ligandos acetato y los ligandos fenolato correspondientes a derivados fenólicos, que se utilizan en la reacción de compuestos etéricos cíclicos con derivados fenólicos como se describe más adelante.

En la presente descripción, el átomo de halógeno y los grupos alquilo, alquileo, alqueniilo, alquiniilo y arilo encontrados en los compuestos de las fórmulas (2) a (6') se refieren a los mismos que los antes descritos, a menos que se indique en contrario.

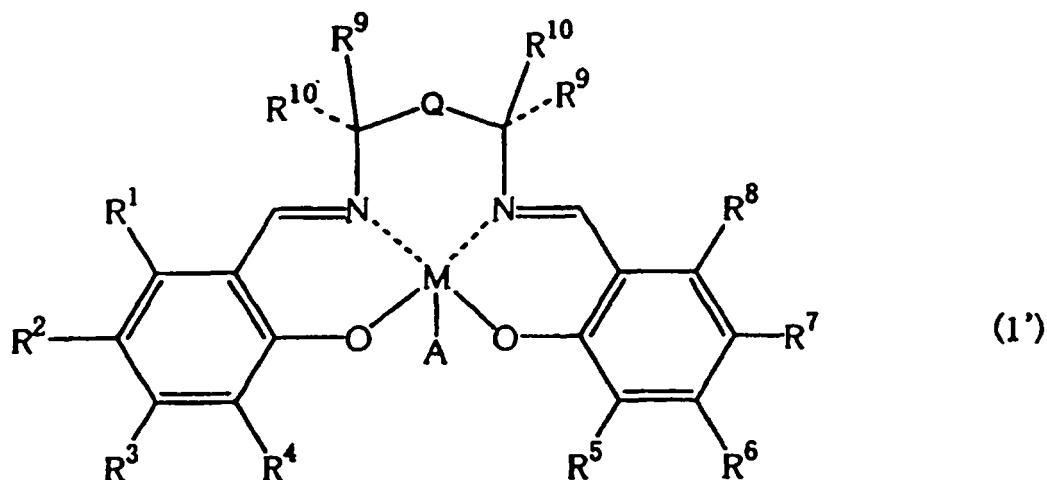
Los anteriores complejos metálicos de fórmula (1) pueden incluir los siguientes complejos metálicos de fórmula (1a), complejos metálicos ópticamente activos de fórmula (1') y complejos metálicos ópticamente activos de fórmula (1'a).

Más específicamente, los complejos metálicos de fórmula (1a) correspondientes a la anterior fórmula (1) donde Q es un enlace sencillo:



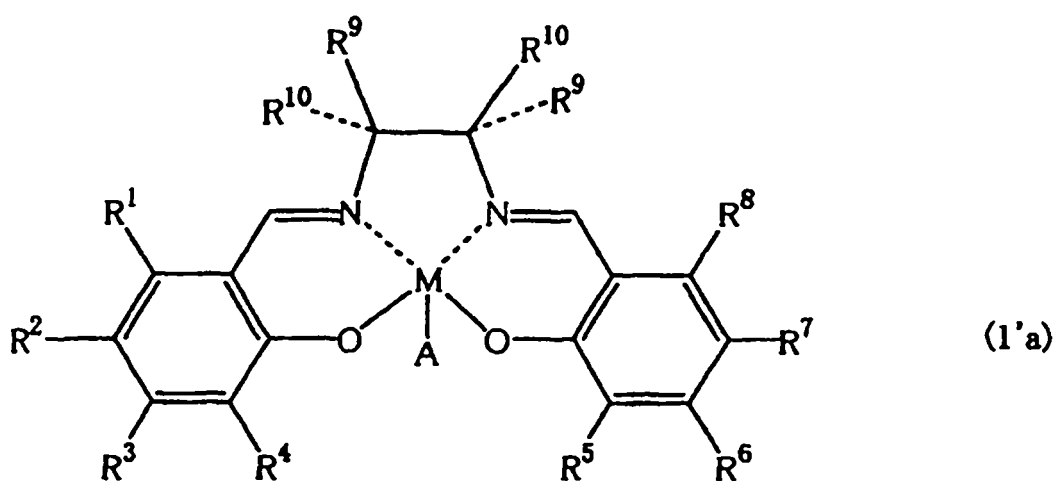
donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , M y A son como se ha definido anteriormente.

Además, los complejos metálicos ópticamente activos de fórmula (1'):



donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, M, A$ y Q son como se ha definido anteriormente.

Los complejos metálicos ópticamente activos de la siguiente fórmula (1'a) correspondientes a la anterior fórmula (1') donde Q es un enlace sencillo:



donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, M$ y A son como se ha definido anteriormente.

Los complejos metálicos de fórmula (1) o (1a) pueden incluir:

acetato de N,N-bis(saliciliden)-1,2-etilendiaminocobalto (III),

4-fenoxifenolato de N,N-bis(saliciliden)-1,2-etilendiaminocobalto (III),

acetato de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),

nonafluoro-terc-butóxido de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),

hexafluoroisopropóxido de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),

4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),

acetato de N,N'-bis(3,5-di-terc-pentilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),

ES 2 327 718 T3

nonafluoro-terc-butóxido de N,N'-bis(3,5-di-terc-pentil-saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 hexafluoroisopropóxido de N,N'-bis(3,5-di-terc-pentilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 5 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3,5-di-terc-pentilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 acetato de N,N'-bis(saliciliden)-1,2-ciclohexanodiamino-cobalto (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de N,N'-bis(saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 10 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 acetato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-metilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de N,N'-bis(3-terc-butil-5-metilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 15 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-metilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 acetato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-nitrosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 20 nonafluoro-terc-butóxido de N,N'-bis(3-terc-butil-5-nitrosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-nitrosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 acetato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-metoxisaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 25 nonafluoro-terc-butóxido de N,N'-bis(3-terc-butil-5-metoxisaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-metoxisaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 30 acetato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-clorosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de N,N'-bis(3-terc-butil-5-clorosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 35 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-clorosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 acetato de N,N'-bis(3-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de N,N'-bis(3-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 40 4-fenoxifenolato de N,N-bis(3-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 acetato de N,N-bis[(5-metil-3-(1-metil-1-feniletil)saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 45 nonafluoro-terc-butóxido de N,N'-bis[(5-metil-3-(1-metil-1-feniletil)saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto
 (III),
 4-fenoxifenolato de N,N'-bis[(5-metil-3-(1-metil-1-fenil-etil)saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 50 acetato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-trifenilmetilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de N,N'-bis(3-terc-butil-5-tri-fenilmetilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 4-fenoxifenolato de N,N-bis(3-terc-butil-5-trifenilmetilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 55 acetato de N,N'-bis[5-terc-butil-3-(1-metil-1-feniletil)-saliciliden]-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de N,N'-bis[5-terc-butil-3-(1-metil-1-feniletil)saliciliden]-1,2-ciclohexanodiaminoco-
 balto (III),
 60 4-fenoxifenolato de N,N'-bis[5-terc-butil-3-(1-metil-1-feniletil)saliciliden]-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 acetato de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-di-feniletilendiaminocobalto (III),
 65 nonafluoro-terc-butóxido de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-difeniletilendiaminocobalto (III),
 hexafluoroisopropóxido de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-difeniletilendiaminocobalto (III),

ES 2 327 718 T3

4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-difeniletildiaminocobalto (III),
 acetato de N,N'-bis(3,5-di-terc-pentilsaliciliden)-1,2-difeniletildiaminocobalto (III),
 5 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3,5-di-terc-pentilsaliciliden)-1,2-difeniletildiaminocobalto (III),
 acetato de N,N-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,1'-bi-naftalen-2,2'-diaminocobalto (III),
 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,1'-binaftalen-2,2'-diaminocobalto (III),
 10 acetato de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 15 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 acetato de N,N'-bis(saliciliden)-1,2-ciclohexanodiamino-cromo(III),
 nonafluoro-terc-butóxido de N,N'-bis(saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 20 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 acetato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-metilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 25 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-metilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 acetato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-nitrosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-nitrosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 30 acetato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-metoxisaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-metoxisaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 35 acetato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-clorosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-clorosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 acetato de N,N'-bis(3-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 40 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 acetato de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-di-feniletildiaminocromo (III),
 45 nonafluoro-terc-butóxido de N,N-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-difeniletildiaminocromo (III),
 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-difeniletildiaminocromo (III),
 acetato de N,N-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,1'-bi-naftalen-2,2'-diaminocromo (III),
 50 4-fenoxifenolato de N,N-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,1'-binaftalen-2,2'-diaminocromo (III),
 acetato de N,N-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 55 nonafluoro-terc-butóxido de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 acetato de N,N-bis(saliciliden)-1,2-ciclohexanodiamino-manganeso (III),
 60 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 acetato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-metilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 65 nonafluoro-terc-butóxido de N,N'-bis(3-terc-butil-5-metilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 acetato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-nitrosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),

ES 2 327 718 T3

4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-nitrosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),

acetato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-metoxisaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),

4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-metoxisaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),

acetato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-clorosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),

4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-clorosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),

acetato de N,N'-bis(3-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),

4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),

acetato de N,N-bis[5-metil-3-(1-metil-1-feniletil)saliciliden]-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),

4-fenoxifenolato de N,N'-bis[5-metil-3-(1-metil-1-fenil-etil)saliciliden]-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),

acetato de N,N-bis(3-terc-butil-5-trifenilmetilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),

4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3-terc-butil-5-trifenilmetilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),

acetato de N,N'-bis[5-terc-butil-3-(1-metil-1-feniletil)-saliciliden]-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),

4-fenoxifenolato de N,N'-bis[5-terc-butil-3-(1-metil-1-feniletil)saliciliden]-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),

acetato de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-di-feniletilendiaminomanganeso (III),

nonafluoro-terc-butóxido de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-difeniletilendiaminomanganeso (III),

4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-difeniletilendiaminomanganeso (III),

acetato de N,N-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,1'-bi-naftalen-2,2'-diaminomanganeso (III) y

4-fenoxifenolato de N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,1'-binaftalen-2,2'-diaminomanganeso (III).

