



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 302 970**

51 Int. Cl.:
C07C 41/48 (2006.01)
C07D 319/06 (2006.01)
C07D 319/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03786754 .6**
86 Fecha de presentación : **13.11.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1565419**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.08.2005**

54 Título: **Método para la obtención de acetales de diceteno.**

30 Prioridad: **15.11.2002 US 298188**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2008

73 Titular/es: **A.P. Pharma, Inc.**
123 Saginaw Drive
Redwood City, California 94063, US

72 Inventor/es: **Newsome, Peter, W.;**
Frisbee, A., Roger;
Itov, Zinovy;
Morgan, April, J. y
Noe, Robert, A.

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 302 970 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para la obtención de acetales de diceteno.

5 Área

Esta invención está relacionada con un método para la obtención de acetales de diceteno.

10 Descripción de la materia relacionada

Corey *et al.*, J. Org. Chem., 38, 3224 (1973), describen la isomerización de los éteres de alilo de mentol, decanol y colesterol a los correspondientes éteres de 1-propenilo bajo condiciones apróticas neutrales catalizada con cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio, y la hidrólisis inmediata de estos éteres de 1-propenilo a los alcoholes originales a pH 2.

La patente estadounidense N° 4.304.767 describe la preparación de una serie de acetales de diceteno, como 3,9-dimetilen-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecano (el acetal de diceteno del pentaeritritol), 2,6-dimetilhexahidrobenczo[1,2-d,4,5-d']bis[1,3]dioxol (el acetal de diceteno del 1,2,4,5-ciclohexantetraol), 1,2-etilen-bis(2-metilen-[1,3]-dioxolano) (el acetal de diceteno del 1,2,5,6-hexantetraol), y acetales de diceteno alquilados como 2,6-diiso-propilidenhexahidrobenczo[1,2-d,4,5-d']bis[1,3]dioxol, 3,9-di-sec-butiliden-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecano y 3,9-diisopropiliden-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecano, mediante métodos que incluyen la isomerización de los acetales de divinilo; y la preparación a partir de éstos de poliortoésteres y los acetales de di- y triceteno relacionados mediante la reacción de los compuestos con dioles o polioles.

La patente estadounidense N° 4.513.143 describe la preparación de acetales de ceteno y acetales de diceteno, como 3,9-dietiliden-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecano (DETOSU), mediante la isomerización de los acetales de divinilo correspondientes en soluciones de n-alquilo inferior alcalino metálico/amina primaria soluble en agua.

La patente estadounidense N° 4.532.335 describe la preparación de acetales de ceteno y acetales de diceteno, como DETOSU y 3,9-diisopropiliden-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecano, mediante la isomerización de los acetales de divinilo correspondientes en soluciones de alcóxido alcalino metálico/etilenamina.

Crivello *et al.*, J. Polymer Sci., Part A: Polymer Chemistry, 34, 3091-3102 (1996), describe la preparación de una serie de acetales de ceteno y acetales de diceteno, lo que incluye 2,2'-dietiliden-4,4'-bis-[1,3]dioxolano) y DETOSU, en cada caso mediante la preparación del correspondiente acetal de divinilo a partir del tetraol relevante y acroleína y la isomerización con dicloruro de tris(tri-fenilfosfina)rutenio.

La patente alemana N° 2.331.675 (Chem. Abs., 81: 63153v (1974)) describe la preparación de acetales de ceteno alifáticos mediante la isomerización de acetales de aldehído insaturados con un doble enlace en la posición α , β o γ del grupo acetal con carbonilos de hierro y/o luz actínica. En seis ejemplos, se fotoisomerizó 2-vinil-[1,3]-dioxolano a etilencetal de metilceteno en presencia de pentacarbonilo de hierro y N,N-dimetilanilina; nonacarbonilo de dihierro, N,N-dimetilanilina y éter monometilo de hidroquinona; pentacarbonilo de hierro y n-octano; y dodecacarbonilo de trihierro; mientras el dimetilacetal de acroleína se fotoisomerizó a dimetilacetal de metilceteno en presencia de pentacarbonilo de hierro y nonacarbonilo de dihierro.

