



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 554**

51 Int. Cl.:  
**C07D 307/79** (2006.01)  
**C07C 33/18** (2006.01)  
**C07C 47/235** (2006.01)  
**A61K 8/49** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08841678 .9**  
96 Fecha de presentación : **20.10.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2215069**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.2010**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de tetranorlabdano.**

30 Prioridad: **23.10.2007 EP 07119037**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.11.2011**

73 Titular/es: **FIRMENICH S.A.**  
**1, route des Jeunes**  
**P.O. Box 239**  
**1211 Geneva 8, CH**

72 Inventor/es: **Fehr, Charles**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 367 554 T3

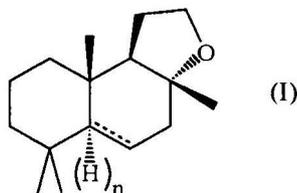
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de derivados de tetranorlabdano

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere al campo de la síntesis orgánica y, más específicamente, se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:

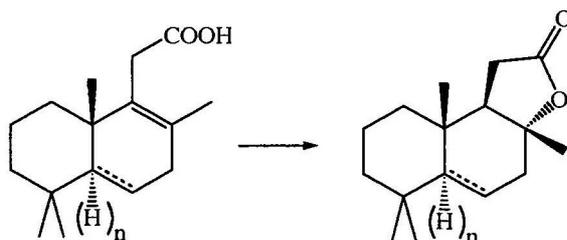


10 en la que la línea discontinua es un enlace simple y n es 1, o la línea discontinua es un enlace doble y n es 0, y en la que la configuración relativa es como la mostrada, en forma de uno cualquiera de sus diastereoisómeros o enantiómeros, o sus mezclas. La invención también se refiere a algunos compuestos intermedios.

**Técnica anterior**

15 Los compuestos de fórmula (I) son ingredientes para perfumar ampliamente conocidos, algunos de los cuales son de particular relevancia. Por lo tanto, siempre existe la necesidad de una síntesis alternativa para producirlos.

Que se sepa, la síntesis publicada tiene lugar, en general, a través de la ciclación de un ácido.



20 Véase, por ejemplo, el documento WO 04/013069. Sin embargo, este procedimiento requiere la reducción de la posterior lactona en un diol y luego, de nuevo, una etapa de ciclación del diol, lo que es bastante pesado de realizar.

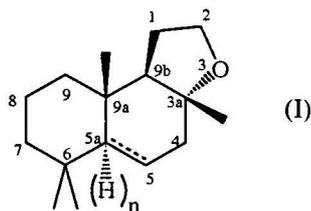
25 Otro enfoque publicado en la técnica anterior tiene lugar mediante la ciclación promovida por protones de un alcohol insaturado similar a nuestro compuesto (IV). Véase el documento WO 06/10287 o A. De Groot *et al.*, en *Tetrahedron*, 1994, 50, 10095. Sin embargo, estos procedimientos requieren una preparación muy larga y tediosa (industrialmente inviable) del alcohol insaturado o la preparación de un éster y su posterior reducción en el alcohol, como se muestra anteriormente. Este procedimiento implica una química pesada y un bajo rendimiento atómico.

30 Por lo que se sabe, ésta es la primera vez que se publica una preparación eficaz, corta, atómicamente eficiente de los compuestos (I) con un alcohol propargílico (II), accesible en sólo tres etapas a partir de materiales comerciales (C. Fehr *et al.*, en *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 6904). Un intento anterior publicado en la técnica anterior en el que se usó alcohol propargílico no fue satisfactorio (véase, p.ej., C. Fehr *et al.*, en *Org. Lett.*, 2006, 1840).

**Descripción de la invención**

35 Actualmente, los inventores han descubierto que es posible producir un compuesto de fórmula (I) según lo definido más adelante, p.ej., (3aRS,9aRS,9bRS)-3a,6,6,9a-tetrametil-1,2,3a,4,6,7,8,9,9a,9b-decahidronafto[2,1-b]furano o (3aRS,9aRS,9bRS)-3a,6,6,9a-tetrametil-1,2,3a,4,6,7,8,9,9a,9b-decahidronafto[2,1-b]furano, de una manera ventajosa mediante un nuevo procedimiento alternativo que comprende una reorganización propargílica y una etapa de ciclación.

40 Por lo tanto, un primer objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un furano de fórmula:



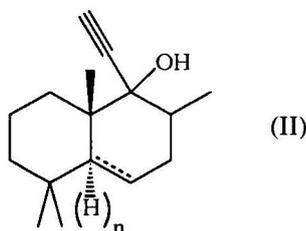
5

en la que la línea discontinua es un enlace simple y  $n$  es 1, o la línea discontinua es un enlace doble y  $n$  es 0, en forma de un diastereoisómero racémico u ópticamente activo, en la que los sustituyentes de las posiciones 9a, 9b y 3a están en una configuración relativa *cis*, y el átomo de hidrógeno de la posición 5a y los átomos de oxígeno están en una configuración *trans* con respecto al metilo de la posición 9a;

10

procedimiento que comprende las siguientes etapas:

A) la reorganización de un alcohol propargílico de fórmula:

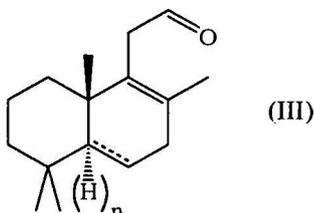


15

en la que la línea discontinua y  $n$  tienen el mismo significado indicado para el compuesto (I), en forma de un compuesto racémico u ópticamente activo, en la que si  $n$  es 1, el metilo de la posición 9a y el átomo de hidrógeno de la posición 5a están en una configuración relativa *trans*;

20

para obtener un aldehído de fórmula:

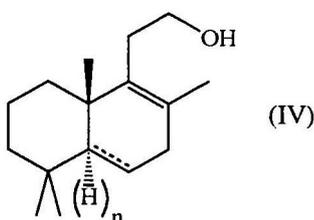


25

en la que la línea discontinua y  $n$  tienen el mismo significado indicado para el compuesto (I), en forma de un compuesto racémico u ópticamente activo, en la que si  $n$  es 1, el metilo de la posición 9a y el átomo de hidrógeno de la posición 5a están en una configuración relativa *trans*;

B) la reducción del aldehído de fórmula (III), obtenido en la etapa A), en el correspondiente alcohol de fórmula:

30



35

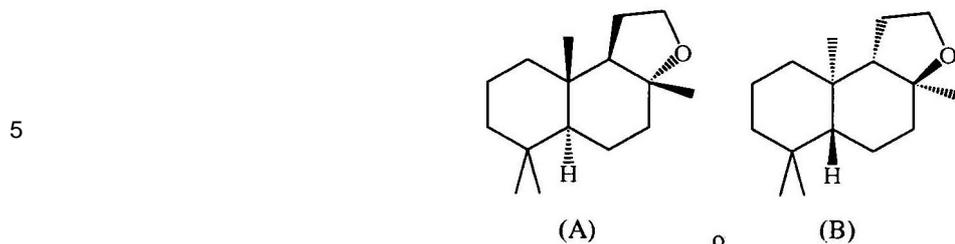
en la que la línea discontinua y  $n$  tienen el mismo significado indicado para el compuesto (I) y, si  $n$  es 1, está en forma de un diastereoisómero racémico u ópticamente activo, en la que el metilo de la posición 9a y el átomo de hidrógeno de la posición 5a están en una configuración relativa *trans*;

C) la ciclación del compuesto (IV), obtenido en la etapa B), en el correspondiente furano de fórmula (I), según lo definido anteriormente.

40

Con el objetivo de aclarar, se entiende que la expresión "en forma de un diastereoisómero/compuesto racémico u ópticamente activo" pretende significar que dicho diastereoisómero o compuesto de fórmula (I) a (IV) tiene un

exceso enantiomérico (e.e.) que varía del 0 al 100%. Por ejemplo, un compuesto específico (I) puede estar en forma de cualquier mezcla de dos enantiómeros de fórmulas (A) o (B):



en las que la estereoquímica indicada es absoluta.

10 Como es ampliamente conocido por el experto en la técnica, se entiende que cuando se usa el procedimiento de la invención para obtener un compuesto (I) en una forma ópticamente activa, entonces los compuestos correspondientes (II) a (IV) usados como material inicial o compuestos intermedios necesitan tener una actividad óptica adecuada.

Como ejemplos más comunes de los compuestos (I), se pueden citar los siguientes:

- 15
- (3aR,9aR,9bR)–3a,6,6,9a–tetrametil–1,2,3a,4,6,7,8,9,9a,9b–decahidronafto[2,1–b]furano,
  - (3aRS,9aRS,9bRS)–3a,6,6,9a–tetrametil–1,2,3a,4,6,7,8,9,9a,9b–decahidronafto[2,1–b]furano,
  - (3aS,9aS,9bS)–3a,6,6,9a–tetrametil–1,2,3a,4,6,7,8,9,9a,9b–decahidronafto[2,1–b]furano,
  - (3aR,5aS,9aS,9bR)–3a,6>6,9a–tetrametildodecahidronafto[2,1–b]furano,
  - (3aRS,5aSR,9aSR,9bRS)–3a,6,6,9a–tetrametildodecahidronafto[2,1–b]furano o
  - (3aS,5aR,9aR,9bS)–3a,6,6,9a–tetrametildodecahidronafto[2,1–b]furano.

20 El compuesto (II) es un compuesto conocido y su preparación está publicada por C. Fehr *et al.*, en *Org. Lett.*, 2006, 8,1839, o por Danieswski *et al.* en *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 3963. El compuesto enantioméricamente puro (II) se puede obtener según el procedimiento publicado en *Org. Lett.*, 2006, 8, 1839, y usando un precursor ópticamente activo (revelado en el documento WO 07/010420).

25 Los compuestos de fórmula (III) y (IV), en las que la línea discontinua representa un enlace doble en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o sus mezclas, son compuestos nuevos. Por lo tanto, al ser compuestos intermedios valiosos del procedimiento de la invención, dichos compuestos son otros objetos de la presente invención.

Los ejemplos específicos de dichos nuevos compuestos son 2–(2,5,5,8a–tetrametil–3,5,6,7,8,8a–hexahidro–1–naftalenil)etanol o (2,5,5,8a–tetrametil–3,5,6,7,8,8a–hexahidro–1–naftalenil)acetaldehído.

30 La primera etapa del procedimiento de la invención es la Etapa A). Se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (II) con catalizadores de tipo vanadilo o derivados de óxido de molibdeno.

35 Los ejemplos de tales catalizadores son los de la fórmula  $V(O)(OR)_3$  o  $MoO_2X_2$ , en las que R representa un alquilo ( $C_1-C_9$ ) o un grupo fenilo o un grupo siliilfenilo ( $C_1-C_9$ ), y X representa un Cl, NCS, un acetilacetato o un alcoholato o fenolato ( $C_1-C_9$ ). Los ejemplos de tales catalizadores se publican en *Tet. Lett.*, 1996, 37, 853 o en *Tet. Lett.*, 1976, 2981. Como ejemplos no restrictivos, se pueden citar  $VO(OSiPh_3)_3$  o su forma polimérica  $[VO(OSiPh_2)]_n$ ,  $[V_2O_6SiPh_2]_n$ ,  $MoO_2Cl_2$  o  $MoO_2(acac)_2$ .

40 Cabe señalar que dicha transformación no es trivial, pues se podría haber obtenido muchos otros productos de la reorganización en lugar del compuesto (III) necesario, en particular, si el alcohol propargílico inicial hubiera sido un compuesto en el que la línea discontinua representara un enlace doble (p.ej., véase C. Fehr *et al.* en *Org. Lett.*, 2006, 8, 1839).