Los complejos metálicos ópticamente activos de fórmula (1') o (1'a) pueden incluir:

acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),

nonafluoro-terc-butóxido de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),

hexafluoroisopropóxido de (R,R)-(-)-N,N-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),

4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),

acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),

nonafluoro-terc-butóxido de (R,R)-(-)-N,N'-bis(saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),

4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),

acetato de (R,R)-(-)-N,N-bis(3-terc-butil-5-metilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),

nonafluoro-terc-butóxido de (R,R)-(-)-N,N-bis(3-terc-butil-5-metilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),

4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butil-5-metilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),

acetato de (R,R)-(-)-N,N-bis(3-terc-butil-5-nitrosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),

nonafluoro-terc-butóxido de (R,R)-(-)-N,N-bis(3-terc-butil-5-nitrosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),

4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butil-5-nitrosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),

ES 2 327 718 T3

acetato de (R,R)-(-)-N,N-bis(3-terc-butil-5-metoxisaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butil-5-metoxisaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butil-5-metoxisaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 acetato de (R,R)-(-)-N,N-bis(3-terc-butil-5-clorosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de (R,R)-(-)-N,N-bis(3-terc-butil-5-clorosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butil-5-clorosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis[(5-metil-3-(1-metil-1-feniletil)saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de (R,R)-(-)-N,N'-bis[(5-metil-3-(1-metil-1-feniletil)saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis[(5-metil-3-(1-metil-1-feniletil)saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butil-5-trifenilmetilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butil-5-trifenilmetilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butil-5-trifenilmetilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis[5-terc-butil-3-(1-metil-1-feniletil)saliciliden]-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de (R,R)-(-)-N,N'-bis[5-terc-butil-3-(1-metil-1-feniletil)saliciliden]-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis[5-terc-butil-3-(1-metil-1-feniletil)saliciliden]-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III),
 acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-difeniletilendiaminocobalto (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de (R,R)-(-)-N,N-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-difeniletilendiaminocobalto (III),
 hexafluoroisopropóxido de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-difeniletilendiaminocobalto (III),
 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N-bis(3,5-di-terc-butil-saliciliden)-1,2-difeniletilendiaminocobalto (III),
 acetato de (R)-(+)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,1'-binaftalen-2,2'-diaminocobalto (III),
 4-fenoxifenolato de (R)-(+)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butil-saliciliden)-1,1'-binaftalen-2,2'-diaminocobalto (III),
 acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butil-saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de (R,R)-(-)-N,N'-bis(saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),

ES 2 327 718 T3

acetato de (R,R)-(-)-N,N-bis(3-terc-butil-5-metilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butil-5-metilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 5 acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butil-5-nitrosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butil-5-nitrosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 10 acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butil-5-metoxisaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N-bis(3-terc-butil-5-metoxisaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butil-5-clorosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 15 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N-bis(3-terc-butil-5-clorosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III),
 20 acetato de (R,R)-(-)-N,N-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-difeniletildiaminocromo (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de (R,R)-(-)-N,N-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-difeniletildiaminocromo (III),
 25 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butil-saliciliden)-1,2-difeniletildiaminocromo (III),
 acetato de (R)-(+)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,1'-binaftalen-2,2'-diaminocromo (III),
 4-fenoxifenolato de (R)-(+)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butil-saliciliden)-1,1'-binaftalen-2,2'-diaminocromo (III),
 30 acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de (R,R)-(-)-N,N-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso
 (III),
 35 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butil-saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 40 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(saliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 acetato de (R,R)-(-)-N,N-bis(3-terc-butil-5-metilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 nonafluoro-terc-butóxido de (R,R)-(-)-N,N-bis(3-terc-butil-5-metilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso
 45 (III),
 acetato de (R,R)-(-)-N,N-bis(3-terc-butil-5-nitrosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N-bis(3-terc-butil-5-nitrosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 50 acetato de (R,R)-(-)-N,N-bis(3-terc-butil-5-metoxisaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butil-5-metoxisaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 55 acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butil-5-clorosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butil-5-clorosaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 60 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis[5-metil-3-(1-metil-1-fenil-etil)saliciliden]-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),
 65 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis[5-metil-3-(1-metil-1-feniletil)saliciliden]-1,2-ciclohexanodiaminomanga-
 nesos (III),
 acetato de (R,R)-(-)-N,N-bis(3-terc-butil-5-trifenilmetilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),

ES 2 327 718 T3

4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N-bis(3-terc-butil-5-tri-fenilmetilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),

acetato de (R,R)-(-)-N,N-bis[5-terc-butil-3-(1-metil-1-feniletil)saliciliden]-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),

4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N-bis[5-terc-butil-3-(1-metil-1-feniletil)saliciliden]-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso (III),

acetato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-difeniletilendiaminomanganeso (III),

nonafluoro-terc-butóxido de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-difeniletilendiaminomanganeso (III),

4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N-bis(3,5-di-terc-butil-saliciliden)-1,2-difeniletilendiaminomanganeso (III),

acetato de (R)-(+)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,1'-binaftalen-2,2'-diaminomanganeso (III),

4-fenoxifenolato (R)-(+)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,1'-binaftalen-2,2'-diaminomanganeso (III) y

complejos metálicos ópticamente activos similares en los que la anterior configuración (R,R)-(-) o (R)-(+) cambia a (S,S)-(+) o (S)-(-), respectivamente.

El ácido de Lewis es un haluro de aluminio, un haluro de dialquilaluminio, un trialcoxialuminio, un haluro de titanio, un tetraalcoxítitanio, un haluro de boro o un haluro de zinc.

Los haluros de aluminio pueden incluir cloruro de aluminio y bromuro de aluminio. Los haluros de dialquilaluminio pueden incluir cloruro de dietilaluminio, bromuro de dietilaluminio y cloruro de diisopropilaluminio. El trialcoxialuminio puede incluir trietoxialuminio, triisopropoxialuminio y tri-terc-butoxialuminio. Los haluros de titanio pueden incluir el tetracloruro de titanio. El tetraalcoxítitanio puede incluir el tetraisopropoxítitanio. Los haluros de boro pueden incluir trifluoruro de boro, tricloruro de boro y tribromuro de boro. Los haluros de zinc pueden incluir cloruro de zinc y bromuro de zinc.

El ácido de Lewis puede ser usado como tal o como una solución en un solvente orgánico. El ácido de Lewis, que es inestable a, por ejemplo, el aire o el agua y que requiere una cuidadosa manipulación, puede ser preferiblemente usado como una solución en un solvente orgánico. El solvente orgánico no está particularmente limitado, en la medida que sea inerte al ácido de Lewis, y puede incluir solventes hidrocarbonados alifáticos tales como el hexano y el heptano y solventes etéricos tales como el éter dietílico y el terc-butil metil éter. Además, también se pueden usar compuestos complejos de ácidos de Lewis, tales como compuestos complejos de trifluoruro de boro-éter dietílico.

La cantidad de ácido de Lewis usado no está particularmente limitada, pero es normalmente de 0,2 a 5 moles, preferiblemente de 0,5 a 2 moles, en relación a 1 mol de complejo metálico (1).

El catalizador complejo metálico de la presente invención puede ser producido por reacción del complejo metálico (1) con un ácido de Lewis y la reacción es normalmente llevada a cabo en un solvente orgánico por contacto y mezcla de ambos. Cuando se ponen en contacto ambos y se mezclan, se producirá la reacción para formar un nuevo complejo. Se consigue la producción de un nuevo complejo (asimétrico), por ejemplo, por mezcla de ambos en un solvente orgánico, lo que provoca el cambio de color en la mezcla de reacción, haciendo así posible verificar que el complejo metálico está reaccionando con el ácido de Lewis para formar un nuevo complejo (asimétrico). Por ejemplo, cuando se mezcla 4-fenoxifenolato de (-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III) con cloruro de aluminio en terc-butil metil éter, el color de la mezcla cambia de marrón a verde oscuro.

La temperatura de reacción en la reacción del complejo metálico (1) con un ácido de Lewis es normalmente de -50 a 50°C, preferiblemente de -25 a 40°C.

El solvente orgánico puede incluir solventes etéricos, tales como el éter dietílico y el terc-butil metil éter; solventes hidrocarbonados aromáticos, tales como el tolueno; solventes hidrocarbonados halogenados, tales como el clorobenzeno y el cloroformo; y solventes hidrocarbonados alifáticos, tales como el hexano. Las cantidades para su uso no están particularmente limitadas.

Si, por ejemplo, hay presencia de agua en el sistema de reacción, los ácidos de Lewis se descomponen fácilmente; por lo tanto, los reactivos, solventes que se han de utilizar y similares pueden ser preferiblemente sometidos a deshidratación con anterioridad, o se puede permitir preferiblemente la coexistencia de agentes deshidratantes, tales como cribas moleculares, en el sistema de reacción.

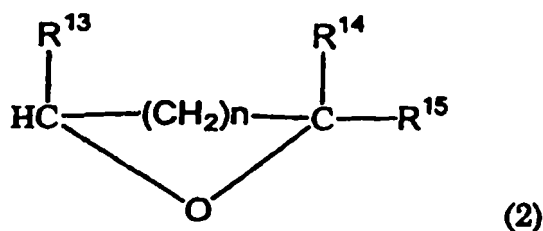
Cuando el complejo metálico (1) reacciona con un ácido de Lewis en un solvente orgánico, se puede usar la solución producida que contiene un nuevo catalizador complejo tal cual en la reacción del compuesto etérico cíclico

(2) con el derivado fenólico (3), o se puede separar el nuevo catalizador complejo antes de su uso, por ejemplo por concentración de la solución anterior.

En esta etapa, el uso de un complejo metálico de fórmula (1') o (1'a) posibilita la obtención de un catalizador complejo asimétrico. La reacción del compuesto etérico cíclico (2) con el derivado fenólico (3) en presencia de este catalizador hace posible obtener el derivado alcohólico ópticamente activo deseado mediante la reacción que exhibe una excelente regio- y estereo-selectividad.

A continuación, lo siguiente describirá la etapa de reacción de un compuesto etérico cíclico con un derivado fenólico en presencia del catalizador complejo obtenido anteriormente para dar un derivado alcohólico.

El compuesto etérico cíclico es un compuesto etérico cíclico reactivo que causa la reacción de apertura de anillo mediante reacción con un derivado fenólico, y es un compuesto de la siguiente fórmula (2):



(en adelante abreviado como compuesto etérico cíclico (2))

donde R^{13} es hidrógeno; R^{14} es hidrógeno o alquilo; o R^{13} y R^{14} se combinan entre sí para representar alquilenos de 2 a 6 átomos de carbono; R^{15} es alquilo, arilo o aralquilo; donde el grupo alquilo, arilo o aralquilo puede tener un sustituyente(s); y n es 0 ó 1.

Cuando el compuesto etérico cíclico tiene un átomo(s) de carbono asimétrico(s) en la molécula, puede tratarse de una forma ópticamente activa o de una mezcla de las formas ópticamente activas.

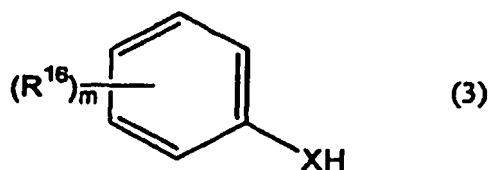
El grupo alquilo representado por R^{14} puede incluir grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo e isobutilo. El grupo alquilenos de 2 a 6 átomos de carbono formado combinando R^{13} y R^{14} entre sí puede incluir etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno.