45 Resumen

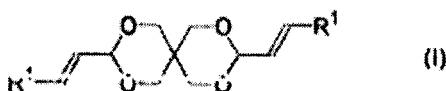
Se proporciona un método para la preparación de acetales de diceteno mediante la fotoisomerización de los correspondientes acetales de divinilo.

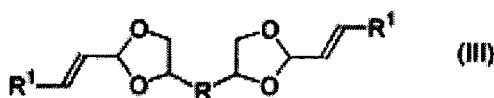
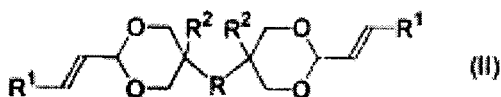
50 Descripción detallada

Materiales de partida

Los acetales de divinilo que son los materiales de partida para el método que aquí se proporciona están disponibles comercialmente o pueden obtenerse mediante métodos conocidos para una persona con conocimientos básicos de la materia.

Los acetales de divinilo de particular interés son aquellos utilizados para formar los acetales de diceteno útiles en la preparación de poliortoésteres y copolímeros que contienen estos poliortoésteres. Tales acetales de divinilo incluyen compuestos de las fórmulas:





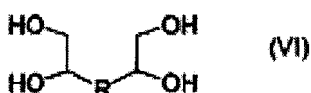
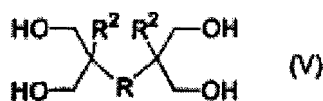
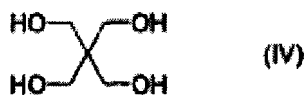
en las que:

R es un enlace, $-(CH_2)_a-$, o $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$; en los que a es un número entero de 1 a 10, y b y c son independientemente números enteros de 1 a 5;

R¹ es hidrógeno o un alquilo C₁-C₂, y

R² es hidrógeno o un alquilo C₁-C₂.

Un método típico para la elaboración de estos acetales de divinilo es la condensación de un bis(diols) de las fórmulas IV, V, o VI:



con dos equivalentes de un aldehído vinílico, como acroleína o crotonaldehído, o sus acetales de dialquilo, como dimetilacetal o dietilacetal de acroleína, y tales reacciones de condensación son bien conocidas y se discuten en las referencias que se listan en la sección "Descripción de la materia relacionada" de esta solicitud. Por ejemplo, Crivello *et al.* describen la síntesis del compuesto de fórmula I en el que cada R¹ es hidrógeno y la síntesis del compuesto de fórmula III en el que R es un enlace y cada R¹ es hidrógeno.

El bis(diols) de fórmula IV es pentaeritritol. Su producto de reacción con la acroleína, el 3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecano, está disponible en suministradores como Aldrich Chemical Co. y TCI America.

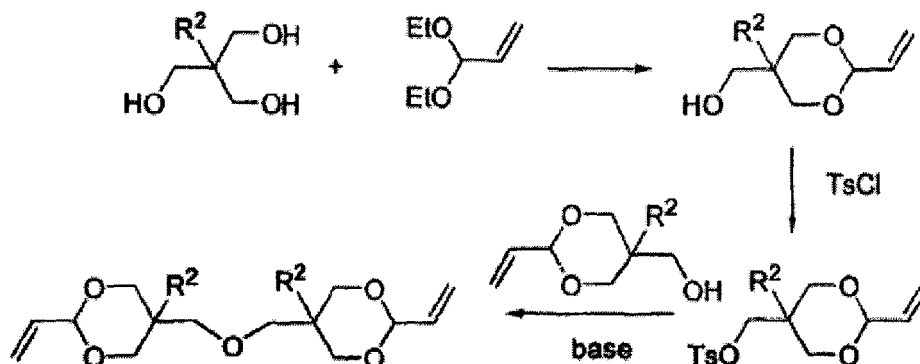
El bis(diols) de fórmula V en el que R es un enlace y cada R² es hidrógeno puede obtenerse mediante la reducción del 1,1,2,2-etanotetracarboxilato de tetrametilo, disponible en Aldrich, con un agente reductor como LiAlH₄ en un solvente como éter de dietilo, para dar lugar al bis(diols). En ciertas realizaciones, la reducción se realiza a una temperatura reducida como 0°C. Una reducción de este tipo se describe en Haydock *et al.*, J. Med. Chem., 15:447-448 (1972) para la reducción del 1,1,4,4-butanotetracarboxilato de tetraetilo.