Este procedimiento de la invención, en cualquiera de sus realizaciones, se puede llevar a cabo en presencia o en ausencia de disolvente, pero en ningún caso se realiza ventajosamente en condiciones anhidras. Como cualquier experto en la técnica puede anticipar, la presencia de un disolvente es obligatoria sólo en caso de que el compuesto inicial sea un sólido en las condiciones de reacción.

- 5 Sin embargo, según una realización preferida de la invención, el procedimiento se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un disolvente. Un disolvente adecuado es uno con alto punto de ebullición (p.ej., p.e. mayor de 100°C) y aprótico. Los ejemplos no restrictivos de tal disolvente son éteres, ésteres, amidas, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos lineales o ramificados o cíclicos, disolventes clorados, y sus mezclas. Más preferiblemente, el disolvente es un xileno u *o*-diclorobenceno, y sus mezclas.
- La temperatura a la que se puede llevar a cabo el presente procedimiento de la invención, en cualquiera de sus realizaciones, está comprendida entre 60°C y 200°C, preferiblemente, entre 120°C y 160°C. Como es obvio, cualquier experto en la técnica también puede seleccionar la temperatura preferida en función del punto de fusión o de ebullición de los productos iniciales y finales y/o de un posterior disolvente.
- 10 La Etapa B) se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (II) con cualquier agente reductor conocido por un experto en la técnica para reducir un aldehído en el correspondiente alcohol sin tener que reducir en una cantidad significativa el enlace doble carbono-carbono. Como ejemplos no restrictivos, cabe citar hidruros tales como NaBH<sub>4</sub> o LiAlH<sub>4</sub>, o la hidrogenación catalítica, tal como la catalizada por complejos de Ru (véase, p.ej., WO02/22526, WO02/40155 o incluso *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, 40, 40 o *Acc. Chem. Res.*, 1997, 30, 97).
- 15 El presente procedimiento de la invención, en cualquiera de sus realizaciones, se puede llevar a cabo en presencia o en ausencia de disolvente. Sin embargo, según una realización preferida de la invención, el procedimiento se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un disolvente compatible con el agente reductor, como es bien sabido por el experto en la técnica. Por ejemplo, cabe citar éter(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), tal como éter o THF, cuando se usa LiAlH<sub>4</sub> como agente reductor. La temperatura a la que se puede llevar a cabo el presente procedimiento de la invención, en cualquiera de sus realizaciones, está comprendida entre -80°C y 100°C, preferiblemente, entre -78°C y 50°C. Como es obvio, cualquier experto en la técnica también puede seleccionar la temperatura preferida en función del punto de fusión o de ebullición de los productos iniciales y finales y/o de un posterior disolvente.
- 20 La Etapa C) se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (II) con al menos un ácido de Lewis y, opcionalmente, con un aditivo.
- 25 Dicho ácido de Lewis se puede usar en cantidades estequiométricas o catalíticas con respecto al alcohol inicial. Los ácidos de Lewis útiles pueden ser arcillas ácidas, derivados de BF<sub>3</sub> o sales metálicas de fórmula AlCl<sub>2</sub>R, MX<sub>3</sub> o ZnX<sub>2</sub>, en las que R es un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), M es un catión metálico trivalente seleccionado del grupo que consiste en Al, Y, Sc y Fe, y X representa un átomo de Cl o F, o es un monoanión débilmente o nada coordinador. Dichos ácidos pueden estar en una forma anhidra o para algunos de ellos también en una forma hidratada. Además, el derivado de boro o de aluminio, especialmente, BF<sub>3</sub>, podría estar en forma de uno cualquiera de sus aductos con un éter o ácido carboxílico, tal como R<sup>1</sup><sub>2</sub>O o R<sub>2</sub>COOH, en la que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), tal como C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, y R<sup>2</sup> es un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), tal como un metilo, etilo o hept-3-ilo. Los ejemplos no restrictivos de las arcillas ácidas son, por ejemplo, arcillas del tipo F-20X.
- 30 Los ejemplos no restrictivos de monoaniones débilmente o nada coordinadores adecuados son ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, sulfonatos(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, SbCl<sub>6</sub><sup>-</sup>, AsCl<sub>6</sub><sup>-</sup>, SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>, AsF<sub>6</sub><sup>-</sup> o BR<sub>4</sub><sup>-</sup>, en los que R<sup>4</sup> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno a cinco grupos, tales como átomos de haluro o metilo, o grupos CF<sub>3</sub>. Según una realización particular de la invención, X es BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, MeSO<sub>3</sub><sup>-</sup>, MeX<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup> o Cl<sup>-</sup>.
- 40 Según otra realización particular más de la invención, los ácidos de Lewis preferidos son BF<sub>3</sub> o un aducto de BF<sub>3</sub> con un éter (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ácido carboxílico (tal como Et<sub>2</sub>O, Bu<sub>2</sub>O o AcOH), FeX<sub>3</sub> o ScX<sub>3</sub>, siendo X como se define anteriormente.
- Como ejemplos específicos, pero no restrictivos, de ácidos de Lewis, cabe citar ácidos tales como FeCl<sub>3</sub>, Sc(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o BF<sub>3</sub>(Et<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>.
- Se pueden usar aditivos, p.ej., para aumentar la selectividad y/o el rendimiento de la ciclación.
- 45 Como aditivo se puede usar un ácido sulfónico(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>), agua, un alcohol(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), sílice, óxido de aluminio o tamices moleculares. Según una realización particular, dicho aditivo puede ser ácido o neutro, y estar en forma de pequeñas partículas o incluso en forma de polvo. Los ejemplos más comunes son butanol, alúmina neutra, gel de sílice (p.ej., del tipo comúnmente usado para cromatografía) o tamices moleculares de 4Å. Los ejemplos más comunes de ácidos sulfónicos son FSO<sub>3</sub>H, MeSO<sub>3</sub>H, MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H y similares.