Además, R^{15} representa alquilo, arilo o aralquilo. El grupo alquilo puede incluir lo mismo que como se ha descrito para R^{14} . El grupo arilo puede incluir fenilo y naftilo. El grupo aralquilo puede incluir los compuestos por tales grupos alquilo y arilo y puede incluir bencilo y feniletilo. Estos grupos alquilo, arilo y aralquilo pueden tener un sustituyente(s) y el/los sustituyente(s) puede(n) incluir halógeno como se ha descrito anteriormente, tal como cloro y flúor, hidroxilo y alcoxi, tal como metoxi y etoxi.

Como ejemplos específicos de compuesto etérico cíclico (2), se pueden incluir óxido de propileno, 1,2-epoxibutano, 1,2-epoxihexano, 1,3-epoxihexano, 1,2-epoxi-4-metilpentano, 1,2-epoxi-3-fenilpropano, óxido de estireno, 1-cloro-2,3-epoxipropano, 1-bromo-2,3-epoxipropano, 2,3-epoxi-1-propanol, óxido de ciclohexeno, óxido de ciclopenteno y 1,2-epoxiciclooctano.

El compuesto etérico cíclico preferido puede incluir óxido de propileno y 1,2-epoxibutano.

El derivado fenólico es un fenol que tiene un grupo hidroxilo fenólico o un derivado tiofenólico obtenido por sustitución del átomo de oxígeno en el grupo hidroxilo del derivado fenólico por un átomo de azufre, y es un compuesto de fórmula (3):



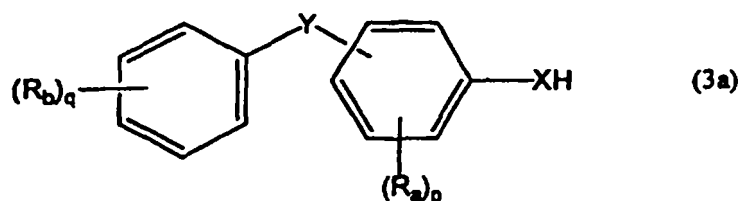
(en adelante abreviado como derivado fenólico (3))

donde X es oxígeno o azufre; los R^{16} son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, feniltío, bencilo o fenoxi; y m es un número entero de 0 a 5; donde el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, el grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo feniltío, bencilo o fenoxi pueden estar eventualmente substituidos con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno.

El átomo de halógeno, el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, representados por R^{16} , pueden incluir los mismos que los antes descritos. El grupo haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono puede incluir clorometilo y trifluorometilo. El grupo haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono puede incluir clorometoxi.

El derivado fenólico puede incluir compuestos de la anterior fórmula (3) donde R^{16} es hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o fenoxi, siempre que el grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o el grupo fenoxi puedan estar eventualmente substituidos con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno; y

derivados fenólicos de fórmula (3a):



donde X es oxígeno o azufre; Y es oxígeno, azufre o metileno; los R_a son independientemente halógeno o metilo; los R_b son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o trifluorometilo; p es un número entero de 0 a 4; y q es un número entero de 0 a 2.

El derivado fenólico (3) puede incluir fenol, 4-clorofenol, 2-bromofenol, 4-bromofenol, o-cresol, m-cresol, p-cresol, 4-metoxifenol, 4-fenoxifenol, 4-nitro-fenol, 2,3-difluoro-6-nitrofenol, tiofenol, 2-bromo-4-metiltiofenol, 4-clorotiofenol, 4-metoxitiofenol, 4-fenoxi-tiofenol, 4-(3-metilfenoxi)fenol, 4-(2-fluorofenoxi)fenol, 4-(3-fluorofenoxi)fenol, 4-(4-fluorofenoxi)fenol, 4-(3,5-difluorofenoxi)fenol, 4-(3,5-diclorofenoxi)fenol, 4-(3-trifluorometilfenoxi)fenol, 4-(3-metoxifenoxi)fenol, 4-bencilfenol y 4-fenoxitiofenol.

El derivado fenólico (3) preferido puede incluir 4-fenoxifenol, 4-(3-metilfenoxi)fenol, 4-(2-fluoro-fenoxi)fenol, 4-(3-fluorofenoxi)fenol, 4-(4-fluorofenoxi)fenol, 4-(3,5-difluorofenoxi)fenol, 4-(3,5-diclorofenoxi)fenol, 4-(3-trifluorometilfenoxi)fenol, 4-(3-metoxi-fenoxi)fenol, 4-bencilfenol y 4-fenoxitiofenol.

La cantidad de compuesto etérico cíclico usado es normalmente de 1 mol o más (2 moles o más cuando se usa un catalizador complejo asimétrico), en relación a 1 mol de derivado fenólico, y no hay un límite superior particular de la misma. Dado que cantidades demasiado grandes pueden fácilmente dar lugar a un inconveniente económico, su cantidad es de manera práctica de 5 moles o menos (10 moles o menos cuando se usa un catalizador complejo asimétrico).

El catalizador complejo constituido por el complejo metálico (1) y un ácido de Lewis, aunque exhibe suficiente actividad en una cantidad catalítica, puede exhibir suficiente actividad catalítica, preferiblemente en cantidades para uso que van del 0,1 al 3% molar, en relación a 1 mol de derivado fenólico. Por supuesto, se pueden usar cantidades mayores del 3% molar; sin embargo, cantidades mayores para uso darán fácilmente lugar a un inconveniente económico. Por lo tanto, las cantidades prácticas para uso son como se ha descrito anteriormente.

La temperatura de la reacción es normalmente de -50 a 50°C, preferiblemente de -25 a 40°C.

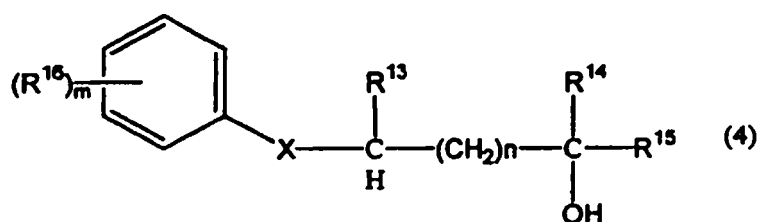
Se consigue la reacción poniendo en contacto o mezclando un catalizador complejo, obtenido por reacción del complejo metálico (1) con un ácido de Lewis, un compuesto etérico cíclico y un derivado fenólico. El orden de mezcla no está particularmente limitado.

La reacción es normalmente llevada a cabo en presencia de un solvente orgánico. El solvente orgánico puede incluir solventes simples o mixtos seleccionados entre solventes hidrocarbonados alifáticos tales como hexano y heptano, solventes hidrocarbonados aromáticos tales como tolueno, solventes etéricos tales como éter dietílico y terc-butil

metil éter y solventes hidrocarbonados halogenados tales como cloroformo y clorobenceno. Las cantidades para su uso no están particularmente limitadas.

Tras completarse la reacción, se puede usar la mezcla de reacción que contiene un derivado alcohólico como tal en la etapa siguiente, o, por ejemplo, se puede someter la mezcla de reacción a concentración para separar el derivado alcohólico, que es entonces utilizado en la etapa siguiente. Además, por ejemplo, se puede añadir agua y, de ser necesario, un solvente orgánico insoluble en agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción, para obtener la capa orgánica que contiene el derivado alcohólico, cuya capa orgánica puede ser usada en la etapa siguiente o puede ser sometida a concentración para separar el derivado alcohólico, que es entonces utilizado en la etapa siguiente. Se puede aún purificar el derivado alcohólico separado por un medio ordinario de purificación, tal como destilación, recristalización y cromatografía en columna, y usarlo luego en la etapa siguiente. El solvente orgánico insoluble en agua puede incluir solventes hidrocarbonados aromáticos, tales como tolueno y xileno; solventes hidrocarbonados alifáticos, tales como hexano y heptano; solventes hidrocarbonados halogenados, tales como cloroformo y clorobenceno; y solventes etéricos, tales como éter dietílico y terc-butil metil éter. Las cantidades para su uso no están particularmente limitadas.

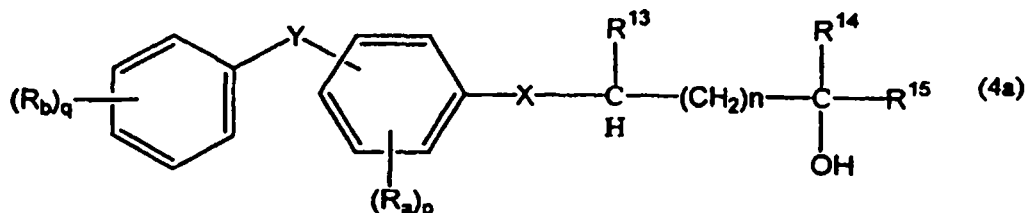
El anterior compuesto etérico cíclico (2) reacciona con el anterior derivado fenólico (3) para dar un derivado alcohólico de fórmula (4):



(en adelante abreviado como derivado alcohólico (4))

donde R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , X, m y n son como se ha definido anteriormente.

El anterior derivado alcohólico puede incluir derivados alcohólicos de la siguiente fórmula (4a):



(en adelante abreviado como derivado alcohólico (4a))

donde R^{13} , R^{14} , R^{15} , R_a , R_b , X, Y, n, p y q son como se ha definido anteriormente.

Los derivados alcohólicos (4) y (4a) así obtenidos pueden incluir:

- 1-fenoxi-2-propanol,
- 1-(4-clorofenoxi)-2-propanol,
- 1-(2-bromofenoxi)-2-propanol,
- 1-(4-bromofenoxi)-2-propanol,
- 1-(2-metilfenoxi)-2-propanol,
- 1-(3-metilfenoxi)-2-propanol,
- 1-(4-metilfenoxi)-2-propanol,
- 1-(4-metoxifenoxi)-2-propanol,
- 1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol,

ES 2 327 718 T3

- 1-(4-nitrofenoxi)-2-propanol,
- 1-(2,3-difluoro-6-nitrofenoxi)-2-propanol,
- 5 1-feniltio-2-propanol,
- 1-(2-bromo-4-metilfeniltio)-2-propanol,
- 1-(4-clorofeniltio)-2-propanol,
- 10 1-(4-metoxifeniltio)-2-propanol,
- 1-(4-fenoxifeniltio)-2-propanol,
- 15 1-fenoxi-2-butanol,
- 1-(4-clorofenoxi)-2-butanol,
- 1-(2-bromofenoxi)-2-butanol,
- 20 1-(4-bromofenoxi)-2-butanol,
- 1-(2-metilfenoxi)-2-butanol,
- 25 1-(3-metilfenoxi)-2-butanol,
- 1-(4-metilfenoxi)-2-butanol,
- 1-(4-metoxifenoxi)-2-butanol,
- 30 1-(4-fenoxifenoxi)-2-butanol,
- 1-(4-nitrofenoxi)-2-butanol,
- 35 1-(2,3-difluoro-6-nitrofenoxi)-2-butanol,
- 1-feniltio-2-butanol,
- 1-(2-bromo-4-metilfeniltio)-2-butanol,
- 40 1-(4-clorofeniltio)-2-butanol,
- 1-(4-metoxifeniltio)-2-butanol,
- 45 1-(4-fenoxifeniltio)-2-butanol,
- 1-fenoxi-2-hexanol,
- 1-(4-clorofenoxi)-2-hexanol,
- 50 1-(2-bromofenoxi)-2-hexanol,
- 1-(4-bromofenoxi)-2-hexanol,
- 55 1-(2-metilfenoxi)-2-hexanol,
- 1-(3-metilfenoxi)-2-hexanol,
- 1-(4-metilfenoxi)-2-hexanol,
- 60 1-(4-metoxifenoxi)-2-hexanol,
- 1-(4-fenoxifenoxi)-2-hexanol,
- 65 1-(4-nitrofenoxi)-2-hexanol,
- 1-(2, 3-difluoro-6-nitrofenoxi)-2-hexanol,