El bis(diols) de fórmula V en el que R es $-(CH_2)_a-$ y cada R² es hidrógeno puede obtenerse mediante la reacción de un α,ω -dihaloalcano de fórmula X-(CH₂)_a-X, en el que X es Cl o Br, como 1,3-dibromopropano o 1,5-dibromopentano, con un malonato de dialquilo de fórmula CH₂(COOR³)₂ en el que R³ es alquilo C₁-C₄, en presencia de una base fuerte como los alcóxidos alcalinometálicos o alcalinotérreos (por ejemplo etóxido de sodio o magnesio) en un solvente como un alcanolio inferior (por ejemplo etanol) para dar lugar al $\alpha,\alpha,\omega,\omega$ -alcanotetracarboxilato de tetraalquilo. Un acoplamiento de este tipo se describe en Meincke *et al.*, J. Amer. Chem. Soc., 57, 1133 (1935) para la preparación de 1,1,4,4-butanotetracarboxilato de tetraetilo a partir de malonato de dietilo y 1,2-dibromoetano en presencia de etóxido de magnesio en etanol. El tetracarboxilato así formado se reduce entonces para dar lugar al bis(diols). Otros bis(dioles) en los que cada R² es diferente de hidrógeno pueden obtenerse a partir de los correspondientes alquilmalonatos de dial-

quilo, también disponibles en Aldrich. El bis(diols) de fórmula IV en el que R es $-\text{CH}_2-$ y cada R^2 es hidrógeno también puede obtenerse mediante la reacción de formaldehído y un malonato de dialquilo, como malonato de dietilo, como se describe en Haworth, J. Chem. Soc., 73:330-345 (1898), seguido por la reducción del 1,1,3,3-propanotetracarboxilato de tetraetilo así formado para dar lugar al bis(diols).

Los bis(dioles) de fórmula V en los que R es $-(\text{CH}_2)_b\text{-O-}(\text{CH}_2)_c-$ pueden obtenerse mediante un proceso similar, re-emplazando el α,ω -dihaloalcano con un éter de di(ω -haloalquilo) de fórmula $\text{X-}(\text{CH}_2)_b\text{-O-}(\text{CH}_2)_c\text{-X}$, en el que X es Cl o Br.

El bis(diols) de fórmula V en el que R es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$ y cada R^2 es etilo, es di(trimetilolpropano) y está disponible en Aldrich y en Perstorp. Los acetales de divinilo de fórmula II en los que R es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$ y cada R^2 es hidrógeno, metilo o etilo pueden obtenerse también a partir de trimetilolmetano, trimetiloetano y trimetilolpropano comercialmente disponibles de la siguiente manera:



en la que el trimetilolalcano se convierte inicialmente en el acetal de vinilo mediante la reacción con un aldehído vinílico o su dialquilacetal (se muestra el dietilacetal de acroleína), entonces se convierten parte del alcohol resultante en un grupo saliente como el tosilato (se muestra) u otros alcano- o arenosulfonatos, y ese compuesto se trata con una base y el alcohol para formar el acetal de divinilo.

El bis(diols) de fórmula VI en el que R es un enlace es eritritol. El bis(diols) de fórmula VI en el que R es $-(\text{CH}_2)_a-$ puede obtenerse mediante la oxidación de un α,ω -dieno, como el 1,3-butadieno o 1,5-hexadieno, con un reactivo oxidante como el tetraóxido de osmio/peróxido de hidrógeno, o mediante otros métodos conocidos en la materia, para dar lugar al bis(diols). El bis(diols) de fórmula VI en el que R es $-(\text{CH}_2)_b\text{-O-}(\text{CH}_2)_c-$ puede obtenerse mediante la reacción de una ω -hidroxi- α -olefina, como alcohol alílico, con un ω -haloalquiloxirano, como epiclorhidrina, para formar una ω -epoxi- α -olefina con el esqueleto interrumpido por un átomo de oxígeno, como 2-aliloximetiloxirano, que entonces se oxida con un reactivo oxidante como tetraóxido de osmio/peróxido de hidrógeno, o mediante otros métodos conocidos en la materia, para dar lugar al bis(diols).