Según una realización particular, para la ciclación, se puede usar una combinación de  $\text{FeCl}_3$  y sílice. Alternativamente, se puede usar una combinación de  $\text{FeCl}_3$  y ácido sulfónico ( $\text{C}_0\text{--C}_8$ ) o una combinación de  $\text{FeCl}_3$  o butanol.

5 El ácido de Lewis se puede añadir al medio de reacción en un amplio intervalo de concentraciones. Como ejemplos no restrictivos, cabe citar las concentraciones de catalizador que varían de 0,01 a 1,50 equivalentes molares con respecto a la cantidad molar del alcohol inicial (IV). Preferiblemente, la concentración del ácido de Lewis estará comprendida entre 0,1 y 0,6 equivalentes molares. Huelga decir que la concentración óptima del ácido dependerá de la naturaleza de éste y del tiempo de reacción deseado.

10 El aditivo se puede añadir al medio de reacción en un amplio intervalo de concentraciones. Como ejemplos no restrictivos, cabe citar concentraciones de aditivo que varían del 10 al 250% con respecto al peso del ácido de Lewis. Preferiblemente, la concentración de aditivo estará comprendida entre el 10 y 120% con respecto al peso del ácido de Lewis.

La Etapa C) del procedimiento de la invención, en cualquiera de sus realizaciones, se puede llevar a cabo en presencia o en ausencia de disolvente, pero en ningún caso se realiza ventajosamente en condiciones anhidras.

15 Sin embargo, según una realización preferida de la invención, el procedimiento se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un disolvente. Un disolvente adecuado es uno que sea aprótico. Los ejemplos no restrictivos de tal disolvente son éteres, ésteres, amidas, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos lineales o ramificados o cíclicos, disolventes clorados, y sus mezclas. Más preferiblemente, el disolvente es un cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, 1,2-diclorobenceno, tolueno y sus mezclas.

20 La temperatura a la que se puede llevar a cabo el presente procedimiento de la invención, en cualquiera de sus realizaciones, está comprendida entre  $-50^\circ\text{C}$  y  $140^\circ\text{C}$ , preferiblemente, entre  $-10^\circ\text{C}$  y  $80^\circ\text{C}$ . Como es obvio, cualquier experto en la técnica también puede seleccionar la temperatura preferida en función del punto de fusión o de ebullición de los productos iniciales y finales y/o de un posterior disolvente.

25 Alternativamente, si se usa un compuesto (II) en el que la línea discontinua representa un enlace simple, la ciclación se puede llevar a cabo usando un ácido prótico fuerte (i.e.  $\text{pK}_a < 1$ ). Este tipo de ciclación es, en sí, conocida por el experto en la técnica y no es necesario describirla más detalladamente. En cualquiera caso, cabe citar como ejemplos no restrictivos de ácidos próticos,  $\text{MeSO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOH}$  o  $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ . Las condiciones más comunes de ciclación están publicadas en A. De Groot *et al*, *Tetrahedron*, 1994, 50, 10095.

### Ejemplos

30 A continuación, se describirá la invención, así como todas sus realizaciones, más detalladamente por medio de los siguientes ejemplos, en los que las abreviaturas tienen el significado habitual en la técnica, las temperaturas se indican en grados centígrados ( $^\circ\text{C}$ ); los datos espectrales de RMN fueron registrados en  $\text{CDCl}_3$  con una máquina de 360 MHz o 100 MHz para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  respectivamente; los desplazamientos químicos  $\delta$  se indican en ppm con respecto al TMS como patrón; las constantes de acoplamiento J se expresan en Hz.

#### 35 Ejemplo 1

##### Preparación de (3aRS,9aRS,9bRS)-3a,6,6,9a-tetrametil-1,2,3a,4,6,7,8,9,9a,9b-decahidronafto[2,1-b]furano (1)

##### Etapa A)

40 Se trató una solución de 1-etinil-2,5,5,8a-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidro-1-naftalenol (4,00 g; 17,2 mmol) en *o*-xileno (60 ml) con  $[\text{V}_2\text{O}_6\text{SiPh}_2]_n$  (400 mg) [*Tetrahedron Lett.* 1976, 17, 2981] y se calentó a reflujo ( $145^\circ\text{C}$ ). Tras 17 h, se completó la reorganización. Se vertió la mezcla de reacción en NaOH acuoso al 5%. Se extrajo el producto dos veces con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se lavó sucesivamente con  $\text{H}_2\text{O}$ , y dos veces con NaCl acuoso saturado, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. La destilación de balón a balón ( $125^\circ\text{C}$  (temp. del horno)/0,004 kPa) proporcionó (2,5,5,8a-tetrametil-3,5,6,7,8,8a-hexahidro-1-naftalenil)acetaldehído con un 97% de pureza (3,42 g; rendimiento = 83%).  $^1\text{H}$ -RMN: 1,13 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,77 (s, 3 H), 1,10-1,35 (m, 2 H), 1,42-1,60 (m, 2 H), 1,65 (s, 3 H), 1,70-1,85 (m, 2 H), 2,62-2,72 (m, 2 H), 3,11 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3,22 (d, J = 17 Hz, 1 H), 5,66 (m, 1 H), 9,55 (t, J = 2 Hz, 1 H).

45  $^{13}\text{C}$ -RMN: 201,4 (d), 148,3 (s), 129,6 (s), 129,4 (s), 117,1 (d), 43,3 (t), 40,6 (t), 39,2 (s), 37,5 (t); 36,1 (s), 33,6 (t), 32,8 (c), 30,5 (c); 25,8 (c), 19,6 (c), 18,7 (t).