ES 2 327 718 T3

1-feniltio-2-hexanol,
 1-(2-bromo-4-metilfeniltio)-2-hexanol,
 5 1-(4-clorofeniltio)-2-hexanol,
 1-(4-metoxifeniltio)-2-hexanol,
 10 1-(4-fenoxifeniltio)-2-hexanol,
 2-fenoksi-1-feniletanol,
 2-(4-clorofenoksi)-1-feniletanol,
 15 2-(2-bromofenoksi)-1-feniletanol,
 2-(4-bromofenoksi)-1-feniletanol,
 20 2-(2-metilfenoksi)-1-feniletanol,
 2-(3-metilfenoksi)-1-feniletanol,
 2-(4-metilfenoksi)-1-feniletanol,
 25 2-(4-metoxifenoksi)-1-feniletanol,
 2-(4-fenoxifenoksi)-1-feniletanol,
 2-(4-nitrofenoksi)-1-feniletanol,
 30 2-(2,3-difluoro-6-nitrofenoksi)-1-feniletanol,
 2-feniltio-1-feniletanol,
 35 2-(2-bromo-4-metilfeniltio)-1-feniletanol,
 2-(4-clorofeniltio)-1-feniletanol,
 2-(4-metoxifeniltio)-1-feniletanol,
 40 2-(4-fenoxifeniltio)-1-feniletanol,
 3-fenoksi-1-cloro-2-propanol,
 45 3-(4-clorofenoksi)-1-cloro-2-propanol,
 3-(2-bromofenoksi)-1-cloro-2-propanol,
 3-(4-bromofenoksi)-1-cloro-2-propanol,
 50 3-(2-metilfenoksi)-1-cloro-2-propanol,
 3-(3-metilfenoksi)-1-cloro-2-propanol,
 55 3-(4-metilfenoksi)-1-cloro-2-propanol,
 3-(4-metoxifenoksi)-1-cloro-2-propanol,
 3-(4-fenoxifenoksi)-1-cloro-2-propanol,
 60 3-(4-nitrofenoksi)-1-cloro-2-propanol,
 3-(2,3-difluoro-6-nitrofenoksi)-1-cloro-2-propanol,
 65 3-feniltio-1-cloro-2-propanol,
 3-(2-bromo-4-metilfeniltio)-1-cloro-2-propanol,

ES 2 327 718 T3

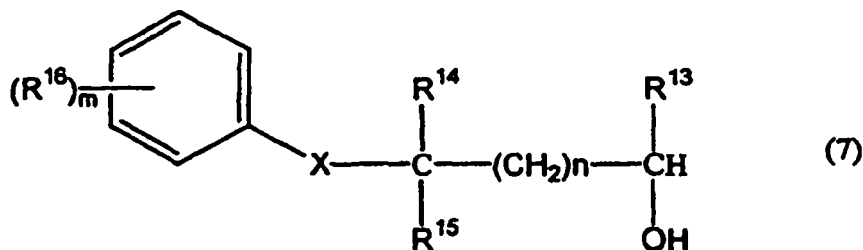
- 3-(4-clorofeniltio)-1-cloro-2-propanol,
- 3-(4-metoxifeniltio)-1-cloro-2-propanol,
- 5 3-(4-fenoxifeniltio)-1-cloro-2-propanol,
- 3-fenoxi-1-bromo-2-propanol,
- 3-(4-clorofenoxi)-1-bromo-2-propanol,
- 10 3-(2-bromofenoxi)-1-bromo-2-propanol,
- 3-(4-bromofenoxi)-1-bromo-2-propanol,
- 15 3-(2-metilfenoxi)-1-bromo-2-propanol,
- 3-(3-metilfenoxi)-1-bromo-2-propanol,
- 3-(4-metilfenoxi)-1-bromo-2-propanol,
- 20 3-(4-metoxifenoxi)-1-bromo-2-propanol,
- 3-(4-fenoxifenoxi)-1-bromo-2-propanol,
- 25 3-(4-nitrofenoxi)-1-bromo-2-propanol,
- 3-(2,3-difluoro-6-nitrofenoxi)-1-bromo-2-propanol,
- 3-feniltio-1-bromo-2-propanol,
- 30 3-(2-bromo-4-metilfeniltio)-1-bromo-2-propanol,
- 3-(4-clorofeniltio)-1-bromo-2-propanol,
- 35 3-(4-metoxifeniltio)-1-bromo-2-propanol,
- 3-(4-fenoxifeniltio)-1-bromo-2-propanol,
- 3-fenoxi-1,2-propanodiol,
- 40 3-(4-clorofenoxi)-1, 2-propanodiol,
- 3-(2-bromofenoxi)-1,2-propanodiol,
- 45 3-(4-bromofenoxi)-1,2-propanodiol,
- 3-(2-metilfenoxi)-1,2-propanodiol,
- 3-(3-metilfenoxi)-1,2-propanodiol,
- 50 3-(4-metilfenoxi)-1,2-propanodiol,
- 3-(4-metoxifenoxi)-1,2-propanodiol,
- 55 3-(4-fenoxifenoxi)-1,2-propanodiol,
- 3-(4-nitrofenoxi)-1,2-propanodiol,
- 3-(2,3-difluoro-6-nitrofenoxi)-1,2-propanodiol,
- 60 3-feniltio-1,2-propanodiol,
- 3-(2-bromo-4-metilfeniltio)-1,2-propanodiol,
- 65 3-(4-clorofeniltio)-1,2-propanodiol,
- 3-(4-metoxifeniltio)-1,2-propanodiol,

ES 2 327 718 T3

3-(4-fenoxifeniltio)-1,2-propanodiol,
 2-fenoxiciclohexanol,
 5 2-(4-clorofenoxi)ciclohexanol,
 2-(2-bromofenoxi)ciclohexanol,
 10 2-(4-bromofenoxi)ciclohexanol,
 2-(2-metilfenoxi)ciclohexanol,
 2-(3-metilfenoxi)ciclohexanol,
 15 2-(4-metilfenoxi)ciclohexanol,
 2-(4-metoxifenoxi)ciclohexanol,
 20 2-(4-fenoxifenoxi)ciclohexanol,
 2-(4-nitrofenoxi)ciclohexanol,
 2-(2,3-difluoro-6-nitrofenoxi)ciclohexanol,
 25 2-(feniltio)ciclohexanol,
 2-(2-bromo-4-metilfeniltio)ciclohexanol,
 2-(4-clorofeniltio)ciclohexanol,
 30 2-(4-metoxifeniltio)ciclohexanol
 2-(4-fenoxifeniltio)ciclohexanol,
 35 2-fenoxiciclopentanol,
 2-(4-clorofenoxi)ciclopentanol,
 40 2-(2-bromofenoxi)ciclopentanol,
 2-(4-bromofenoxi)ciclopentanol,
 2-(2-metilfenoxi)ciclopentanol,
 45 2-(3-metilfenoxi)ciclopentanol,
 2-(4-metilfenoxi)ciclopentanol,
 2-(4-metoxifenoxi)ciclopentanol,
 50 2-(4-fenoxifenoxi)ciclopentanol,
 2-(4-nitrofenoxi)ciclopentanol,
 55 2-(2,3-difluoro-6-nitrofenoxi)ciclopentanol,
 2-(feniltio)ciclopentanol,
 2-(2-bromo-4-metilfeniltio)ciclopentanol,
 60 2-(4-clorofeniltio)ciclopentanol,
 2-(4-metoxifeniltio)ciclopentanol,
 65 2-(4-fenoxifeniltio)ciclopentanol,
 2-fenoxiciclooctanol,

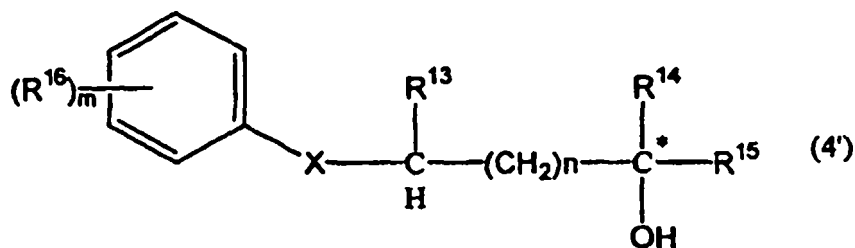
2-(4-clorofenoxi)ciclooctanol,
 2-(2-bromofenoxi)ciclooctanol,
 5 2-(4-bromofenoxi)ciclooctanol,
 2-(2-metilfenoxi)ciclooctanol,
 2-(3-metilfenoxi)ciclooctanol,
 10 2-(4-metilfenoxi)ciclooctanol,
 2-(4-metoxifenoxi)ciclooctanol,
 15 2-(4-fenoxifenoxi)ciclooctanol,
 2-(4-nitrofenoxi)ciclooctanol,
 2-(2,3-difluoro-6-nitrofenoxi)ciclooctanol,
 20 2-(feniltio)ciclooctanol,
 2-(2-bromo-4-metilfeniltio)ciclooctanol,
 25 2-(4-clorofeniltio)ciclooctanol,
 2-(4-metoxifeniltio)ciclooctanol y
 2-(4-fenoxifeniltio)ciclooctanol.

La cantidad de un regioisómero de la siguiente fórmula (7):



producido como un subproducto, cuyo regioisómero es un subproducto en esta etapa, es muy pequeña.

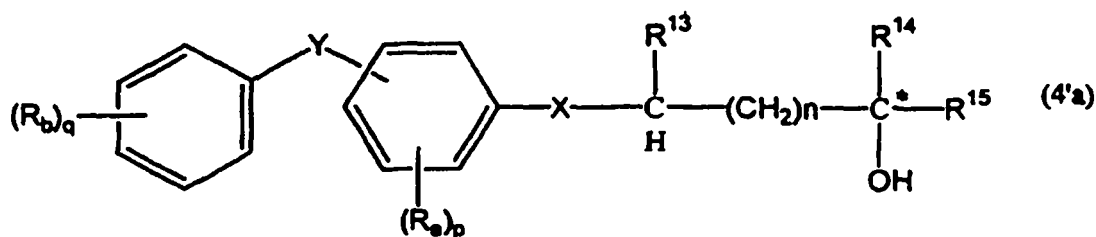
El procedimiento de reacción del anterior compuesto etérico cíclico (2) con el anterior derivado fenólico (3) en presencia de un catalizador complejo asimétrico hace posible obtener un derivado alcohólico ópticamente activo de fórmula (4'):



(en adelante abreviado como derivado alcohólico ópticamente activo (4'))

donde R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, X, m y n son como se ha definido anteriormente y * indica un átomo de carbono asimétrico.