Para una persona con conocimientos básicos en la materia estarán disponibles variaciones de estos métodos y otros métodos adecuados para la preparación de los bis(dioles) y los acetales de divinilo teniendo en cuenta su experiencia y esta descripción.

Solventes

En ciertas realizaciones, la fotoisomerización se realiza en un solvente inerte, que se refiere a un solvente que es inerte para el acetal de divinilo de partida, el sensibilizador, el producto acetal de diceteno y otros intermediarios y productos que se forman durante la fotoisomerización bajo las condiciones de reacción, que es fotoquímicamente inerte, y que no absorbe de forma significativa la luz UV por encima de alrededor de 300 nm. Un solvente adecuado es aquel que, además de ser inerte, es un solvente efectivo para la mezcla de reacción, se desgasifica fácilmente (ya que el sensibilizador pentacarbonilo de hierro es destruido por el oxígeno), y se elimina fácilmente del producto acetal de ceteno. En ciertas realizaciones, el solvente es un hidrocarburo. En otra realización, el solvente es un hidrocarburo alifático como un alcano seleccionado de entre un alcano sencillo, ramificado y cíclico. En una realización el solvente es el alcano $\text{C}_5\text{-C}_8$. En otra realización, el solvente se selecciona de entre pentanos, hexanos, heptanos y octanos, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el solvente es un éter seleccionado de entre éter de dietilo, tetrahydrofurano y dioxano.

Sensibilizadores

Los sensibilizadores para la fotoisomerización son aquellos capaces de potenciar la isomerización del acetal de divinilo en el correspondiente acetal de diceteno con una catálisis mínima de reacciones secundarias como la formación de productos isoméricos o polímeros no deseados. Los sensibilizadores adecuados son los compuestos organometálicos de metales de transición, como los compuestos organometálicos de hierro. Los sensibilizadores a utilizar aquí

incluyen, pero no se limitan a, carbonilos de metales de transición (como los carbonilos de hierro, por ejemplo, penta-carbonilo de hierro, nonacarbonilo de dihierro y dodecacarbonilo de trihierro) y mezclas de carbonilos (por ejemplo, mezclas de carbonilos de π -ciclopentadienilo, como el tricarbonilo de ciclopentadienilmanganeso). En una realización, el sensibilizador es pentacarbonilo de hierro, por su bajo coste, eficiencia en la catálisis, y su fácil destrucción mediante oxidación por el aire tras terminar la fotoisomerización. El sensibilizador puede utilizarse en cualquier cantidad necesaria o deseable para la velocidad y selectividad de la fotoisomerización. En una realización, la cantidad de sensibilizador utilizado está entre alrededor de 0,001 mol% hasta 10,0 mol%. En otra realización, la cantidad de sensibilizador utilizado está entre alrededor de 0,01 mol% y 1,0 mol%. En otra realización, la cantidad de sensibilizador utilizado está entre alrededor de 0,1 mol% y 0,5 mol%, en base al acetal de divinilo.

La fotoisomerización

Los detalles del paso de fotoisomerización y los aparatos utilizados dependerán de alguna manera de la escala de la reacción contemplada, pero en general la reacción comenzará entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente utilizado en la fotoisomerización, bajo una atmósfera inerte, como por ejemplo bajo nitrógeno o argón. La mezcla de reacción normalmente se agitará mecánicamente o de alguna otra manera durante la reacción. Una fuente de luz adecuada para el paso de fotoisomerización es una lámpara de mercurio de presión media del tipo utilizado comúnmente para las reacciones fotoquímicas, o una lámpara de mercurio o xenón de alta presión, que emite luz de 200-700 nm en ciertas realizaciones. En otras realizaciones, la luz es de una longitud de onda de 200-550 nm. Los aparatos comerciales adecuados para la realización de reacciones fotoquímicas están disponibles comercialmente en distribuidores como Ace Glass Incorporated, Vineland NJ, USA, o a través de distribuidores de reactivos como Aldrich Chemical Company.