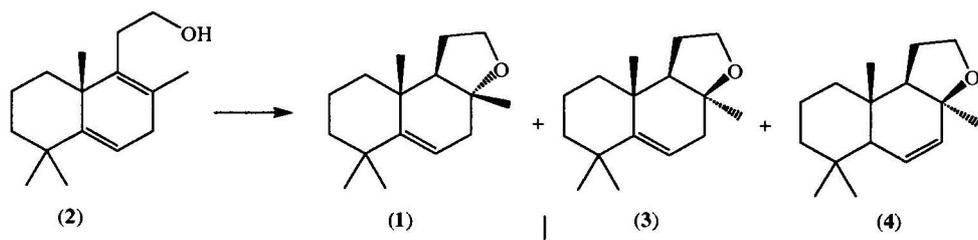
##### Etapa B)

50 Se añadió una solución en gotas del (2,5,5,8a-tetrametil-3,5,6,7,8,8a-hexahidro-1-naftalenil)acetaldehído obtenido en la Etapa A) (3,40 g; 14,2 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 ml) a una suspensión agitada de  $\text{LiAlH}_4$  (410 mg; 10,7 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml) a una velocidad tal que se mantuvo un reflujo suave (5 minutos). Se calentó la suspensión a

reflujo durante 30 minutos, se enfrió a 0°C y se trató sucesivamente en gotas con agua (0,4 ml), NaOH acuoso al 5% (0,4 ml) y agua (3 x 0,4 ml). Tras agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, se filtró la suspensión sobre Celite y se concentró el filtrado. La destilación de balón a balón (130°C (temp. del horno)/0,003 kPa) proporcionó 2-(2,5,5,8a-tetrametil-3,5,6,7,8,8a-hexahidro-1-naftalenil)etanol (**2**) (3,21 g; rendimiento = 90%). <sup>1</sup>H-RMN: 1,12 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,16 (s, 3 H), 1,22-1,38 (m, 2 H), 1,45 (m, 1 H), 1,55 (m, 1 H), 1,70 (s, 3 H), 1,72-1,85 (m, 2 H), 1,91 (m, 1 H), 2,30 (m, 1 H), 2,51 (m, 1 H), 2,52-2,65 (m, 2 H), 3,63 (m, 2H), 5,63 (m, 1 H).

<sup>13</sup>C-RMN: 149,0 (s), 133,8 (s), 127,0 (s), 117,1 (d), 62,6 (t), 40,7 (t), 39,5 (s), 37,0 (t), 36,0 (s); 33,5 (t), 32,8 (q), 31,6 (t), 30,9 (c); 26,0 (c), 19,6 (c), 18,8 (t).

*Etapa C)*



productos de isomerización

*– con el uso de FeCl<sub>3</sub> y SiO<sub>2</sub>:*

Se trató una solución de 2-(2,5,5,8a-tetrametil-3,5,6,7,8,8a-hexahidro-1-naftalenil)etanol (500 mg; pureza del 96%; 2,05 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) a 24°C con SiO<sub>2</sub> de 60 Å (70–220 μm) (84 mg). Se añadió FeCl<sub>3</sub> (almacenado en una guantera; 167 mg; 1,03 mmol) con agitación. Tras 20 min, se vertió la mezcla de reacción oscura bajo agitación en HCl al 5% y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (x 2). Se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua, NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y NaCl acuoso saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. La destilación de balón a balón (125°C (temp. del horno)/0,006 kPa) proporcionó (±)-(1) (454 mg; pureza del 81%; rendimiento = 73%). También se obtuvo (3) (rendimiento = 4%) y (4) (rendimiento = 2%). También se recuperó (2) (rendimiento = 8%).

*– con el uso de FeCl<sub>3</sub> en cantidades estequiométricas:*

Se trató una solución de 2-(2,5,5,8a-tetrametil-3,5,6,7,8,8a-hexahidro-1-naftalenil)etanol (300 mg; 1,28 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) y 1,2-dicloroetano (2 ml) a 0°C con FeCl<sub>3</sub> (208 mg; 1,28 mmol). Tras 40 minutos, se completó la conversión.

Se vertió la mezcla de reacción bajo agitación en HCl acuoso al 5% y se extrajo dos veces con Et<sub>2</sub>O. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y dos veces con NaCl acuoso saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. La destilación de balón a balón (115°C (temp. del horno)/0,003 kPa) proporcionó (±)-(1) puro (198 mg; pureza del 96%; rendimiento = 63%) que contenía cantidades traza de (3) (rendimiento = 2%).

*– con el uso de FeCl<sub>3</sub> en cantidades catalíticas:*

Se trató una solución de (+)-2-(2,5,5,8a-tetrametil-3,5,6,7,8,8a-hexahidro-1-naftalenil)etanol\* ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +45 (CHCl<sub>3</sub>; c: 0,84; 1,0 g; 4,27 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) a 0°C con FeCl<sub>3</sub> anhidro (138 mg; 0,848 mmol). Tras 2 minutos, se dejó que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 3 horas, luego se añadió otra parte de FeCl<sub>3</sub> anhidro (69 mg; 0,424 mmol) y se siguió agitando durante 30 minutos. Se detuvo la mezcla de reacción a una conversión parcial vertiéndola con agitación en HCl acuoso al 5% y se extrajo dos veces con Et<sub>2</sub>O. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y dos veces con NaCl acuoso saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub> (60 g); ciclohexano/AcOEt = 99:1) proporcionó 159 mg de las primeras fracciones (que contenían aproximadamente un 39% de (+)-(1), un 27% de (3) y un 9% de (+)-(4)), seguidas de 423 mg (rendimiento = 42%) de (+)-(1) puro (ee del 93%; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +84 (CHCl<sub>3</sub>; c: 0,92; 739 mg) y luego usando ciclohexano/AcOEt = 9:1, se recuperaron 316 mg (rendimiento = 32%) de (+)-(2).

\* preparado a partir de (-)-2-metil-4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)butanal preparado según el procedimiento descrito en el documento WO 2007/010420.