El anterior derivado alcohólico puede incluir derivados alcohólicos de la siguiente fórmula (4'a):



(en adelante abreviado como derivado alcohólico (4'a))

donde R^{13} , R^{14} , R^{15} , R_a , R_b , X, Y, n, p y q son como se ha definido anteriormente y * indica un átomo de carbono asimétrico.

Los derivados alcohólicos ópticamente activos (4') y (4'a) así obtenidos pueden incluir:

- 1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol ópticamente activo,
- 1-[4-(3-metilfenoxi)fenoxi]-2-propanol ópticamente activo,
- 1-[4-(2-fluorfenoxi)fenoxi]-2-propanol ópticamente activo,
- 1-[4-(3-fluorfenoxi)fenoxi]-2-propanol ópticamente activo,
- 1-[4-(4-fluorfenoxi)fenoxi]-2-propanol ópticamente activo,
- 1-[4-(3,5-difluorfenoxi)fenoxi]-2-propanol ópticamente activo,
- 1-[4-(3,5-diclorofenoxi)fenoxi]-2-propanol ópticamente activo,
- 1-[4-(3-trifluorometilfenoxi)]-2-propanol ópticamente activo,
- 1-[4-(3-metoxifenoxi)fenoxi]-2-propanol ópticamente activo,
- 1-(4-bencilfenoxi)-2-propanol ópticamente activo,
- 1-(4-feniltiofenoxi)-2-propanol ópticamente activo,
- 1-(4-fenoxifenoxi)-2-butanol ópticamente activo,
- 1-[4-(3-metilfenoxi)fenoxi]-2-butanol ópticamente activo,
- 1-[4-(2-fluorfenoxi)fenoxi]-2-butanol ópticamente activo,
- 1-[4-(3-fluorfenoxi)fenoxi]-2-butanol ópticamente activo,
- 1-[4-(4-fluorfenoxi)fenoxi]-2-butanol ópticamente activo,
- 1-[4-(3,5-difluorfenoxi)fenoxi]-2-butanol ópticamente activo,
- 1-[4-(3,5-diclorofenoxi)fenoxi]-2-butanol ópticamente activo,
- 1-[4-(3-trifluorometilfenoxi)]-2-butanol ópticamente activo,
- 1-[4-(3-metoxifenoxi)fenoxi]-2-butanol ópticamente activo,
- 1-(4-bencilfenoxi)-2-butanol ópticamente activo y
- 1-(4-feniltiofenoxi)-2-butanol ópticamente activo.

ES 2 327 718 T3

A continuación, lo siguiente describirá la etapa de reacción del derivado alcohólico obtenido anteriormente con un compuesto heterocíclico halogenado que contiene nitrógeno en presencia de una base para obtener un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno. En esta etapa, un derivado alcohólico ópticamente activo puede reaccionar con un compuesto heterocíclico halogenado que contiene nitrógeno en presencia de una base para obtener un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno ópticamente activo.

El compuesto heterocíclico halogenado que contiene nitrógeno es un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene un átomo de halógeno que puede reaccionar con el grupo hidroxilo del anterior derivado alcohólico, y es un compuesto de fórmula (5):



(en adelante abreviado como compuesto heterocíclico halogenado que contiene nitrógeno (5))

donde Z es halógeno y R¹⁷ es piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, 2-tiazolilo o dihidro-2-tiazolilo; donde estos grupos pueden eventualmente tener uno o más substituyentes seleccionados entre el grupo consistente en halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo o nitro.

El átomo de halógeno, el grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y el grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono pueden incluir los mismos que los descritos anteriormente. El grupo alquiltío de 1 a 4 átomos de carbono puede incluir metiltío, etiltío, n-propiltío, isopropiltío, n-butiltío, isobutiltío, sec-butiltío y terc-butiltío.

El grupo piridilo puede incluir 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo. El grupo piridazinilo puede incluir 3-piridazinilo. El grupo pirimidinilo puede incluir 2-pirimidinilo y 4-pirimidinilo. El grupo pirazinilo puede incluir 2-pirazinilo. El grupo triazinilo puede incluir 1,3,5-triazin-2-ilo.

El compuesto heterocíclico halogenado que contiene nitrógeno (5) puede incluir:

2-fluoropiridina, 2-cloropiridina, 2-bromopiridina,
3-cloropiridina, 4-cloropiridina, 2-cloro-5-metilpiridina,
2-cloro-6-metilpiridina, 2-cloro-5-nitropiridina,
2,5-dicloropiridina, 2-cloro-3-nitropiridina,
2,3-dicloro-5-trifluorometilpiridina,
2-cloro-3,4,5,6-tetrafluoropiridina,
2-cloro-6-fluoropiridina, 2-cloropirazina,
3,6-dicloropiridazina, 2-cloro-1,3-tiazol,
2-cloro-5-nitro-1,3-tiazol,
2-cloro-4,5-dihidro-1,3-tiazol,
2-cloro-4,4-dimetil-5-hidro-1,3-tiazol,
2-cloro-4,5-dihidro-4-metil-1,3-tiazol,
2-cloro-4,5-dihidro-1,3-tiazina, 2-cloropirimidina,
2-cloro-4,6-dimetilpirimidina,
4-cloro-2,6-dimetilpirimidina,
2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina y
2-cloro-4,6-dimetiltio-1,3,5-triazina.

La cantidad de compuesto heterocíclico halogenado que contiene nitrógeno usado es habitualmente de 0,5 a 10 moles, preferiblemente de 0,8 a 2 moles, en relación a 1 mol de derivado alcohólico.

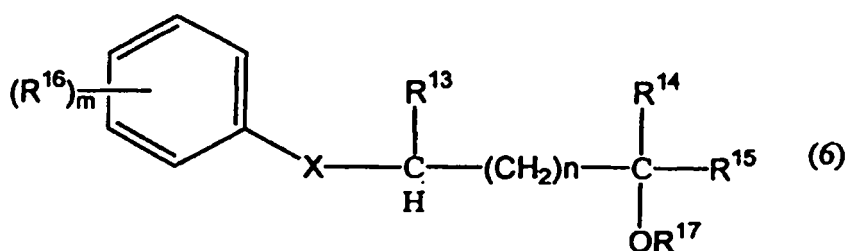
La base puede incluir metales alcalinos, tales como sodio y potasio; alquilalitos, tal como n-butillitio; haluros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio; amiduros de metales alcalinos, tales como amiduro de litio; hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; y bases orgánicas, tales como trietilamina. Las cantidades para su uso son normalmente de 1 a 2 moles, en relación a 1 mol de compuesto heterocíclico halogenado que contiene nitrógeno.

La reacción es normalmente llevada a cabo en presencia de un solvente orgánico. El solvente orgánico puede incluir solventes simples o mixtos seleccionados entre solventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo; solventes etéricos, tales como tetrahidrofurano y dimetoxietano; y solventes hidrocarbonados aromáticos, tales como tolueno; o solventes mixtos de estos solventes orgánicos y agua. La cantidad de solvente utilizado no está particularmente limitada. Cuando se usan solventes mixtos de solventes orgánicos y agua, se pueden usar catalizadores de transferencia de fase, tales como el cloruro de benciltrietilamonio y el bromuro de tetra(n-butil)amonio para que la reacción proceda más fácilmente.

La temperatura de reacción está habitualmente en el rango de -80°C a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente en el rango de 10°C a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

Tras completarse la reacción, se añaden, por ejemplo, agua y, si es necesario, un solvente orgánico insoluble en agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción, y se somete la capa orgánica resultante a concentración para separar el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno deseado (ópticamente activo). El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno (ópticamente activo) separado puede ser además purificado por un medio ordinario de purificación, tal como recristalización, cromatografía en columna y destilación.

El anterior derivado alcohólico (4) reacciona con el anterior compuesto heterocíclico halogenado que contiene nitrógeno (5) para dar un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno de fórmula (6):



donde R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X, m y n son como se ha definido anteriormente.

En la anterior reacción, el uso de derivados alcohólicos de la anterior fórmula (4a) y (4'a) hace posible obtener compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno en los que los átomos de hidrógeno de los grupos hidroxilo de la fórmula (4a) y (4'a) han sido substituidos por R^{17} .

El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno (6) así obtenido puede incluir:

2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,

2-[1-metil-2-(3-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,

2-[1-metil-2-[4-(3-metilfenoxi)fenoxi]etoxi]piridina,

2-[1-metil-2-(2-metil-4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,

2-[1-metil-2-[4-(2-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina,

2-[1-metil-2-[4-(3-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina,

2-[1-metil-2-[4-(4-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina,

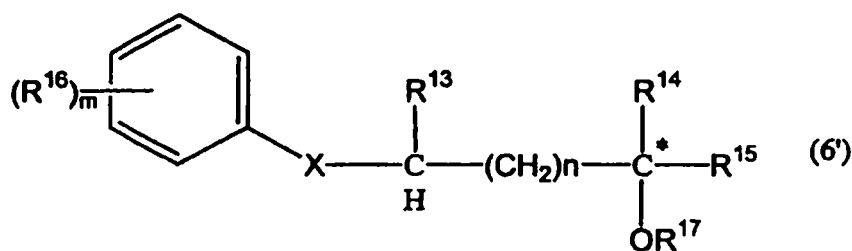
2-[1-metil-2-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina,

2-[1-metil-2-[4-(3,5-diclorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina,

2-[1-metil-2-[4-(3-trifluorometilfenoxi)fenoxi]etoxi]piridina,
 2-[1-metil-2-[4-(3-metoxifenoxi)fenoxi]etoxi]piridina,
 5 2-[1-metil-2-(4-bencilfenoxi)etoxi]piridina,
 2-[1-metil-2-(4-fenoxitiofenoxi)etoxi]piridina,
 10 6-metil-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 6-metil-3-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 5-nitro-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 15 5-fluoro-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 6-metoxi-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 5-cloro-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 20 3-cloro-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 3-nitro-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 25 3-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 4-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 3-cloro-5-trifluorometil-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)-etoxi]piridina,
 30 5-fluoro-2-[1-metil-2-[4-(3-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina,
 5-fluoro-2-[1-metil-2-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina,
 35 2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]pirazina,
 6-cloro-3-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridazina,
 2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]tiazolina,
 40 2-[1-metil-2-[4-(3-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]tiazolina,
 2-[1-metil-2-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenoxi]etoxi]tiazolina,
 45 5-nitro-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]tiazolina,
 2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]pirimidina,
 2-[1-metil-2-[4-(3-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]pirimidina,
 50 2-[1-metil-2-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenoxi]etoxi]pirimidina,
 6-cloro-4-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]pirimidina,
 55 6-metiltio-4-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]pirimidina,
 4,6-dimetil-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]pirimidina,
 2,6-dimetil-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]pirimidina,
 60 2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]-3,5-dimetiltio-1,3,5-triazina,
 2-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 65 2-[1-etil-2-(3-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 2-[1-etil-2-[4-(3-metilfenoxi)fenoxi]etoxi]piridina,