Normalmente, se disuelven el acetal de divinilo y un sensibilizador en un solvente adecuado, como un alcano, y la mezcla se somete a reflujo bajo nitrógeno, durante dicho tiempo se irradia con una lámpara de mercurio de presión media durante unos minutos y hasta unas cuantas horas, por ejemplo, entre 30 minutos y dos horas. El progreso de la reacción puede monitorizarse mediante técnicas analíticas que incluyen, pero no se limitan a cromatografía de gas, HPLC, RMN y RI, buscando la desaparición de señales que indiquen el acetal de divinilo de partida o su(s) grupo(s) vinilo y la aparición de señales indicativas del producto acetal de diceteno o su(s) grupo(s) ceteno, y en función de ello el tiempo de irradiación se prolonga o acorta.

La mezcla de reacción también contiene de forma opcional una amina terciaria. En ciertas realizaciones, el nitrógeno de la amina se sustituye por un alquilo- C_1 - C_6 , cicloalquilo- C_5 - C_8 o fenilo. En ciertas realizaciones, la amina terciaria es tributilamina, trimetilamina, N,N-dimetilciclohexilamina o N,N-dimetilanilina. En otras realizaciones, la amina terciaria es una amina heterocíclica como N-metilpirrolidina y diazabicyclo[2.2.2]octano. En ciertas realizaciones, la concentración de amina es de hasta un 5% del peso, respecto al acetal de divinilo de partida. En otras realizaciones, la concentración de amina es de hasta un 0,5 y un 5% del peso, respecto al acetal de divinilo de partida. También contiene de forma opcional un inhibidor de la polimerización a una concentración de hasta un 1% del peso, por ejemplo 0,01-1% del peso, respecto al acetal de divinilo de partida. Los inhibidores de la polimerización adecuados, si están presentes, son aquellos compuestos utilizados normalmente para la estabilización de monómeros de reactivos, como la hidroquinona y su éter de monometilo.

Al finalizar la fotoisomerización, el sensibilizador normalmente se elimina o, en el caso de los carbonilos de hierro, se destruye mediante la oxidación con aire seco.

Purificación de los acetales de diceteno

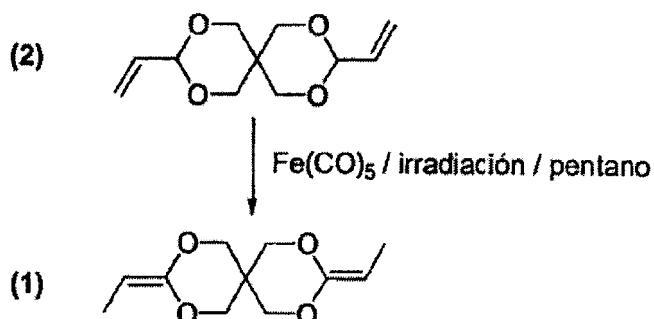
La purificación de los acetales de diceteno que son el producto del método de fotoisomerización que se proporciona, puede lograrse mediante cualquier método adecuado de entre los métodos de purificación para compuestos orgánicos conocidos para las personas con conocimientos básicos de la materia. Los métodos de purificación típicos incluyen la concentración del producto en la mezcla de reacción mediante la destilación del solvente (por ejemplo, bajo presión reducida o atmosférica) y la purificación mediante cromatografía, destilación de recorrido corto y cristalización, el que sea apropiado para el acetal de diceteno que se va a preparar. La pureza de los acetales de diceteno puede determinarse mediante los métodos convencionales de análisis como la cromatografía gaseosa, HPLC, RMN y mediante la comparación de los puntos de fusión o de ebullición, o los datos espectrales con muestras auténticas de acetales de diceteno preparados por otros métodos.