## Ejemplo 2

Preparación de (3aRS,5aSR,9aSR,9bRS)-3a,6,6,9a-tetrametildodecahidronafto[2,1-b]furano (5):

## Etapa A)

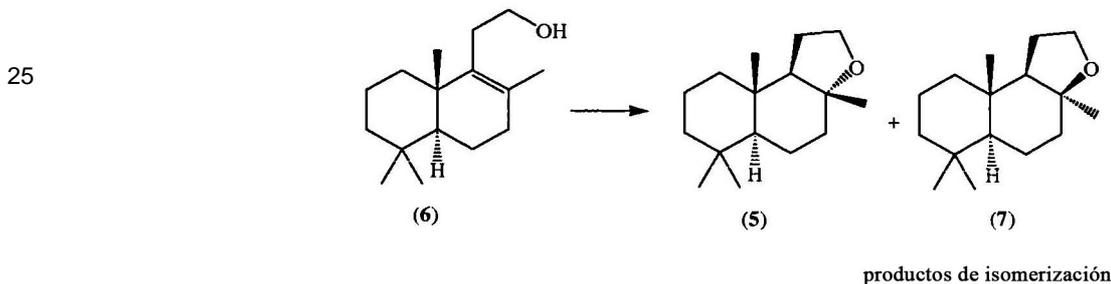
Se añadió una solución en gotas de 1-etinil-2,5,5,8a-tetrametil-perhidro-4aH-1-naftalenol (8,48 g; pureza del 92%; 33,3 mmol) en *o*-xileno (40 ml) durante 20 minutos a una mezcla en reflujo (145°C) de [Ph<sub>3</sub>SiO]<sub>3</sub>VO (1,79 g; 2,00 mmol), trifenilsilanol (1,38 g; 5,00 mmol) y ácido esteárico (191 mg; 0,67 mmol) en *o*-xileno (40 ml). Tras 7 horas, se vertió la mezcla de reacción en NaOH acuoso al 5%. Se extrajo el producto dos veces con Et<sub>2</sub>O y se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O, y dos veces con NaCl acuoso saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. La destilación de balón a balón (125°C (temp. del horno)/0,003 kPa) proporcionó (2,5,5,8aβ-tetrametil-3,4,4α,5,6,7,8,8a-octahidro-1-naftalenil)acetaldehído con un pureza del 87% (7,59 g; rendimiento = 85%).

Con el uso de [V<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SiPh<sub>2</sub>]<sub>n</sub>, como para el Ejemplo 1, Etapa A), también se produjo (2,5,5,8aβ-tetrametil-3,4,4α,5,6,7,8,8a-octahidro-1-naftalenil)acetaldehído en un rendimiento del 85%. <sup>13</sup>C-RMN: 201,5 (d), 132,1 (s), 131,3 (s), 51,7 (d), 43,2 (t), 41,5 (t), 38,5 (s), 37,2 (t), 33,9 (t); 33,3 (s), 33,2 (c), 21,6 (c), 19,9 (c); 19,8 (c), 18,9 (t), 18,9 (t).

## Etapa B)

Se añadió una solución en gotas de (2,5,5,8aβ-tetrametil-3,4,4α,5,6,7,8,8a-octahidro-1-naftalenil)acetaldehído (7,58 g; pureza del 87%; 28,2 mmol) en Et<sub>2</sub>O (50 ml) a una suspensión agitada de LiAlH<sub>4</sub> (800 mg; 21,1 mmol) en Et<sub>2</sub>O (20 ml) a una velocidad tal que se mantuvo un reflujo suave (5 minutos). Se calentó la suspensión a reflujo durante 30 minutos, se enfrió a 0°C y se trató sucesivamente en gotas con agua (0,8 ml), NaOH acuoso al 5% (0,8 ml) y agua (3 x 0,8 ml). Tras agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, se filtró la suspensión blanca sobre Celite y se concentró el filtrado. La destilación de balón a balón (130°C (temp. del horno)/0,003 kPa) proporcionó 2-(2,5,5,8aβ-tetrametil-3,4,4α,5,6,7,8,8a-octahidro-1-naftalenil)etanol (6) con un 94% de pureza (6,98 g; 94% de pureza; rendimiento = 99%). <sup>13</sup>C-RMN: 136,2 (s), 128,6 (s), 62,7 (t), 51,7 (d), 41,7 (t), 38,7 (s), 37,2 (t), 33,7 (t), 33,3 (s); 33,3 (c), 31,5 (t), 21,7 (c), 20,1 (c); 19,9 (c), 19,0 (t), 19,0 (t).

## Etapa C)



30 – con el uso de FeCl<sub>3</sub> y SiO<sub>2</sub>:

Se trató una solución de 2-(2,5,5,8aβ-tetrametil-3,4,4α,5,6,7,8,8a-octahidro-1-naftalenil)etanol (500 mg; pureza del 94%; 1,99 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) a 24°C con SiO<sub>2</sub> de 60Å (70–220 μm) (81 mg). Se añadió FeCl<sub>3</sub> anhidro (162 mg; 1,00 mmol) en agitación. Tras 20 minutos, se vertió la mezcla de reacción oscura bajo agitación en HCl acuoso al 5% y se extrajo dos veces con Et<sub>2</sub>O. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y dos veces con NaCl acuoso saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó (513 mg). La destilación de balón a balón (125°C (temp. del horno)/0,006 kPa) proporcionó (5) (481 mg; pureza del 77%; rendimiento = 79%) que contenía (6) recuperado (rendimiento = 13%).

## Ejemplo 3

Si siguiendo el mismo procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 2, se han analizado otros ácidos de Lewis.