2-[1-etil-2-(2-metil-4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 2-[1-etil-2-[4-(2-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina,
 5 2-[1-etil-2-[4-(3-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina,
 2-[1-etil-2-[4-(4-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina,
 10 2-[1-etil-2-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina,
 2-[1-etil-2-[4-(3,5-diclorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina,
 2-[1-etil-2-[4-(3-trifluorometilfenoxi)fenoxi]etoxi]piridina,
 15 2-[1-etil-2-[4-(3-metoxifenoxi)fenoxi]etoxi]piridina,
 2-[1-etil-2-(4-bencilfenoxi)etoxi]piridina,
 2-[1-etil-2-(4-fenoxitiofenoxi)etoxi]piridina,
 20 6-metil-2-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 6-metil-3-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 25 5-nitro-2-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 5-fluoro-2-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 6-metoxi-2-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 30 5-cloro-2-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 3-cloro-2-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 35 3-nitro-2-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 3-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 4-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 40 3-cloro-5-trifluorometil-2-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina,
 5-fluoro-2-[1-etil-2-[4-(3-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina y
 45 5-fluoro-2-[1-etil-2-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina.

El anterior derivado alcohólico ópticamente activo (4') reacciona con el anterior compuesto heterocíclico halogenado que contiene nitrógeno (5) para dar un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno ópticamente activo de fórmula (6'):



(en adelante abreviado como compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno ópticamente activo (6'))

donde R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X, m, n y * son como se ha definido anteriormente.

ES 2 327 718 T3

El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno ópticamente activo (6') así obtenido puede incluir:

2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
5 2-[1-metil-2-(3-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
2-[1-metil-2-[4-(3-metilfenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa,
2-[1-metil-2-(4-fenoxi-2-metilfenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
10 2-[1-metil-2-[4-(2-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa,
2-[1-metil-2-[4-(3-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa,
15 2-[1-metil-2-[4-(4-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa,
2-[1-metil-2-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa,
2-[1-metil-2-[4-(3,5-diclorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa,
20 2-[1-metil-2-[4-(3-trifluorometilfenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa,
2-[1-metil-2-[4-(3-metoxifenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa,
25 2-[1-metil-2-(4-bencilfenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
2-[1-metil-2-(4-fenoxitiofenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
6-metil-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
30 6-metil-3-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
5-nitro-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
35 5-fluoro-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
6-metoxi-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
5-cloro-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
40 3-cloro-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
3-nitro-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
45 3-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
4-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
3-cloro-5-trifluorometil-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)-etoxi]piridina ópticamente activa,
50 5-fluoro-2-[1-metil-2-[4-(3-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa,
5-fluoro-2-[1-metil-2-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa,
55 2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]pirazina ópticamente activa,
6-cloro-3-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridazina ópticamente activa,
2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]tiazolina ópticamente activa,
60 2-[1-metil-2-[4-(3-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]tiazolina ópticamente activa,
2-[1-metil-2-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenoxi]etoxi]tiazolina ópticamente activa,
65 5-nitro-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]tiazolina ópticamente activa,
2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]pirimidina ópticamente activa,

ES 2 327 718 T3

2-[1-metil-2-[4-(3-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]pirimidina ópticamente activa,
 2-[1-metil-2-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenoxi]etoxi]pirimidina ópticamente activa,
 5 6-cloro-4-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]pirimidina ópticamente activa,
 6-metiltio-4-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]pirimidina ópticamente activa,
 10 4,6-dimetil-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]pirimidina ópticamente activa,
 2,6-dimetil-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]pirimidina ópticamente activa,
 2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]-3,5-dimetiltio-1,3,5-triazina ópticamente activa,
 15 2-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
 2-[1-etil-2-(3-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
 2-[1-etil-2-[4-(3-metilfenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa,
 20 2-[1-etil-2-(4-fenoxi-2-metilfenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
 2-[1-etil-2-[4-(2-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa,
 25 2-[1-etil-2-[4-(3-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa,
 2-[1-etil-2-[4-(4-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa,
 2-[1-etil-2-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa,
 30 2-[1-etil-2-[4-(3,5-diclorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa,
 2-[1-etil-2-[4-(3-trifluorometilfenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa,
 35 2-[1-etil-2-[4-(3-metoxifenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa,
 2-[1-etil-2-(4-bencilfenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
 2-[1-etil-2-(4-fenoxitiofenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
 40 6-metil-2-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
 6-metil-3-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
 45 5-nitro-2-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
 5-fluoro-2-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
 6-metoxi-2-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
 50 5-cloro-2-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
 3-cloro-2-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
 55 3-nitro-2-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
 3-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
 4-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
 60 3-cloro-5-trifluorometil-2-[1-etil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina ópticamente activa,
 5-fluoro-2-[1-etil-2-[4-(3-fluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa y
 65 5-fluoro-2-[1-etil-2-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenoxi]etoxi]piridina ópticamente activa.

Ejemplos

La presente invención será además ilustrada en relación a los siguientes ejemplos; sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos. Los rendimientos fueron calculados por los resultados del análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento. La pureza óptica de los derivados alcohólicos ópticamente activos y la pureza óptica de los compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno ópticamente activos fueron calculadas por los resultados del análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento usando columnas ópticamente activas (CHIRALCEL OD: de DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) y columnas ópticamente activas (CHIRALCEL OJ-H: de DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), respectivamente.

Ejemplo 1

Se cargó un matraz separable de 200 mL cargado con nitrógeno con 404 mg de 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III) y 10 mL de terc-butil metil éter, a los que se añadieron 147 mg de tetraisopropoxitanio, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora para preparar una solución de catalizador (el color de la solución de catalizador cambió de marrón a marrón ligeramente verdoso). Se añadieron a la solución de catalizador 9,41 g de 4-fenoxifenol y 10 mL de terc-butil metil éter y se enfrió la mezcla hasta una temperatura interna de 5°C, después de lo cual se añadieron 13,2 g de óxido de propileno gota a gota a lo largo de 30 minutos. Se mantuvo la mezcla en agitación a la misma temperatura durante 8 horas para conseguir la reacción, seguido de adición de agua y extracción con acetato de etilo. Se separó el solvente de la capa orgánica resultante por destilación, para obtener una sustancia sólida que contenía (S)-(+)-1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol.

Rendimiento de (S)-(+)-1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol: 98% (en base al 4-fenoxifenol); pureza óptica: 98% e.e.

A una suspensión preparada suspendiendo 1,14 g de hidruro de sodio (suspensión oleosa al 60% en peso) en 40 mL de N,N-dimetilformamida, se le añadió lentamente enfriando con hielo una solución preparada disolviendo la sustancia sólida (contenido puro: 5,34 g) obtenida anteriormente en 20 g de N,N-dimetilformamida, seguido de agitación mantenida a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron entonces 3,64 g de 2-cloropiridina y se agitó la mezcla a una temperatura interna de 60°C durante 10 horas para conseguir la reacción. Se vertió luego agua helada en la mezcla de reacción, que se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica resultante para obtener una sustancia sólida que contenía (S)-(+)-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina.

Rendimiento de (S)-(+)-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina: 91% (en base al (S)-(+)-1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol); y pureza óptica: 98% e.e.

Ejemplo 2

Se cargó un tubo de Schlenk de 50 mL purgado con nitrógeno con 81 mg de 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III) y 1 mL de terc-butil metil éter, al que se añadieron 13 mg de cloruro de aluminio anhidro y 1 g de cribas moleculares 3A, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora para preparar una solución de catalizador. En el transcurso del tiempo, el color de la solución de catalizador cambió de marrón a verde oscuro. Se añadieron a la solución de catalizador verde oscura 960 mg de 4-fenoxifenol y 1,47 g de óxido de propileno y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas para conseguir la reacción. Tras completarse la reacción, se destiló el terc-butil metil éter para obtener una sustancia oleosa que contenía (S)-(+)-1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol.

Rendimiento de (S)-(+)-1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol: 82% (en base al 4-fenoxifenol); y pureza óptica: 92% e.e.

La sustancia oleosa resultante que contenía (S)-(+)-1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol reaccionó con 2-cloropiridina del mismo modo que como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar (S)-(+)-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina.

Ejemplo 3

En el Ejemplo 2, se usó 0,1 mL de una solución de cloruro de dietilaluminio/hexano en lugar de cloruro de aluminio anhidro y el color de la solución de catalizador cambió de marrón a verde oscuro por adición de una solución de cloruro de dietilaluminio/hexano. Se añadieron entonces 4-fenoxifenol y óxido de propileno a la solución de catalizador verde oscura para conseguir la reacción del mismo modo que como se ha descrito en el Ejemplo 2. Se obtuvo así (S)-(+)-1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol con un rendimiento del 72% y la pureza óptica era del 87% e.e.

El (S)-(+)-1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol resultante reaccionó con 2-cloropiridina del mismo modo que como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar (S)-(+)-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina.

ES 2 327 718 T3

Ejemplo 4

En el Ejemplo 2, se usaron 26 mg de tri-terc-butoxialuminio en lugar de cloruro de aluminio anhidro y el color de la solución de catalizador cambió de marrón a marrón ligeramente verdoso mediante la adición de tri-terc-butoxialuminio. Se añadieron entonces 4-fenoxifenol y óxido de propileno a la solución de catalizador de color marrón ligeramente verdoso para conseguir la reacción del mismo modo que como se ha descrito en el Ejemplo 2. Se obtuvo así (S)-(+)-1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol con un rendimiento del 68% y la pureza óptica era del 87% e.e.

El (S)-(+)-1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol resultante reaccionó con 2-cloropiridina del mismo modo que como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar (S)-(+)-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina.

Ejemplo 5

En el Ejemplo 2, se usaron 16 mg de tri-terc-etoxialuminio en lugar de cloruro de aluminio anhidro y el color de la solución de catalizador cambió de marrón a marrón ligeramente verdoso mediante la adición de tri-terc-etoxialuminio. Se añadieron entonces 4-fenoxifenol y óxido de propileno a la solución de catalizador de color marrón ligeramente verdoso para conseguir la reacción del mismo modo que como se ha descrito en el Ejemplo 2. Se obtuvo así (S)-(+)-1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol con un rendimiento del 83% y la pureza óptica era del 90% e.e.