Los siguientes ejemplos están incluidos sólo con el propósito de ilustrar y no pretenden limitar el alcance de la materia que se reivindica.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Preparación de 3,9-dietiliden-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecano, DETOSU, 1



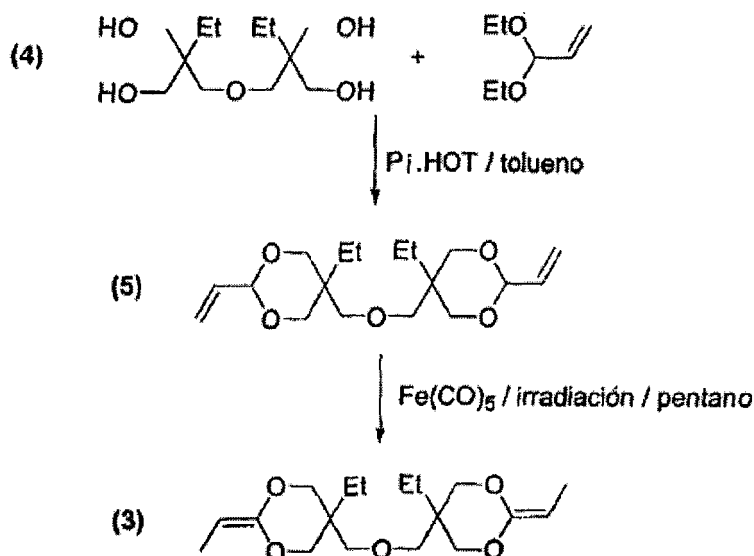
A un reactor fotoquímico limpio y seco de 22 L equipado con un pocillo térmico, condensador y agitador mecánico, bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadieron 10 L de pentano y 2072 g (9,76 mol) de 3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecano, 2. La mezcla se agitó a reflujo durante 40 minutos para desgasificar el solvente, después se le añadieron 5,9 mL (8,79 g, 44,9 mmol, 0,45 mol%) de pentacarbonilo de hierro, y la solución se sometió a reflujo durante otros 15 minutos. La solución resultante se sometió a reflujo bajo irradiación con una lámpara UV de cuarzo de vapor de mercurio a presión media de 450 W (Ace-Hanovia) en un receptáculo reflector durante 30 minutos, sometido a reflujo sin irradiación durante 90 minutos, sometido a reflujo bajo irradiación durante 40 minutos, y sometido a reflujo sin irradiación durante 6 horas, hasta que la CG mostró que el material de partida se había consumido y la cantidad del material parcialmente isomerizado era inferior al 5%. La mezcla de reacción se dejó enfriar durante la noche mientras se agitaba, aún bajo una atmósfera de nitrógeno. Alrededor del 10% (1 L) de la mezcla de reacción enfriada se retiró y se utilizó para el análisis durante el proceso. Al reactor que contenía el 90% restante de la mezcla de reacción se le añadieron 50 mL de trietilamina, y la mayor parte del pentano se eliminó mediante destilación bajo una atmósfera de nitrógeno a presión atmosférica con una temperatura de recipiente de 30 a 40°C. El DETOSU bruto, 1, humedecido con el solvente, alrededor de 3,5 L, se secó (presión 1-3 mbar, temperatura de recipiente de 45-50 °C) para proporcionar 1,9 Kg de DETOSU bruto seco (100% rendimiento bruto, 5% de material parcialmente isomerizado mediante la CG); y éste se destiló en un aparato de destilación de recorrido corto con perlas de vidrio (presión ~3 mbar, temperatura de recipiente de 124-165°C, temperatura de zona de carga 121-129°C) para proporcionar 1762 g de DETOSU bruto destilado.

A un frasco limpio y seco de 22 L equipado con un pocillo térmico, condensador y agitador mecánico, bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió el DETOSU bruto destilado del párrafo anterior, 10,6 L de heptano y 10 mL de trietilamina.