40 En la siguiente Tabla I, se muestran los resultados de la ciclación de (2):

Nº	Ácido de Lewis <sup>1)</sup>	Aditivo <sup>2)</sup>	Disolvente <sup>3)</sup>	T(°C)	t <sup>4)</sup>	Res. <sup>5)</sup>	(6) <sup>6)</sup>	(5) <sup>6)</sup>	(7) <sup>6)</sup>	(5)/(7) <sup>7)</sup>
1	Sc(OTf) <sub>3</sub> (0,2)	—	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	6 h		60	30	0	>100
2	FeCl <sub>3</sub> (0,25)	—	(ClCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	20	3 h		32	57	1	57

(continuación)

N°	Ácido de Lewis <sup>1)</sup>	Aditivo <sup>2)</sup>	Disolvente <sup>3)</sup>	T(°C)	t <sup>4)</sup>	Res. <sup>5)</sup>	(6) <sup>6)</sup>	(5) <sup>6)</sup>	(7) <sup>6)</sup>	(5)/(7) <sup>7)</sup>
3	FeCl <sub>3</sub> (0,50)	—	(ClCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1/2)	10	3 h	23	11	78	0	>100
4	FeCl <sub>3</sub> (0,50)	SiO <sub>2</sub> (50%)	(ClCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1/2)	20	20 min	6	11	77	1	77
5	FeCl <sub>3</sub> (0,50)	SiO <sub>2</sub> (50%)	tolueno	20	2 h	6	13	74	2	37
6*	MeSO <sub>3</sub> H (1,28)	—	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	20 min	12	2	81	5	16

p.s.: Se usó el material inicial obtenido en el Ejemplo 1 (pureza del 94%).

1) La cifra entre paréntesis corresponde a la cantidad molar relativa al alcohol inicial (6).

2) La cifra entre paréntesis corresponde a la cantidad p/p relativa al ácido de Lewis.

3) La proporción p/p entre (6) y el disolvente es la misma que en el Ejemplo 2). La cifra entre paréntesis corresponde a la proporción p/p entre los dos disolventes.

4) Tiempo de reacción.

5) Productos no volátiles recuperados distintos de (6), (5) y (7), porcentaje p/p relativo a la cantidad de (6) usada inicialmente (%).

6) Cantidades relativas obtenidas mediante un análisis de CG de la fracción volátil (%).

7) Proporción molar.

OTf= triflato – \*: Ejemplo comparativo (condiciones de la técnica anterior – WO 06/10287)

En la siguiente Tabla II, se presentan los resultados de la ciclación de una mezcla de isómeros de fórmula (II) (ambroles):

N°	Ácido de Lewis <sup>1)</sup>	Aditivo <sup>2)</sup>	Disolvente <sup>3)</sup>	T(°C)	t <sup>4)</sup>	Res. <sup>5)</sup>	M.I. <sup>6)</sup>	(5) <sup>6)</sup>	(7) <sup>6)</sup>	(5)/(7) <sup>7)</sup>
1	FeCl <sub>3</sub> (0,50)	SiO <sub>2</sub> (50%)	(ClCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	20	40 min	3	18	73	4	18
2	FeCl <sub>3</sub> (0,2)	MeSO <sub>3</sub> H (0,2)**	(ClCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1/2)	20	10 min	2	9	79	6	13
3	MeSO <sub>3</sub> H (1,28)	—	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	45 min	8	23	67	6	11

MI: Alcohol inicial

1) La cifra entre paréntesis corresponde a la cantidad molar relativa al alcohol inicial.

2) La cifra entre paréntesis corresponde a la cantidad p/p al ácido de Lewis; \*\* cantidad molar relativa al alcohol inicial.

3) La proporción p/p entre el M.I. y el disolvente es la misma que en el Ejemplo 2). La cifra entre paréntesis corresponde a la proporción p/p entre los dos disolventes.

4) Tiempo de reacción.

5) Productos no volátiles recuperados distintos del alcohol inicial, (5) y (7), porcentaje p/p relativo a la cantidad de alcohol usada inicialmente (%).

6) Cantidades relativas obtenidas mediante un análisis de CG de la fracción volátil (%).

7) Proporción molar.

OTf= triflato – \*: Ejemplo comparativo (condiciones de la técnica anterior – WO 06/10287)

En la siguiente Tabla III, se muestran los resultados de la ciclación de (1):

N°	Ácido de Lewis <sup>1)</sup>	Aditivo <sup>2)</sup>	Disolvente <sup>3)</sup>	T(°C)	t <sup>4)</sup>	(2) <sup>5)</sup>	(1) <sup>5)</sup>	(4)+(3) <sup>5)</sup>
1	FeCl <sub>3</sub> (0,25)	—	(CICH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	20	3,5 h	7	68	11
2	FeCl <sub>3</sub> (0,50)	SiO <sub>2</sub> (50%)	(CICH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1/2)	20	20 min	8	81	6
3	Sc(OTf) <sub>3</sub> (0,2)	—	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	3 h	21	56	12
4	BF <sub>3</sub> (OEt) <sub>2</sub> (1,1)	—	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	4 h	29	61	4

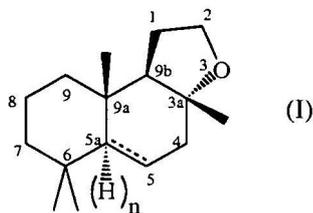
p.s.: Se usó el material inicial obtenido en el Ejemplo 1 (pureza del 94%).  
 1) La cifra entre paréntesis corresponde a la cantidad molar relativa al alcohol inicial (2).  
 2) La cifra entre paréntesis corresponde a la cantidad p/p relativa al ácido de Lewis.  
 3) La proporción p/p entre (2) y el disolvente es la misma que en el Ejemplo 2). La cifra entre paréntesis corresponde a la proporción p/p entre los dos disolventes.  
 4) Tiempo de reacción.  
 5) Cantidades relativas obtenidas mediante un análisis de CG de la fracción volátil (%).  
 OTf = triflato

5 Cuando se intentó realizar la ciclación de (2) con MeSO<sub>3</sub>H (condiciones de la técnica anterior: WO 06/10287) (1,3 equivalentes molares; T = 20°C), se obtuvo una mezcla muy compleja, en la que el furano deseado (1) representaba menos del 5% del total y se obtuvieron muchos productos desconocidos (que representaban más del 30%).