El (S)-(+)-1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol resultante reaccionó con 2-cloropiridina del mismo modo que como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar (S)-(+)-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina.

Ejemplo 6

En el Ejemplo 2, se utilizaron 29 mg de tetraisopropoxitanio en lugar de cloruro de aluminio anhidro y el color de la solución de catalizador cambió de marrón a marrón ligeramente verdoso mediante la adición de tetraisopropoxitanio. Se añadieron entonces 4-fenoxifenol y óxido de propileno a la solución de catalizador de color marrón ligeramente verdoso para conseguir la reacción del mismo modo que como se ha descrito en el Ejemplo 2. Se obtuvo así (S)-(+)-1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol con un rendimiento del 84% y la pureza óptica era del 95% e.e.

El (S)-(+)-1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol reaccionó con 2-cloropiridina del mismo modo que como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar (S)-(+)-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina.

Ejemplo 7

En el Ejemplo 2, se cambió la cantidad de 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III) usada a 41 mg y se usaron 15 mg de tetraisopropoxitanio en lugar de cloruro de aluminio anhidro y el color de la solución de catalizador cambió de marrón a marrón ligeramente verdoso mediante la adición de tetraisopropoxitanio. Se añadieron entonces 4-fenoxifenol y óxido de propileno a la solución de catalizador de color marrón ligeramente verdoso para conseguir la reacción del mismo modo que como se ha descrito en el Ejemplo 2. Se obtuvo así (S)-(+)-1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol con un rendimiento del 77% y la pureza óptica era del 94% e.e.

El (S)-(+)-1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol resultante reaccionó con 2-cloropiridina del mismo modo que como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar (S)-(+)-2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina.

Ejemplo 8

Se cargó un tubo de Schlenk de 50 mL purgado con nitrógeno con 404 mg de 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III) y 10 mL de terc-butil etil éter y se midió el espectro de IR de la mezcla de reacción. Se añadieron luego 147 mg de tetraisopropoxitanio y el color de la mezcla de reacción cambió de marrón a marrón ligeramente verdoso. Aparecieron picos a 752 cm^{-1} y 956 cm^{-1} además de los picos de 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexano-diaminocobalto (III), terc-butil metil éter y tetraisopropoxitanio.

Ejemplo comparativo 1

Se cargó un tubo de Schlenk de 50 mL purgado con nitrógeno con 202 mg de 4-fenoxifenolato de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (III), 1 g de cribas moleculares 3A, 960 mg de 4-fenoxifenol y 1,47 g de óxido de propileno y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas para conseguir la reacción. Tras completarse la reacción, se destiló el solvente para obtener una sustancia oleosa que contenía (S)-(+)-1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol. Se analizó la sustancia oleosa por cromatografía líquida de alto rendimiento del mismo modo que como se ha descrito en el Ejemplo 1, para revelar que el rendimiento de (S)-(+)-1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol era del 14% (en base al 4-fenoxifenol) y la pureza óptica era del 77% e.e.

ES 2 327 718 T3

Ejemplo comparativo 2

Se cargó un tubo de Schlenk de 50 mL purgado con nitrógeno con 960 mg de 4-fenoxifenol y 1 mL de terc-butil etil éter, al que se añadieron 13 mg de cloruro de aluminio anhidro, 1 g de cribas moleculares 3A y 1,47 g de óxido de propileno, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas para conseguir la reacción. Tras completarse la reacción, se destiló el terc-butil metil éter, para obtener una sustancia oleosa. Se analizó la sustancia oleosa por cromatografía líquida de alto rendimiento, para revelar que el componente principal era el 4-fenoxifenol y la recuperación de 4-fenoxifenol era del 93%.

Ejemplo 9

Se cargó un matraz separable de 200 mL purgado con nitrógeno con 170 mg de 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(saliciliden)-1,2-difeniletildiaminocobalto (III) y 10 mL de terc-butil metil éter, a los que se añadieron 733 mg de tetraisopropoxitanio, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora para preparar una solución de catalizador (el color de la solución de catalizador cambió de marrón a marrón ligeramente verdoso). Se añadieron a la solución de catalizador 9,41 g de 4-fenoxifenol y 10 mL de terc-butil metil éter, y se enfrió la mezcla hasta una temperatura interna de 5°C. Se añadieron a ésta gota a gota 6,6 g de óxido de propileno a lo largo de 30 minutos y se agitó entonces la mezcla a 5°C durante 8 horas para conseguir la reacción. Tras completarse la reacción, se destiló el terc-butil metil éter, para obtener una sustancia oleosa que contenía 1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol. Se cuantificó la sustancia oleosa por cromatografía líquida de alto rendimiento (en adelante abreviada como "LC"), para revelar que el rendimiento de 1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol era del 93% (en base al 4-fenoxifenol) y la razón de isómeros 1 era 0,001.

Se calculó la razón de isómeros 1 mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Razón de isómeros 1} = [\text{valor del área LC del 2-(4-fenoxifenoxi)-1-propanol}] / [\text{valor del área LC de 2-(4-fenoxifenoxi)-1-propanol} + \text{valor del área LC de 1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol}]$$

Se añadieron a la sustancia oleosa resultante (contenido puro: 10,5 g) 6,5 g de 2-cloropiridina y 3,5 g de hidróxido de sodio (granular), seguido de mezcla con agitación a una temperatura interna de 100°C. Se realizó entonces una deshidratación azeotrópica a una temperatura interna de 150°C y una presión operativa de 70 Torr (correspondiente a 9,3 kPa) para conseguir la reacción durante 3 horas. Se destiló después la 2-cloropiridina restante a una temperatura interna de 157°C y una presión operativa de 10 Torr (correspondiente a 1,3 kPa), enfriando a continuación. Se añadieron a la mezcla de reacción agua y tolueno y se filtró la mezcla a través de Celita. Se extrajo el filtrado con tolueno y se concentró la capa orgánica resultante, para obtener 2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina. Rendimiento: 90%. La razón de isómeros 2 era 0,001.

Se calculó la razón de isómeros 2 mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Razón de isómeros 2} = \{ \text{valor del área LC de 2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina} \} / \{ \text{valor del área LC de 2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina} + \text{valor del área LC de 2-[2-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina} \}$$

Ejemplo 10

Se cargó un tubo de Schlenk de 50 mL purgado con nitrógeno con 26 mg de 4-fenoxifenolato de N,N-bis(saliciliden)etilendiaminocobalto (III) y 1 mL de terc-butil metil éter, al que se añadieron 74 mg de tetraisopropoxitanio, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora para preparar una solución de catalizador. Se añadieron a la solución de catalizador 960 mg de 4-fenoxifenol y 1,47 g de óxido de propileno y se agitó entonces la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas para conseguir la reacción. Después de completarse la reacción, se destiló el terc-butil metil éter, para obtener una sustancia oleosa que contenía 1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol. Rendimiento: 92% (en base al 4-fenoxi-fenol).

Razón de isómeros 1 = 0,003 (se calculó la razón de isómeros 1 mediante la misma ecuación que la antes descrita en el Ejemplo 9).

La sustancia oleosa resultante que contiene 1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol reacciona con 2-cloropiridina del mismo modo que como se ha descrito en el Ejemplo 9, para dar 2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina.

Ejemplo 11

En el Ejemplo 9, se llevó a cabo la reacción del mismo modo que como se ha descrito en el Ejemplo 9, excepto por la utilización de 17 mg de 4-fenoxifenolato de N,N-bis(saliciliden)-1,2-difeniletildiaminocobalto (III) en lugar

de 26 mg de 4-fenoxifenolato de N,N'-bis(saliciliden)-etilendiaminocobalto (III) y por cambiar la cantidad de terc-butil metil éter usada para la preparación de un catalizador a 2 mL; se obtuvo 1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol con un rendimiento del 95% y una razón de isómeros 1 = 0,003 (se calculó la razón de isómeros 1 mediante la misma ecuación que la descrita anteriormente en el Ejemplo 9).

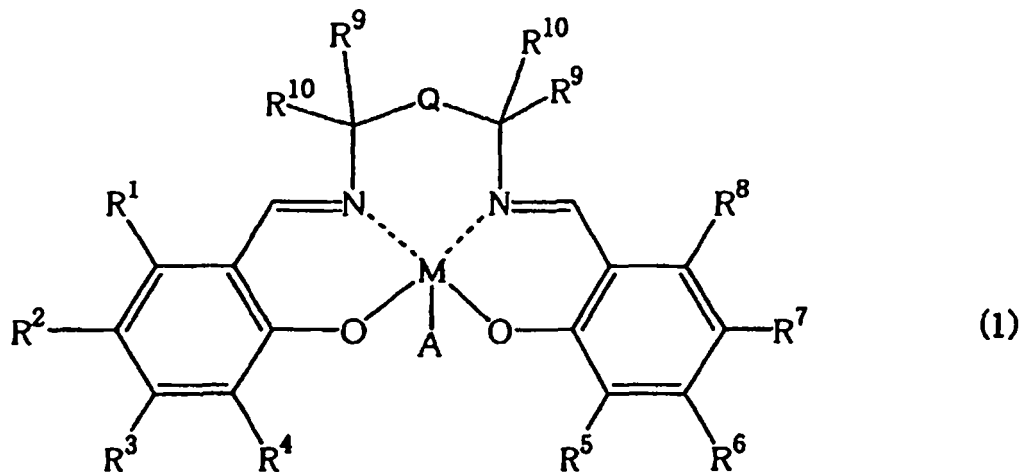
La sustancia oleosa resultante que contiene 1-(4-fenoxifenoxi)-2-propanol reacciona con 2-cloropiridina del mismo modo que como se ha descrito en el Ejemplo 9, para dar 2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)etoxi]piridina.

Aplicabilidad industrial

Según la presente invención, nuevos catalizadores complejos (asimétricos) obtenidos por reacción de complejos metálicos (ópticamente activos) con ácidos de Lewis exhiben una alta actividad catalítica en la reacción de compuestos etéricos cíclicos con derivados fenólicos; por lo tanto, es posible producir derivados alcohólicos (ópticamente activos) de un modo industrialmente ventajoso por reacción de compuestos etéricos cíclicos con derivados fenólicos en presencia de estos catalizadores complejos (asimétricos), y es posible obtener compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno (ópticamente activos) de un modo industrialmente ventajoso por reacción de estos derivados alcohólicos resultantes (ópticamente activos) con compuestos heterocíclicos halogenados que contienen nitrógeno en presencia de una base.

REIVINDICACIONES

1. Un catalizador complejo que tiene, como componentes, un ácido de Lewis y un complejo metálico de fórmula (1):



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, nitro, amino, carbamoilo, carboxilo, arilo sustituido o sin sustituir o sililo; o dos grupos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 adyacentes se combinan entre sí para representar un anillo de naftaleno mediante la formación de un anillo junto con un anillo de benceno al que están unidos;

uno de R^9 y R^{10} es hidrógeno y el otro es fenilo o naftilo eventualmente sustituido con al menos uno seleccionado entre el grupo consistente en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo, haloalcoxi y halógeno; o cualquiera de los pares de R^9 y R^{10} unidos a los diferentes átomos de carbono se combinan entre sí en sus extremos para formar una unión tetrametileno y el otro par son átomos de hidrógeno;

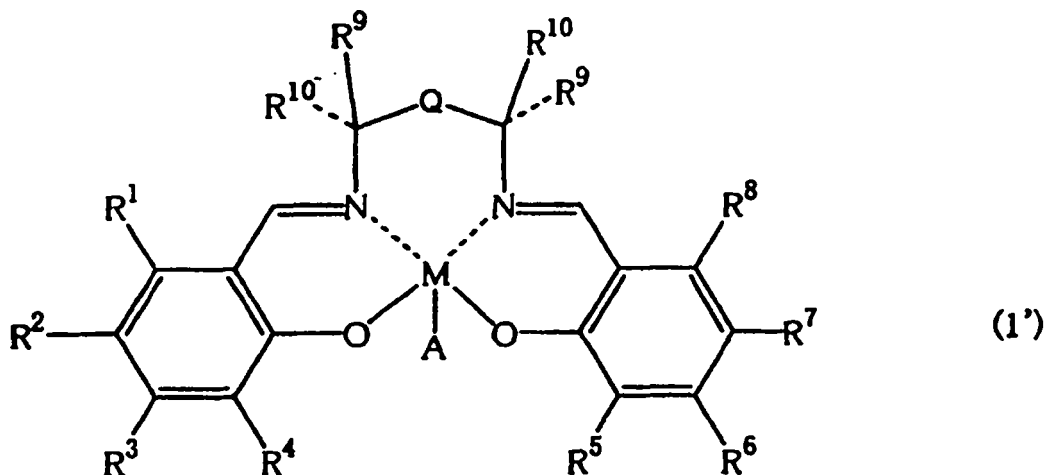
Q es un enlace sencillo o alquileo de 1 a 4 átomos de carbono; o Q se combina con R^9 y R^{10} para representar 1,1'-binaftilo unido a los átomos de nitrógeno en las posiciones 2 y 2';

M es un ion cobalto, un ion cromo o un ion manganeso; y

A es un contraión o ligando equilibrador;

donde el ácido de Lewis es un haluro de aluminio, un haluro de dialquilaluminio, un trialcoxialuminio, un haluro de titanio, un tetraalcoxítitanio, un haluro de boro o un haluro de zinc.

2. Un catalizador complejo según la reivindicación 1, donde el complejo metálico es un complejo metálico ópticamente activo de fórmula (1'):



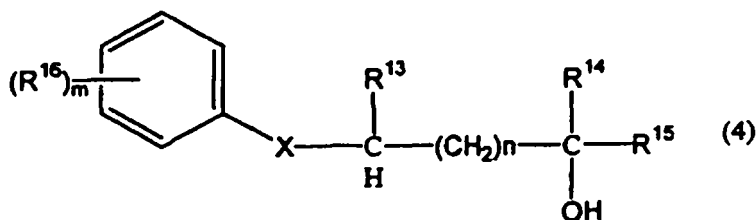
donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , M, A y Q son como se ha definido en la fórmula (1).

3. Un catalizador complejo según la reivindicación 1, donde Q es un enlace sencillo.

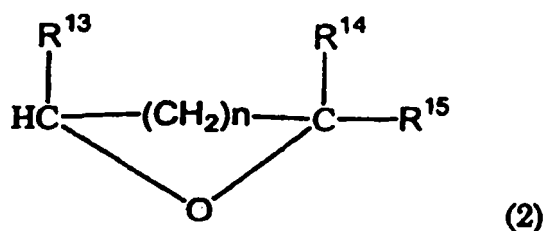
4. Un catalizador complejo según la reivindicación 2, donde Q es un enlace sencillo.

5. Un procedimiento para la producción de un catalizador complejo metálico según la reivindicación 1, **caracterizado** por hacer reaccionar un complejo metálico de fórmula (1) con un ácido de Lewis, donde el ácido de Lewis es un haluro de aluminio, un haluro de dialquilaluminio, un trialcoxialuminio, un haluro de titanio, un tetraalcoxitanio, un haluro de boro o un haluro de zinc.

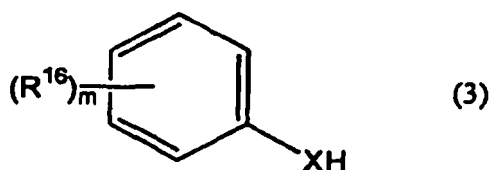
6. Un procedimiento para la producción de un derivado alcohólico de la siguiente fórmula (4):



donde R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , X, m y n son como se define a continuación, **caracterizado** por la reacción de un compuesto etérico cíclico de fórmula (2):



donde R^{13} es hidrógeno; R^{14} es hidrógeno o alquilo; R^{13} y R^{14} se combinan entre sí para representar alquileo de 2 a 6 átomos de carbono; R^{15} es alquilo, arilo o aralquilo; donde los grupos alquilo, arilo o aralquilo pueden tener eventualmente un sustituyente(s); y n es 0 ó 1, con un derivado fenólico de la siguiente fórmula (3):



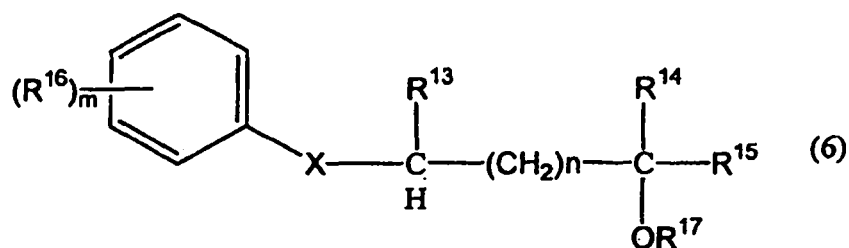
donde X es oxígeno o azufre; los R^{16} son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, feniltío, bencilo o fenoxi, donde el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, el grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo feniltío, bencilo o fenoxi pueden estar eventualmente substituido con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno; y m es un número entero de 0 a 5, en presencia de un catalizador complejo según la reivindicación 1.

7. Un procedimiento de producción según la reivindicación 6, que incluye además la etapa de reacción del derivado alcohólico de fórmula (4) con un compuesto heterocíclico halogenado que contiene nitrógeno de fórmula (5):



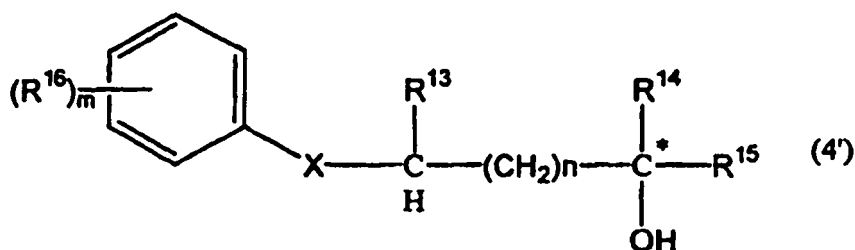
donde Z es halógeno y R^{17} es piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, 2-tiazolilo o dihidro-2-tiazolilo; donde estos grupos pueden tener eventualmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 4 átomos de carbo-

no, trifluorometilo y nitro, en presencia de una base, para obtener un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno de fórmula (6):

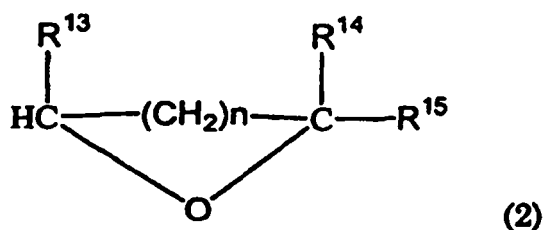


donde R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X , m y n son como se ha definido anteriormente.

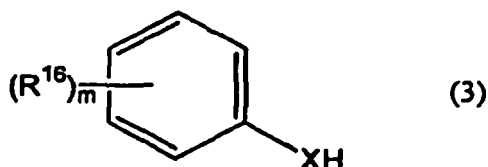
8. Un procedimiento para la producción de un derivado alcohólico ópticamente activo de la siguiente fórmula (4'):



donde R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , X , m y n son como se define a continuación y * indica un átomo de carbono asimétrico, **caracterizado** por la reacción de un compuesto etérico cíclico de fórmula (2):



donde R^{13} es hidrógeno; R^{14} es hidrógeno o alquilo; o R^{13} y R^{14} se combinan entre sí para representar alquileo de 2 a 6 átomos de carbono; R^{15} es alquilo, arilo o aralquilo; donde los grupos alquilo, arilo o aralquilo pueden tener eventualmente un sustituyente(s); y n es 0 ó 1, con un derivado fenólico de la siguiente fórmula (3):



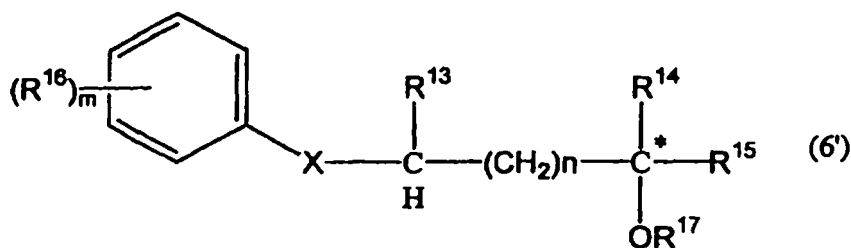
donde X es oxígeno o azufre; los R^{16} son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, feniltíio, bencilo o fenoxi, donde el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, el grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo feniltíio, bencilo o fenoxi pueden estar eventualmente substituido con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno; y m es un número entero de 0 a 5, en presencia de un catalizador complejo asimétrico según la reivindicación 2.

ES 2 327 718 T3

9. Un procedimiento de producción según la reivindicación 8, que incluye además la etapa de reacción del derivado alcohólico ópticamente activo fórmula (4') con un compuesto heterocíclico halogenado que contiene nitrógeno de fórmula (5):



donde Z es halógeno y R^{17} es piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, 2-tiazolilo o dihidro-2-tiazolilo, donde estos grupos pueden tener eventualmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo y nitro, en presencia de una base, para obtener un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno ópticamente activo de fórmula (6'):



donde R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X, m, n y * son como se ha definido anteriormente.

10. Un procedimiento de producción según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, donde R^{13} es hidrógeno, R^{14} es hidrógeno, R^{15} es metilo o etilo y R^{16} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o trifluorometilo.