La mezcla se calentó con agitación hasta su disolución (~80°C), y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche, aún bajo una atmósfera de nitrógeno. Se detectó cierto material gomoso de color marrón adherido a las paredes del frasco y al pocillo térmico; por lo que la solución se decantó y el aparato se limpió antes de devolver la solución al frasco. La solución se recalentó hasta 80°C, resultando en una solución ligeramente turbia, después se enfrió hasta -10°C y comenzó la cristalización mediante el rascado del interior de las paredes del frasco con una varilla de vidrio. La solución se calentó a alrededor de 4°C durante la cristalización antes de volver a -10°C durante alrededor de una hora. La mezcla se dejó a -10°C durante otra hora más, después se enfrió a -20°C y se mantuvo durante 15 minutos. El DETOSU cristalino se recogió mediante centrifugación fría, utilizando una centrifuga de laboratorio de cesta perforada Western States Modelo 1000-1476 equipada con una bolsa de filtrado de 60 µm, bajo una nitrógeno atmósfera. La centrifuga se preenfrió con 4 L de pentano a -30°C mientras rotaba, después la pasta de DETOSU cristalino se añadió a 100-160 g, asegurando que el exceso de líquido no se acumulara en la cesta. La velocidad de la centrifuga aumentó hasta ~1000 g para secar la pastilla del filtro, que después se lavó con 2,5 L de pentano a -30°C y la centrifugación continuó durante otros 30 minutos. Inicialmente se recogieron 927 g DETOSU cristalino (rendimiento del 54%, 2,8% de material parcialmente isomerizado mediante la CG). Se obtuvo una cantidad secundaria de 527 g a partir de la solución madre mediante un proceso similar, proporcionando un total de 1513 g (rendimiento del 82%) de DETOSU cristalino. El DETOSU cristalino se recrystalizó utilizando 8,5 L de pentano y 8,5 mL de trietilamina para proporcionar 982 g de DETOSU recrystalizado inicialmente; y éste se destiló (presión ~3 mbar, temperatura de recipiente de 129-145°C, temperatura de la zona de carga 121-129°C) para proporcionar 879 g de DETOSU purificado, 1 (rendimiento total del 51%, ¹H RMN consistente con la estructura del producto deseado limpio, 1,7% de material parcialmente isomerizado mediante la CG).

Ejemplo 2

Preparación de éter de di[(5-etil-2-etiliden-[1,3]dioxan-5-il)metilo], 3



A 300 mL de tolueno en un frasco de 500 mL con condensador bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadieron 30 g (120 mmol) de di(trimetilolpropano), 4, 45,6 mL (38,9 g, 300 mmol) de dietilacetal de acroleína, y 1,5 g (6 mmol) de p-toluensulfonato de piridinio. La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 0,67 g (6 mmol) de terc-butoxido potásico. El tolueno se eliminó mediante evaporación bajo presión reducida, y el residuo se destiló en un aparato Kugelrohr (presión 1-3 mbar, temperatura de recipiente de 142-180°C) para proporcionar 35,35 g (rendimiento del 91%) de éter de di[(5-etil-2-vinil-[1,3]dioxan-5-il)metilo] bruto, 5, como un aceite de color amarillo claro. El producto bruto, 30 g, se purificó mediante cromatografía sobre 1 Kg de gel de sílice 60 de Merck en un embudo de vidrio sinterizado de 2 L, eluyendo con acetato de etilo/heptano 20:80, para proporcionar 27,8 g (rendimiento del 71%) de producto puro, que se re-purificó mediante una segunda cromatografía sobre 1 Kg de gel de sílice 60 de Merck en un embudo de vidrio sinterizado de 2 L, eluyendo con acetato de etilo/heptano 10:90, para proporcionar 16,44 g (rendimiento del 42%) de éter de di[(5-etil-2-vinil-[1,3]dioxan-5-il)metilo] esencialmente puro. Este material se utilizó en la fotoisomerización.

A 220 mL de pentano en un reactor fotoquímico de 500 mL se le añadieron 14,32 g (43,9 mmol) de éter de di[(5-etil-2-vinil-[1,3]dioxan-5-il)metilo] del paso anterior. La solución se sometió a reflujo vigorosamente durante 20 minutos para desgasificarla, después se añadieron 115 μ L de pentacarbonilo de hierro (171 μ g, 0,87 μ mol, 0,2 mol%), y la solución se sometió a reflujo durante otros 20 minutos. La solución resultante se irradió durante una hora, hasta que la RMN no mostró señales de vinilo. Tras enfriar hasta temperatura ambiente y la adición de 0,5 mL de trietilamina, la solución se refrigeró con aire seco durante 4 horas. El pentano se eliminó mediante evaporación bajo presión reducida, y el aceite residual se destiló en un aparato Kugelrohr (temperatura de recipiente de 220°C, presión 1-3 mbar) para proporcionar 9,04 g (rendimiento del 63%) de éter de di[(5-etil-2-etiliden-[1,3]dioxan-5-il)metilo], 3, como un aceite incoloro. La identidad del producto se confirmó mediante ¹H RMN y espectro de masas (observado: 363, 345, calculado para C₁₈H₃₅O₇ (M+2H₂O+H⁺): 363; calculado para C₁₈H₃₃O₆ (M+H₂O+H⁺): 345).

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un acetal de diceteno que comprende la fotoisomerización de un acetal de divinilo.

2. El método de la reivindicación 1, que comprende la fotoisomerización de un acetal de divinilo en presencia de un compuesto organometálico de metal de transición.

3. El método de la reivindicación 2 en el que el compuesto organometálico de metal de transición es un compuesto organometálico de hierro.

4. El método de la reivindicación 3 en el que el compuesto organometálico de hierro es pentacarbonilo de hierro.

5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 2-4 en el que la concentración del compuesto organometálico de metal de transición es de 0,001-10,0 mol% basado en el acetal de divinilo.

6. El método de la reivindicación 5 en el que la concentración del compuesto organometálico de metal de transición es de 0,01-1,0 mol% en base al acetal de divinilo.

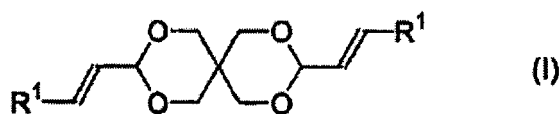
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que comprende la fotoisomerización de un acetal de divinilo en un solvente inerte.

8. El método de la reivindicación 7 en el que el solvente inerte comprende un alcano.

9. El método de la reivindicación 8 en el que el solvente inerte consiste esencialmente de un alcano.

10. El método de la reivindicación 7 o 8 en el que el alcano es un alcano C₅-C₇ o una mezcla de tales alcanos.

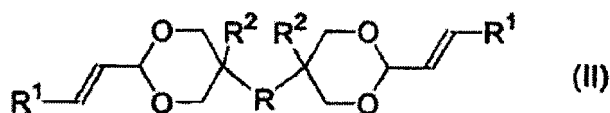
11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en el que el acetal de divinilo es un compuesto de fórmula I:



en el que R¹ es hidrógeno o un alquilo C₁-C₂.

12. El método de la reivindicación 11 en el que el acetal de divinilo es 3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro-[5,5]undecano.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en el que el acetal de divinilo es un compuesto de fórmula II:



en el que:

R es un enlace, -(CH₂)_a-, o -(CH₂)_b-O-(CH₂)_c-; en el que a es un número entero entre 1 y 10, y b y c son independientemente números enteros entre 1 y 5;

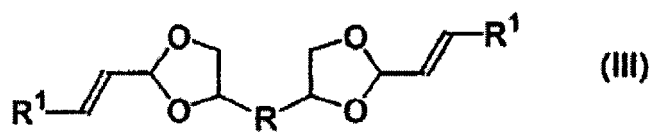
R¹ es hidrógeno o un alquilo C₁-C₂, y

R² es hidrógeno o un alquilo C₁-C₂.

14. El método de la reivindicación 13 en el que el acetal de divinilo es éter de di[(5-etil-2-vinil-[1,3]dioxan-5-il)metilo].

ES 2 302 970 T3

15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en el que el acetal de divinilo es un compuesto de fórmula III:



10 en el que:

R es un enlace, $-(CH_2)_a-$, o $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$; en el que a es un número entero entre 1 y 10, y b y c son independientemente números enteros entre 1 y 5; y

15 R¹ es hidrógeno o un alquilo C₁-C₂.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65