La misma ciclación con ClSO<sub>3</sub>H (1,0 equivalente molar; T: -78°C, MeNO<sub>2</sub>) sólo proporcionó un producto de reorganización (3a,5a,6,6-tetrametil-1,2,3a,4,5,5a,6,7,8,9-perhidronafto[2,1-b]furano) en un rendimiento del aproximadamente 25%.

## REIVINDICACIONES

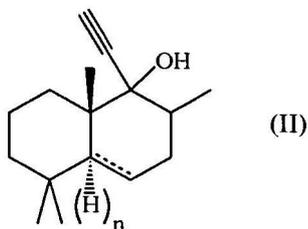
1. Un procedimiento para la preparación de un furano de fórmula:



en la que la línea discontinua es un enlace simple y n es 1, o la línea discontinua es un enlace doble y n es 0, en forma de un diastereoisómero racémico u ópticamente activo, en la que los sustituyentes de las posiciones 9a, 9b y 3a están en una configuración relativa *cis*, y el átomo de hidrógeno de la posición 5a y los átomos de oxígeno están en una configuración *trans* con respecto al metilo de la posición 9a;

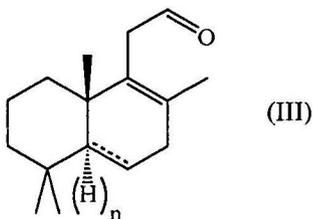
procedimiento que comprende las siguientes etapas:

A) la reorganización de un alcohol propargílico de fórmula:



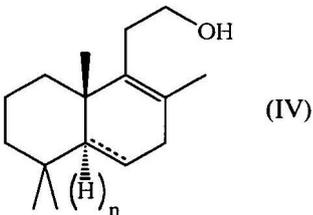
en la que la línea discontinua y n tienen el mismo significado indicado para el compuesto (I), en forma de un compuesto racémico u ópticamente activo, en la que si n es 1, el metilo de la posición 9a y el átomo de hidrógeno de la posición 5a están en una configuración relativa *trans*;

para obtener un aldehído de fórmula:



en la que la línea discontinua y n tienen el mismo significado indicado para el compuesto (I), en forma de un compuesto racémico u ópticamente activo, en la que si n es 1, el metilo de la posición 9a y el átomo de hidrógeno de la posición 5a están en una configuración relativa *trans*;

B) la reducción del aldehído de fórmula (III), obtenido en la etapa A), en el correspondiente alcohol de fórmula:

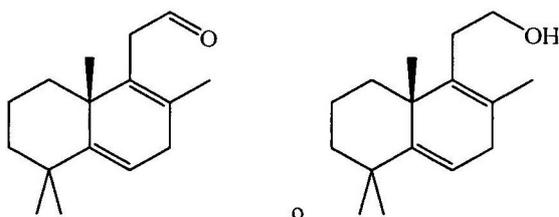


en la que la línea discontinua y n tienen el mismo significado indicado para el compuesto (I) y, si n es 1, está en forma de un diastereoisómero racémico u ópticamente activo, en la que el metilo de la posición 9a y el átomo de hidrógeno de la posición 5a están en una configuración relativa *trans*;

C) la ciclación del compuesto (IV), obtenido en la etapa B), en el correspondiente furano de fórmula (I), según lo definido anteriormente.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (I) es un compuesto en el que la línea discontinua representa un enlace doble y n es 0.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (I) es ópticamente puro.
- 5 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la Etapa A) se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (II) con catalizadores de tipo vanadilo o derivados de óxido de molibdeno.
5. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la Etapa B) se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (II) con un hidruro reductor o mediante la hidrogenación catalítica usando un complejo de Ru apropiado.
- 10 6. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la Etapa C) se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (II) con al menos un ácido de Lewis.
- 15 7. Un procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado porque** dicho ácido de Lewis se selecciona del grupo que consiste en arcillas ácidas, derivados de  $\text{BF}_3$ , sales metálicas de fórmula  $\text{AlCl}_2\text{R}$ ,  $\text{MX}_3$  o  $\text{ZnX}_2$ , en la que R es un grupo alquilo ( $\text{C}_1\text{--C}_4$ ), M es un catión metálico trivalente seleccionado del grupo que consiste en Al, Y, Sc y Fe, y X representa un átomo de Cl o F, o es un monoanión débilmente o nada coordinador.
8. Un procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado porque** X se selecciona del grupo que consiste en  $\text{ClO}_4^-$ , sulfonatos ( $\text{C}_1\text{--C}_8$ ),  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{SbCl}_6^-$ ,  $\text{AsCl}_6^-$ ,  $\text{SbF}_6^-$ ,  $\text{AsF}_6^-$  o  $\text{BR}_4^-$ , en el que  $\text{R}^4$  es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno a cinco grupos tales como átomos de haluro o metilo, o grupos  $\text{CF}_3$ .
- 20 9. Un procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado porque** dicho ácido de Lewis se selecciona el grupo que consiste en  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Sc}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$  y  $\text{BF}_3(\text{Et}_2\text{O})_2$ .
10. Un procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado porque** la Etapa C) se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (II) con al menos un ácido de Lewis y al menos un aditivo seleccionado entre un ácido sulfónico ( $\text{C}_0\text{--C}_8$ ), agua, un alcohol ( $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ ), sílice, óxido de aluminio o tamices moleculares.
- 25 11. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** cuando la línea discontinua es un enlace simple y n es 1, entonces dicha etapa C) se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (II) con al menos un ácido prótico fuerte.
12. Un compuesto de Fórmula:

30



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos.