

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 911**

51 Int. Cl.:
C07C 33/14 (2006.01)
C07C 29/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09750238 .9**
96 Fecha de presentación: **18.05.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2282985**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2011**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE BETA-SANTALOL Y DERIVADOS DEL MISMO.**

30 Prioridad:
20.05.2008 EP 08104028

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.01.2012

73 Titular/es:
Firmenich SA
Route des Jeunes 1 P.O. Box 239
1211 Geneva 8, CH

72 Inventor/es:
FEHR, Charles y
VUAGNOUX, Magali

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 372 911 T3

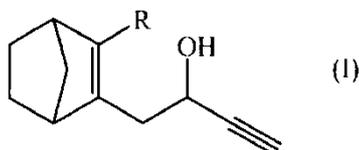
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 beta-santalol y derivados del mismo

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 R representa un grupo Me o Et, y dicho compuesto está en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos. La invención también se refiere al compuesto (I), además de a sus precursores, y al procedimiento para preparar el compuesto (I). Además, también se refiere al uso del compuesto (I) para la síntesis de β -santalol o de derivados del mismo.

Técnica anterior

Los compuestos de fórmula (I) son compuestos novedosos y son materiales de partida útiles para la preparación de β -santalol y derivados del mismo, de una manera corta y eficaz.

15 El β -santalol y los derivados del mismo son componentes perfumantes muy conocidos, algunos de ellos de relevancia particular. Por tanto, siempre existe la necesidad de síntesis alternativas para producirlos.

Al leal saber de los inventores, todas las síntesis conocidas son muy largas o requieren materiales de partida o reactivos caros, o incluso etapas que son demasiado caras para un procedimiento industrial (por ejemplo, véase Brunke y col., en Rivista Italiana EPPOS, 1997, 49). En particular pueden citarse las siguientes referencias, que son representativas de los mejores ejemplos de procedimientos para la preparación de β -santalol:

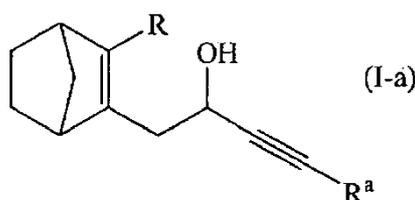
20 Documento EP 10213: sin embargo, dicho procedimiento, además del hecho de que es muy largo, requiere muchos productos intermedios clorados (no son óptimos para un uso en perfumería) y proporciona

- un rendimiento muy bajo (aproximadamente el 13%) para la preparación del aldehído insaturado (II) de la presente invención (véase más adelante);
- 25 - A. Krotz y col., en Tet. Asym, 1990, 1, 537: síntesis relativamente corta, sin embargo requiere dos reacciones de Wittig, o el equivalente, y reactivos caros;
- Kretschmat H.C. y col., en Tetrahedron Letters, 1970, 1, 41: síntesis bastante larga que requiere productos intermedios halogenados y productos intermedios acetilénicos que son muy diferentes.

30 El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento más industrial para la preparación de β -santalol y derivados del mismo. De hecho, la presente invención acorta el procedimiento global de preparación de los compuestos diana permitiendo la creación de una sola etapa de un resto de cadena lateral adecuadamente funcionalizada (con la configuración correcta) junto con la formación concomitante de la función metileno (sin la necesidad obligatoria de una olefinación de Wittig).

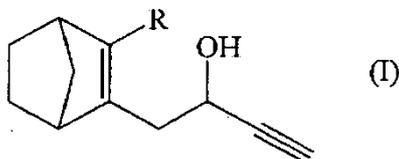
Descripción de la invención

Un primer objeto de la presente invención es un compuesto de fórmula



35 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos, y en la que R representa un grupo Me o Et, y R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo $Si(R^b)_3$ o $(R^c)_2COH$, representando R^b un grupo C_{1-5} o un grupo fenilo y representando R^c un grupo C_{1-5} o un grupo fenilo.

De hecho, los inventores han encontrado ahora que el β -santalol (un componente perfumante importante) y los derivados del mismo pueden prepararse ventajosamente a partir de un eninol de fórmula (I-a) en la que R^a es un átomo de hidrógeno, es decir, un compuesto de fórmula



5 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos, y en la que R representa un grupo Me o Et.

En particular, un compuesto (I) o (I-a) en el que R es Me es la realización preferida, ya que es un precursor directo del β -santalol.

10 Dicho compuesto (I) puede prepararse ventajosamente a partir de los compuestos (I-a) en los que R^a no es un átomo de hidrógeno. Por consiguiente, un segundo objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto (I), como se ha definido anteriormente, que comprende las siguientes etapas:

15 a) hacer reaccionar 2-R-3-metilen-biciclo[2.2.1]heptano en la que R tiene el mismo significado que para el compuesto (I) con un compuesto de fórmula $R^a-C\equiv CCHO$ en la que R^a representa un grupo $Si(R^b)_3$ o $(R^c)_2COH$, representando R^b y R^c , independientemente entre sí, un grupo C_{1-5} o un grupo fenilo, en presencia de un derivado de Al, B o Sn-ácido de Lewis como catalizador ("eno"-reacción), para obtener un compuesto de fórmula (I-a) en la que R^a representa un grupo $Si(R^b)_3$ o $(R^c)_2COH$, representando R^b y R^c , independientemente entre sí, un grupo C_{1-5} o un grupo fenilo; y
 b) tratar el compuesto obtenido (I-a) con una base adecuada o una sal de flúor para obtener el compuesto (I).

20 Según una realización particular, el material de partida del procedimiento anterior es 2-endo-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]heptano, en una forma ópticamente activa o racémica.

Los catalizadores necesarios para una "eno-reacción" son muy conocidos por un experto en la materia; sin embargo, como ejemplos no limitantes pueden citarse los siguientes compuestos: Me_2AlCl , $EtAlCl_2$, $SnCl_4$ o BF_3 .

25 Las bases de sal de flúor necesarias para la etapa b) son muy conocidas por un experto en la materia; sin embargo, como ejemplos no limitantes pueden citarse los siguientes compuestos: KOH , bórax ($Na_2B_4O_7$) o KF .

El compuesto 2-R-3-metilen-biciclo[2.2.1]heptano, racémico o en una forma ópticamente activa y en el que R tiene el mismo significado proporcionado anteriormente, puede obtenerse según los procedimientos descritos en la técnica anterior, o más convenientemente según un nuevo procedimiento, que también es un objeto de la invención, que comprende las siguientes etapas:

30 a) hacer reaccionar ciclopentadieno con un trans-aldehído $RHC=CHCHO$ en la que R tiene el mismo significado que antes, bajo condiciones de Diels-Alder, en presencia de una sal ópticamente activa obtenida:

35 haciendo reaccionar juntos un ácido H (anión) y un derivado de 2- R^d -3- R^e -5- R^f -4-imidazolidona racémico u ópticamente activo o un derivado de prolinol racémico u ópticamente activo de fórmula $(C_4H_8N)-2-CAR_2OSiR^b_3$; en la que los aniones representan un anión seleccionado del grupo que consiste en Cl^- , ClO_4^- , $R^gSO_3^-$ o $R^gCO_2^-$ en las que R^g es un grupo hidrocarburo C_1-C_7 o un grupo fluoroalquilo C_1-C_8 o fluoroarilo, $CISO_3^-$, FSO_3^- , BF_4^- , PF_6^- , $SbCl_6^-$, $AsCl_6^-$, SbF_6^- , AsF_6^- o $B(R^h)_4^-$ en la que R^h es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos tales como átomos de haluro o grupos metilo o CF_3 ;
 R^b se define como para el compuesto (I-a); Ar representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres Me, Et CF_3 , OMe o OEt;
 40 R^d representa t-Bu, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo 5-Me-furilo;
 R^e representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_3 o un grupo bencilo; y
 R^f representa t-Bu, un grupo fenilo, un grupo bencilo;
 (para obtener 3-R-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2exo-carbaldehído);

45 b) reducir el aducto de Diels-Alder obtenido en la etapa a') en un alcohol saturado, y opcionalmente convertir dicho alcohol en un éster, carbonato o un sulfonato;

c) convertir dicho alcohol, éster, carbonato o sulfonato en el producto deseado.

La etapa a') es una reacción conocida y un experto en la materia puede aplicar su conocimiento estándar para realizarla (por ejemplo, véanse MacMillan y col. en el documento WO 03/002491 o en J. Am. Chem. Soc. 2005, 127,

11616 o véanse Hayashi y col. en Angew. Chem. Int. ed. 2008, 47, 6634 o en Org. Lett., 2007, 9, 2859). Ejemplos de cómo realizar dicho procedimiento se proporcionan en la parte de ejemplos de la descripción.

5 Las etapas b') y c') son reacciones muy conocidas y un experto en la materia puede aplicar su conocimiento estándar para realizarlas. Ejemplos de cómo realizar dicho procedimiento se proporcionan en la parte de ejemplos de la descripción.

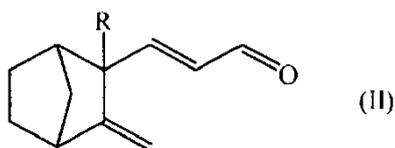
Por claridad, por "éster, carbonato o sulfonato" se indica el significado usual en la materia, es decir, que el átomo de oxígeno de dicho alcohol saturado está unido a un grupo acilo, alcocarbonilo o sulfonato (por ejemplo, un grupo C₁₋₇).

10 Preferentemente, R es un grupo metilo, y el aldehído RHC=CHCHO es crotonaldehído (es decir, el producto obtenido por dicho procedimiento, es decir, de las etapas a') y b') y c'), es 2-Me-3-metilen-biciclo[2.2.1]heptano).

Dicho procedimiento es particularmente útil para la preparación de 2-endo-R-3-metilen-biciclo[2.2.1]heptano, en una forma ópticamente activa o racémica, y posteriormente un compuesto de fórmula (I-a').

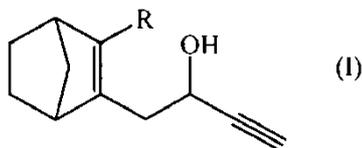
15 Como se menciona anteriormente, se ha encontrado que el eninol (I) es un precursor de β-santalol útil y derivados del mismo. De hecho, el eninol (I) puede usarse para la preparación de un aldehído (II), como se define más adelante, que se sabe que es un producto intermedio importante en la preparación de β-santalol y derivados del mismo.

Por consiguiente, un segundo objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



20 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos, y en la que R representa un grupo Me o Et:

haciendo reaccionar (etapa de ciclación-fragmentación) un eninol de fórmula



25 como se ha definido anteriormente con una sal M(L)_nZ en la que M representa Zn(II), Cu(I) o Ag(I), n representa un número entero de 0 a 4, L representa un nitrilo C₁-C₄, C₆H₅CN, o di-nitrilo o un derivado de piridina C₅-C₈, y Z un anión débilmente o no coordinante.

Según una realización particular, dicha sal M(L)_nZ es Cu(L)₄Z en la que L es nitrilo C₁-C₄, o una sal AgZ.

30 Según una realización particular, Z es a R⁴SO₃⁻ en la que R⁴ es un átomo de cloro o de flúor o un grupo alquilo C₁-C₈, fluoroalquilo o fluoroarilo, BF₄⁻, PF₆⁻, SbCl₆⁻, SbF₆⁻ o BR⁵₄⁻ en la que R⁵ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos tales como átomos de haluro o grupos metilo o CF₃. Si M es Ag(I), entonces Z también puede representar un nitrato o un perclorato.

Según una realización preferida de la invención, Z es BF₄⁻, PF₆⁻, SbCl₆⁻, C₆F₅SO₃⁻, BPh₄⁻, CF₃SO₃⁻ o incluso B[3,5-(CF₃)₂C₆H₄]₄⁻, más preferentemente BF₄⁻.

35 Opcionalmente, a dicho procedimiento de la invención también puede añadirse como aditivo una sal alcalina del anión Z. En particular puede añadirse una sal de fórmula KZ o CsZ.

La transformación de (I) en (II), en cualquiera de sus realizaciones, se lleva a cabo preferentemente en presencia de disolvente. Ejemplos no limitantes de un disolvente tal son ésteres, hidrocarburos aromáticos, disolventes clorados y mezclas de los mismos. Más preferentemente, el disolvente es tolueno o 1,2-dicloroetano y mezclas de los mismos.

40 La temperatura a la que puede llevarse a cabo la transformación de (I) en (II) según la invención en cualquiera de sus realizaciones está comprendida entre 0°C y 150°C, preferentemente entre 40°C y 70°C. Por supuesto, un

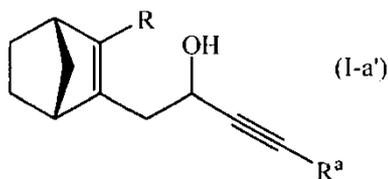
experto en la materia también puede seleccionar la temperatura preferida en función del punto de fusión y de ebullición de los productos de partida y finales y/o un disolvente eventual.

5 La sal $M(L)_nZ$ puede añadirse al medio de reacción en un gran intervalo de concentraciones. Como ejemplos no limitantes pueden citarse concentraciones de sales que oscilan de 0,01 a 0,50 equivalentes molares con respecto a la cantidad molar del eninol de partida (I). Preferentemente, la concentración de sales estará comprendida entre 0,01 y 0,10 equivalentes molares. Ni que decir tiene que la concentración óptima de $M(L)_nZ$ dependerá de la naturaleza de éste y del tiempo de reacción deseado.

10 El aditivo puede añadirse al medio de reacción en un gran intervalo de concentraciones. Como ejemplos no limitantes pueden citarse concentraciones de aditivo que oscilan del 10 al 250% con respecto al peso de la sal. Preferentemente, la concentración de aditivo estará comprendida entre el 10 y el 120% con respecto al peso de la sal.

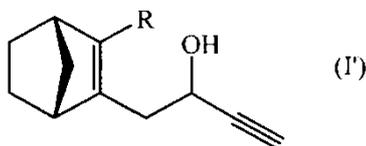
15 Según cualquier realización de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, los compuestos (I-a), (I) o (II) pueden estar en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos. Por el término estereoisómero está previsto cualquier diaestereómero, enantiómero, racemato o isómero de carbono-carbono de configuración E o Z.

Según una realización particular de la invención, el compuesto (I-a) está en forma de una mezcla de estereoisómeros que comprende más del 50% (peso/peso) del estereoisómero (1R,4S), es decir, un compuesto que tiene la configuración absoluta que se muestra en la fórmula (I-a')



20 y en otra realización dicho compuesto (I) consiste esencialmente en el compuesto (I-a').

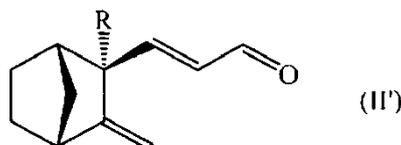
Según una realización particular de la invención, el compuesto (I) está en forma de una mezcla de estereoisómeros que comprende más del 50% (peso/peso) del estereoisómero (1R,4S), es decir, un compuesto que tiene la configuración absoluta que se muestra en la fórmula (I')



25 y en otra realización dicho compuesto (I) consiste esencialmente en el compuesto (I').

Como ejemplos típicos de compuestos (I) pueden citarse 1-[3-metilbicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]-3-butin-2-ol o su estereoisómero 1-[(1R,4S)-3-metilbicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]-3-butin-2-ol.

30 Según una realización particular de la invención, el compuesto (II) está en forma de una mezcla de isómeros que comprende más del 50% (peso/peso) de la configuración 2-endo-R. Además, dicho compuesto (II) puede estar en forma de una mezcla de estereoisómeros que comprende más del 50% (peso/peso) del estereoisómero (1S,2S,4R), es decir, un compuesto que tiene la configuración absoluta que se muestra en la fórmula (II')

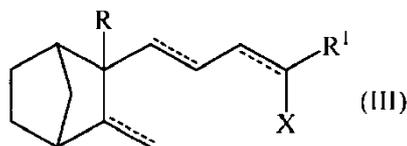


y en otra realización dicho compuesto (II) consiste esencialmente en el compuesto (II').

35 Como ejemplos típicos de compuestos (II) pueden citarse 3-[2-metil-3-metilen-bicyclo[2.2.1]hept-2-il]-acrilaldehído o su estereoisómero 3-[(1S,2S,4R)-2-metil-3-metilen-bicyclo[2.2.1]hept-2-il]-acrilaldehído.

Como el compuesto (I) es un material de partida útil para la preparación de β -santalol o un derivado del mismo, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto (I) como producto intermedio en la síntesis de un

compuesto de fórmula (III) como se define en este documento más adelante. En otras palabras, la invención también se refiere a un procedimiento para obtener un compuesto de fórmula (β -santalol o derivados)



en la que R representa un grupo Me o Et;

5 R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo Me o Et;

X representa un grupo CH_2OR^2 , CHO o $CH(OR^3)_2$, representando R^2 un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_3 , alqueno o acilo, representando R^3 , si se consideran por separado, un grupo alquilo C_1-C_3 , alqueno o acilo o, si se consideran juntos, un grupo alcanodiilo C_2-C_5 ; y

10 las líneas de puntos representan un enlace sencillo o doble,

estando dicho compuesto en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos; comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

1) transformar un eninol de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en un aldehído de fórmula (II) como se ha definido anteriormente mediante un procedimiento como se ha descrito anteriormente; y

15 2) transformar el aldehído de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente.

Según una realización particular de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, R representa un grupo metilo.

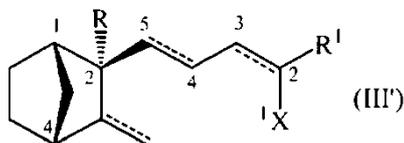
Según otra realización de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, R^1 representa un grupo metilo o etilo.

20 Según otra realización de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo C_1-C_3 .

Según otra realización de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, R^3 representa, si se consideran por separado, un grupo metilo o etilo o, si se consideran juntos, un grupo alcanodiilo C_1-C_4 .

25 Según una realización particular de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, los compuestos (III) pueden estar en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos. Por el término estereoisómero está previsto cualquier diaestereómero, enantiómero, racemato o isómero de carbono-carbono de configuración E o Z.

30 Según una realización particular de la invención, el compuesto (III) está en forma de una mezcla de isómeros que comprende más del 50% (peso/peso) de la configuración 2-endo-R. Además, dicho compuesto (III) puede estar en forma de una mezcla de estereoisómeros que comprende más del 50% (peso/peso) del estereoisómero (1S,2S,4R), o incluso (2Z,1S,2S,4R), es decir, un compuesto que tiene la configuración absoluta que se muestra en la fórmula (III')



y en otra realización dicho compuesto (III) consiste esencialmente en el compuesto (III').

35 Como ejemplos típicos de compuestos (III) pueden citarse los siguientes: β -santalol, (-)- β -santalol (es decir, (2Z)-2-metil-5-[(1S,2R,4R)-2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-2-penten-1-ol), β -santalal, benzoato de β -santalilo, butirato de β -santalilo, formiato de β -santalilo, propionato de β -santalilo.

La primera etapa de dicho procedimiento es como se define anteriormente.

40 La transformación del aldehído (II) en el compuesto (III) puede realizarse de muchas maneras diferentes que son muy conocidas por un experto en la materia. Ejemplos prácticos se proporcionan en los ejemplos en este documento más adelante.

Sin embargo, como ejemplo no limitante, una de las maneras más directas para transformar el aldehído (II) en el compuesto (III) comprende las siguientes reacciones:

- i) acoplamiento del aldehído (II) con $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHR}^1$ y luego hacer reaccionar el iluro con CH_2O y BuLi (adición de Wittig seguido de una hidroxialquilación) para obtener un alcohol o un derivado de carboxilato.
 ii) transformación del alcohol en el éster, aldehído o acetal adecuado.

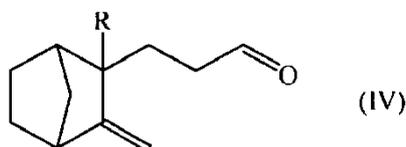
5 En cualquier momento puede realizarse una etapa opcional de hidrogenación parcial o total de los enlaces $\text{C}=\text{C}$, es decir, antes de la etapa i), o justo después de la etapa i) o ii).

La adición de Wittig-hidroxialquilación puede realizarse según el procedimiento informado por R. Snowden y col. en Helvetica Chemica Acta, 1981, 64. 25.

10 La adición de Wittig permite obtener directamente el compuesto (III) en el que X representa CH_2OR^2 en la que R^2 es un átomo de hidrógeno o algunos grupos acilo. Si se desea un compuesto (III) con un significado diferente de R^2 , entonces dicho compuesto puede obtenerse convirtiendo el alcohol (III) (siendo X C1-hOH) con cualquier procedimiento convencional que es muy conocido por un experto en la materia. Por ejemplo, un aldehído de fórmula (II) puede obtenerse por oxidación del alcohol (III), o un éster (III) puede obtenerse por esterificación de dicho alcohol (III), etc.

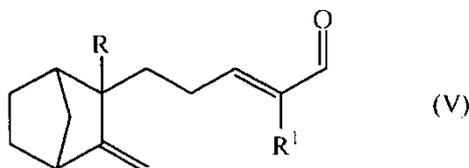
15 Alternativamente, el aldehído (I) puede convertirse en el compuesto (III'), véase más adelante, realizando las siguientes reacciones:

- a) reducir (hidrogenación) el aldehído (II) en un aldehído de fórmula (IV)



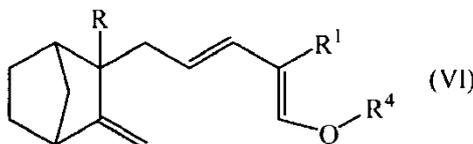
en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos, y en la que R tiene el mismo significado que en la fórmula (II);

- 20 b) acoplar dicho aldehído (IV) con un aldehído $\text{R}^1\text{CH}_2\text{-CHO}$ (adición aldólica) para obtener un aldehído (V)



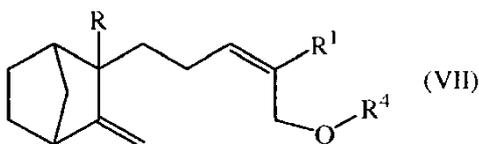
en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos, y en la que R y R^1 tienen el mismo significado que en la fórmula (II);

- c) convertir dicho compuesto (V) en el derivado de dienol (VI) correspondiente



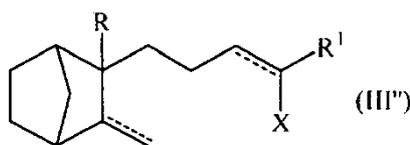
25 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos, y en la que R y R^1 tienen el mismo significado que en la fórmula (II), R^4 representa un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquenilo o acilo o un grupo sililo $\text{C}_3\text{-C}_8$;

- d) reducir el enolato (VI) en un compuesto (VII)



30 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos, y en la que R, R^1 y R^4 tienen el mismo significado que en la fórmula (VI);

- e) opcionalmente transformar dicho compuesto (VII) en un compuesto (III'')



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos, y en la que las líneas de puntos, R, R¹ y X tienen el mismo significado que en la fórmula (III).

5 La etapa e) se describe sólo como opcional ya que muchos de los compuestos (VII) ya se han incluido en la fórmula (III), y por tanto, dependiendo del compuesto deseado (III) la última etapa no es necesaria.

Según una realización particular de la invención, dichos compuestos (IV) a (VII) poseen una configuración correspondiente a una de las descritas anteriormente para los compuestos (II') o (III').

Las etapas a) a e) pueden realizarse según procedimientos convencionales muy conocidos por un experto en la materia.

10 Por ejemplo, puede citarse el siguiente procedimiento para cada etapa:

etapa a) o b) según el documento EP 10213:

etapa c) según Simmons y col. en Helv. Chim. Acta, 1988, 71, 1000, o el documento WO 2005/037243; y

etapa d) según Shibasaki y col., en J. Org. Chem., 1988, 53, 1227 (en el que se informa la [1,4]-hidrogenación de un derivado de acetato de dienol) o según el documento WO 08/120175.

15 Un ejemplo de tal procedimiento se proporciona en los ejemplos en este documento a continuación.

Ejemplos

La invención, en todas sus realizaciones, se describirá ahora en más detalle a modo de los siguientes ejemplos, en la que las abreviaturas tienen el significado usual en la materia, las temperaturas se indican en grados centígrados (°C); los datos de espectros de RMN se registraron en CDCl₃ con una máquina a 400 MHz o 125 MHz para ¹H o ¹³C, respectivamente, los desplazamientos químicos δ se indican en ppm con respecto a TMS como patrón, las constantes de acoplamiento J se expresan en Hz.

20

Ejemplo 1

Preparación de un compuesto (I) - Procedimiento A:

a) Preparación de 3-exo-metil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

25 Una disolución de butil-litio en hexanos (1,58 M, 260,0 ml, 410,8 mmoles) se añadió durante un periodo de 40 minutos a diisopropilamina (59,0 ml, 419,8 mmoles) en disolución en THF (100 ml) a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó más a -78°C durante 30 minutos, luego se añadió gota a gota (±)-norcanfor (40,118 g, 364,2 mmoles) en THF (100 ml) a -78°C y se agitó durante 30 minutos más a -78°C antes de añadir yodometano (34,0 ml, 545,9 mmoles). Una vez había terminado la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos más a -78°C y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo dos veces con pentano, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y los disolventes se eliminaron bajo un ligero vacío dando un bruto que se purificó adicionalmente por destilación de balón a balón a presión reducida dando el compuesto del título (46,05 g) con un rendimiento cuantitativo.

30

RMN ¹H: 2,54 (s a, 1H), 2,32 (s a, 1H), 1,89-1,77 (m, 4H), 1,53-1,42 (m, 3H), 1,05 (d, J=7,6, 3H).

RMN ¹³C: 220,9, 49,5, 48,3, 41,5, 34,4, 28,0, 23,8, 14,1.

35

b) Preparación de ácido (3-exo-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-iliden)-acético

40 Se dispusieron NaH (55%, 19,76 g, 451,45 mmoles) y THF (400 ml) en un reactor bajo nitrógeno. Se añadió fosfonoacetato de trietilo (94,0 ml, 469,60 ml) a la suspensión durante un periodo de 25 minutos a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla se calentó a 50°C durante 45 minutos, se añadió 3-exo-metil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (46,054 g, 361,59 mmoles) en THF (100 ml) al iluro a 50°C durante un periodo de 25 minutos. Una vez había terminado la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. Entonces, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se hidrolizó con 5% de HCl acuoso y hielo. La mezcla se extrajo dos veces con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La disolución se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y los disolventes se eliminaron a vacío dando un bruto que se destiló de balón a balón a presión reducida proporcionando un producto que contenía 85,5% de éster etílico de ácido (3-metilbiciclo[2.2.1]hept-2-iliden)-acético (76,36 g).

45

Se disolvieron gránulos de KOH (36,31 g, 350,0 mmoles) en H₂O (220 ml) a temperatura ambiente y se añadió éster etílico de ácido (3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-iliden)-acético (76,361 g, 361,59 mmoles) en etanol absoluto (500 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La disolución se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se extrajo dos veces con pentano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 5% de NaOH acuoso, H₂O y las fases básicas se acidificaron con HCl concentrado hasta pH = 1. La fracción acuosa ácida se extrajo dos veces con pentano, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 5% de HCl acuoso, H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se separaron por filtración. Los disolventes se eliminaron a vacío dando un bruto que se purificó por destilación de balón a balón a presión reducida proporcionando el compuesto deseado (46,575 g) con un rendimiento del 75% para dos etapas.

5 RMN ¹H (isómero E): 12,10 (s a, 1H), 5,72 (s, 1H), 2,80 (d, J=7,0, 2H), 2,10 (s a, 1H), 1,79)-1,57 (m, 3H), 1,30 - 1,18 (m, 3H), 1,12 (d, J=7,0, 3H).

10 RMN ¹H (isómero Z): 12,10 (s a, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,97 (s a, 1H), 2,17 (d, J=7,2, 1H), 2,04 (s a, 1H), 1,79 - 1,57 (m, 3H), 1,30 - 1,18 (m, 3H), 1,03 (d, J=7,2, 3H).

RMN ¹³C (isómero E): 179,2, 172,4, 108,9, 47,7, 44,2, 43,8, 35,0, 29,8, 27,5, 17,2.

15 RMN ¹³C (isómero Z): 178,4, 172,7, 108,9, 45,5, 42,9, 41,9, 35,8, 28,1, 27,8, 19,1.

c) Preparación de ácido 3(3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-acético

Una disolución de butil-litio en hexanos (1,40 M, 616,0 ml, 862,4 mmoles) se añadió durante un periodo de 60 minutos a diisopropilamina (125,0 ml, 888,9 mmoles) en THF (200 ml) a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó más a -78°C durante 30 minutos, luego se añadió gota a gota ácido (3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-iliden)-acético (46,57 g, 280,2 mmoles) en THF (200 ml) a -78°C. Una vez había terminado la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos más a -78°C y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla naranja se hidrolizó con 5% de HCl acuoso. La fase acuosa se extrajo dos veces con Et₂O, y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con H₂O. La fase orgánica se extrajo dos veces con 5% de NaOH acuoso hasta pH = 11, y las fases básicas se acidificaron con HCl concentrado hasta pH = 1. La fracción acuosa se extrajo dos veces con Et₂O y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se separaron por filtración. Los disolventes se eliminaron a vacío dando un bruto que se purificó adicionalmente por destilación de balón a balón a presión reducida proporcionando el compuesto deseado (42,24 g, pureza del 95%) con un rendimiento del 86%.

20 RMN ¹H: 11,09 (s a, 1H), 3,12 (d de sist. AB, J=15,2, 1H), 3,00 (d de sist. AB, J=15,2, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,63-1,61 (m, 2H), 1,40 (dt, J¹=8,1, J²=2,0, 1H), 1,10-1,00 (m, 3H).

25 RMN ¹³C: 178,6, 141,0, 131,5, 47,7, 46,8, 45,9, 32,6, 26,2, 25,4, 11,9.

d) Preparación de (±)-2-(3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-etanol

Se añadió ácido 3(3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-acético (42,240 g, 254,2 mmoles) en Et₂O seco (500 ml) durante un periodo de 609 minutos a hidruro de litio y aluminio (14,99 g, 381,2 mmoles) en Et₂O (250 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Una vez había terminado la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas y luego se enfrió a 0°C. La mezcla se hidrolizó lentamente con 14,0 ml de H₂O y 14,0 ml de 5% de NaOH acuoso. Se añadieron Celite y Na₂SO₄ a la mezcla bruta. La suspensión se separó por filtración a través de Celite y el disolvente se eliminó a vacío dando un bruto que se purificó adicionalmente por destilación de balón a balón a presión reducida proporcionando el compuesto deseado (42,24 g, pureza del 89%) con un rendimiento del 76%.

35 RMN ¹H: 3,66 (t, J=6,0, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,37 (td, J¹=13,8, J²=6,6, 1H), 2,20 (td, J¹=13,8, J²=6,6, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,64-1,62 (m, 2H), 1,44 (s a, 1H), 1,30 (dt, J¹=8,0, J²=2,0, 1H), 1,06-1,01 (m, 3H).

40 RMN ¹³C: 140,4, 135,8, 61,1, 47,7, 46,9, 45,0, 30,3, 26,5, 25,4, 11,9.

e) Preparación de (±)-3-(3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-acetaldehído

Se disolvió 2-(3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-etanol (16,37 g, 107,53 mmoles) en diclorometano (150 ml) y se añadió peryodinato de Dess-Martin en disolución en diclorometano (15%, 536,2 g, 189,7 mmoles) a temperatura ambiente durante un periodo de 110 minutos bajo nitrógeno. La mezcla se agitó más a temperatura ambiente durante 30 minutos y se hidrolizó con 5% de NaOH acuoso en un baño de hielo, y se extrajo 3 veces con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se separaron por filtración. Los disolventes se eliminaron a presión reducida dando un bruto que se purificó adicionalmente por destilación de balón a balón a presión reducida proporcionando el compuesto deseado (13,468 g, pureza del 88%) con un rendimiento del 83%.

50 RMN ¹H: 9,57 (t, J=2,6, 1H), 3,15 (dd, J¹=16, 1H), 3,05 (d, J=16, 1H), 2,68 (d, J=14,3, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,65-1,63 (m, 2H), 1,42-1,39 (m, 1H), 1,09-1,01 (m, 3H).

RMN ¹³C: 199,7, 142,5, 130,1, 47,8, 46,9, 46,0, 42,8, 26,2, 25,3, 12,1.

f) Preparación de (±)-1-(3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-but-3-in-2-ol

55 Se dispuso bromuro de etinilmagnesio en THF (0,5 M, 210,0 ml, 105,0 mmoles) en un reactor bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se introdujo (3-metilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-acetaldehído (12,15 g, 80,9 mmoles) en THF (200 ml) durante un periodo de 90 minutos y la mezcla se volvió naranja. La mezcla se agitó más a temperatura ambiente durante 30 minutos y se hidrolizó con 5% de HCl acuoso a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo dos veces con Et₂O y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con una disolución acuosa

saturada de NaHCO₃, H₂O y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Los disolventes se eliminaron a vacío dando un bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida con ciclohexano/AcOEt (95/5) como eluyente proporcionando el compuesto del título (11,32 g) con un rendimiento del 79%.

RMN ¹H (isómero A): 4,44 (s a, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,63 (s, 1H), 2,52 (dd, J¹=13,8, J²=8,1, 1H), 2,40 (d, J=2,0, 1H), 2,44 (dd, J¹=13,8, J²=5,9, 1H), 1,98 (s a, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,64-1,62 (m, 2H), 1,34-1,32 (m, 1H), 1,11-1,00 (m, 3H).

RMN ¹H (isómero B): 4,46 (s a, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,53 (dd de sist. AB, J¹=13,8, J²=6,3, 1H), 2,43 (d, J=2,1, 1H), 2,39 (dd de sist. AB, J¹=13,8, J²=5,7, 1H), 2,03 (s a, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,64-1,62 (m, 2H), 1,39-1,36 (m, 1H), 1,11-1,01 (m, 3H).

RMN ¹³C (isómero A): 142,2, 134,4, 84,8, 72,6, 60,9, 47,7, 46,9, 45,2, 35,7, 26,4, 25,2, 12,0.

RMN ¹³C (isómero B): 141,9, 134,6, 85,1, 72,7, 61,3, 47,8, 46,9, 46,0, 35,1, 26,5, 25,3, 12,1.

Preparación de un compuesto (I) - Procedimiento B

a) Preparación de 3-metilen-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se añadió dietilamina (50,0 ml, 455,0 mmoles) durante un periodo de 15 min a formaldehído (36% en MeOH/H₂O, 50,0 ml, 1,82 moles) a 0°C. La mezcla resultante se trató durante un periodo de 33 minutos con ácido acético (50,0 ml, 910,0 mmoles). Una vez había terminado la adición, la temperatura aumentó hasta temperatura ambiente y la mezcla se añadió durante un periodo de 22 minutos a (±)-norcanfor (50,0 g, 0,455 moles) en presencia de una pequeña cantidad de BHT a 95°C. La mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla amarilla se hidrolizó con 5% de HCl acuoso y hielo (pH=1). La fase acuosa se extrajo dos veces con Et₂O, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, 5% de NaOH acuoso y dos veces con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se separaron por filtración. Se destiló Et₂O bajo presión atmosférica dando un bruto que se purificó adicionalmente por destilación de balón a balón a presión reducida proporcionando el compuesto deseado (26,800 g) con un rendimiento del 48%.

RMN ¹H: 5,72 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,13 (s a, 1H), 2,73 (d, J=2,8, 1H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,64-1,61 (m, 1H), 1,57-1,53 (m, 2H).

RMN ¹³C: 205,8, 150,1, 111,7, 49,2, 42,5, 36,8, 28,1, 23,6.

b) Preparación de (±)-3-endo-metil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se hidrogenó 3-metilen-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (29,670 g al 64,4%, 0,157 mmoles) (presión atmosférica) en presencia de Pd/C (10% en Pd, 1,480 g, 5% en peso/peso) en Et₂O (300 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de "Filter Cel" y el Et₂O se eliminó mediante destilación dando un bruto que se purificó adicionalmente mediante destilación (20 mbar (2 KPa), 87-88°C) proporcionando el compuesto del título (19,82 g) con un rendimiento cuantitativo.

RMN ¹H: 2,60 (d, J=4,8, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 3H), 1,43-1,36 (m, 1H), 1,02 (d, J=7,2, 3H).

RMN ¹³C: 220,6, 50,3, 48,3, 40,5, 37,2, 25,4, 21,0, 10,8.

c) Preparación de (±)-2-endo-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]heptano: por una reacción de Wittig

Se trató bromuro de metiltrifenilfosfonio (13,31 g, 36,9 mmoles) en THF (40,0 ml) en una porción con *t*-BuOK (6,910 g, 61,6 mmoles) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente y se añadió 3-metilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (4,0 g, 30,8 mmoles) en THF (16,0 ml) durante un periodo de 8 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se vertió sobre una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con pentano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se separaron por filtración. Los disolventes se eliminaron mediante destilación a presión atmosférica y la mezcla bruta se purificó adicionalmente por destilación de balón a balón proporcionando el compuesto deseado (2,845 g) como un aceite incoloro con un rendimiento del 76%.

RMN ¹H: 4,77 (d, J=2,7, 1H), 4,51 (s, 1H), 2,66 (d, J=3,6, 1H), 2,37-2,34 (m, 1H), 2,15 (s a, 1H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 3H), 1,22-1,16 (m, 1H), 1,02 (d, J=7,0, 3H).

RMN ¹³C: 161,7, 100,3, 46,5, 42,3, 41,34, 39,5, 30,8, 21,4, 15,1.

d) Preparación de trimetilsilil-propinal

Se añadió gota a gota trimetilsililetino (5,0 ml, 36,10 mmoles) en THF (25,0 ml) a una disolución de EtMgBr en THF (1 M, 44,0 ml, 44,0 mmoles) a 10-15°C bajo nitrógeno. Una vez había terminado la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se añadió durante un periodo de 30 min a una mezcla eficientemente agitada de DMF (10,0 ml, 123,0 mmoles) en Et₂O (20,0 ml) a -25°C. Se dejó que la suspensión blanca alcanzara la temperatura ambiente, se agitó durante una hora, se calentó a 30°C durante 15 minutos y se vertió en 5% de H₂SO₄ a 0°C. La fase acuosa se extrajo tres veces con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, se secaron sobre Na₂SO₄ y los disolventes se eliminaron cuidadosamente a vacío dando un bruto que se purificó adicionalmente por destilación de balón a balón (20 mbar (2 kPa), temperatura ambiente) proporcionando el compuesto del título (2,255 g) con un rendimiento del 49%.

RMN ¹H: 9,15 (s, 1H), 0,25 (s, 9H).

RMN ¹³C: 176,7, 103,0, 102,3, 0,88.

e) Preparación de 1-(3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-4-trimetilsilanil-but-3-in-2-ol mediante eno-reacción

Se añadió gota a gota Me_2AlCl (1 M en hexanos, 1,1 met, 1,1 mmoles) a una disolución de trimetilsilil-propinal (154,0 mg, 1,22 mmoles) y 2-endo-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]heptano (140,0 mg, 1,15 mmoles) en diclorometano (5,0 ml) a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos y se hidrolizó con 5% de HCl acuoso. Entonces se dejó que la temperatura aumentara lentamente hasta temperatura ambiente y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se separaron por filtración dando un bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida con ciclohexano/AcOEt (97/3) como eluyente proporcionando el compuesto del título (148,0 mg) con un rendimiento del 59%.

La eno-reacción también pudo realizarse a -78°C con $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5% en moles) como catalizador en diclorometano a -78°C con conversión completa en 5 minutos.

f) Preparación de 1-(3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-but-3-in-2-ol

El simple tratamiento de 1-(3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-4-trimetilsilanil-but-3-in-2-ol con un exceso de K_2CO_3 en metanol durante 1 hora a temperatura ambiente proporcionó 1-(3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-but-3-in-2-ol con un rendimiento cuantitativo.

RMN ^1H : 4,42 (dd, $J^1=J^2=7,0$, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,42-2,35 (nm, 1H), 1,91 (s a, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,62-1,60 (m, 2H), 1,34-1,32 (m, 1H), 1,11-0,99 (m, 3H), 0,15 (s, 9H).

RMN ^{13}C : 141,8, 134,7, 106,8, 89,3, 61,7, 47,8, 47,1, 45,6, 36,0, 26,6, 25,3, 12,1, 10,0,

Ejemplo 2Preparación de un compuesto (11)a) Preparación de 3-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-propen-1-al con $\text{CuBF}_4(\text{CH}_3\text{CN})_4$

Se añadió $\text{CuBF}_4(\text{CH}_3\text{CN})_4$ (0,294 g, 0,93 mmoles) a un matraz redondo de dos bocas cargado con 1-(3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-but-3-in-2-ol (3,24 g, 18,4 mmoles) en disolución en 1,2-dicloroetano (100 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 50°C durante 140 minutos. La mezcla bruta se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice con CH_2Cl_2 como eluyente. Los disolventes se eliminaron a vacío dando un bruto que se purificó adicionalmente por destilación de balón a balón a presión reducida proporcionando el compuesto del título (3,12 g) con un rendimiento del 96%.

RMN ^1H : 9,52 (d, $J=7,8$, 1H), 6,77 (d, $J=15,7$, 1H), 6,09 (dd, $J^1=15,7$, $J^2=7,8$, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 2,76 (s a, 1H), 2,18 (s a, 1H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 1H), 1,27-1,24 (m, 1H), 1,23 (s, 3H).

RMN ^{13}C : 194,5, 165,4, 160,4, 130,1, 104,1, 49,7, 46,5, 46,3, 37,1, 29,8, 23,0, 22,7.

b) Preparación de 3-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-propen-1-al con AgBF_4

Se añadió AgBF_4 (20,0 mg, 0,10 mmoles) a un matraz redondo de dos bocas cargado con 1-(3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-but-3-in-2-ol (371,0 mg, 2,10 mmoles) en disolución en 1,2-dicloroetano (10 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 50°C durante 80 minutos en la oscuridad. Se dejó que la mezcla bruta alcanzara la temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice con CH_2Cl_2 como eluyente. Los disolventes se eliminaron a vacío dando un bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida con ciclohexano/AcOEt (97/3) como eluyente proporcionando el compuesto del título (172,0 mg) con un rendimiento del 46%.

c) Preparación de 3-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-propen-1-al con AgNO_3 en presencia de KNO_3 como aditivo

Se añadió AgNO_3 (17,6 mg, 0,10 mmoles) y KNO_3 (107,0 mg, 1,06 mmoles) a un matraz redondo de dos bocas cargado con 1-(3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-but-3-in-2-ol (181,0 mg, 1,03 mmoles) en disolución en THF/ H_2O (2/1, 10 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a reflujo durante 6,5 horas en la oscuridad y se añadió AgNO_3 (18,5 mg, 0,11 mmoles) a la mezcla antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche en la oscuridad. La mezcla bruta se diluyó con Et_2O (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de una almohadilla corta de gel de sílice con CH_2Cl_2 como eluyente. Los disolventes se eliminaron a vacío dando un bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida con ciclohexano/AcOEt (95/5) como eluyente proporcionando el compuesto del título (115,0 mg) con un rendimiento del 64%.

Ejemplo 3Preparación de un compuesto (III) y de derivados del mismo

a) Preparación de un compuesto (IV): 3-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-propan-1-al

Se dispuso Pd/CaCO_3 (5% en peso/peso, 93,0 mg) en un matraz redondo de dos bocas en metanol (30 ml) y la atmósfera se purgó con N_2 antes de añadir 3-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-propen-1-al (1,886 g, 10,70 mmoles). La atmósfera se purgó adicionalmente con nitrógeno, seguido de hidrógeno a temperatura ambiente.

La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4,5 horas. La mezcla se filtró a través de "Filter Cel" dando un bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida con pentano/Et₂O (97/3) como eluyente proporcionando el compuesto del título (1,627 g) con un rendimiento del 85%.

RMN ¹H: 9,78 (t, J=1,9, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 2,69 (d, J=3,9, 1H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,02 (s a, 1H), 1,75-1,54 (m, 5H), 1,47-1,38 (m, 1H), 1,28-1,19 (m, 2H), 1,02 (s, 3H).

RMN ¹³C: 202,8, 165,0, 100,6, 46,7, 45,0, 44,1, 40,1, 37,0, 32,6, 29,6, 23,6, 22,5.

A) Preparación de β-santalol (por reacción de Wittig y de hidroxialquilación)

Una disolución de butil-litio en hexanos (1,35 M, 11,7 ml, 15,8 mmoles) se añadió durante un periodo de 15 minutos a una suspensión con agitación de yoduro de etiltripenilfosfonio (6,61 g, 15,8 mmoles) en THF (125 ml) a 0°C. La disolución roja resultante se enfrió a -78°C y se añadió 3-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-propanal (2,55 g, 14,33 mmoles) en disolución en THF (16 ml) durante un periodo de 15 minutos. Después de 5 minutos más a -78°C se añadió una disolución de butil-litio en hexanos (1,35 M, 12,7 ml, 17,2 mmoles) durante un periodo de 5 minutos y la mezcla se agitó más durante 20 minutos a -78°C antes de dejar que alcanzara 0°C en 2 horas. Se añadió paraformaldehído seco (2,60 g, 86,0 mmoles) en una porción a la disolución homogénea de color rojo oscuro y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 5,2 ml de disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó con Na₂SO₄. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice con diclorometano como eluyente y los disolventes se eliminaron a presión dando un bruto. La purificación del compuesto bruto se realizó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con ciclohexano/AcOEt (90/10) como eluyente dando β-santalol puro como un aceite amarillo pálido. La posterior destilación de balón a balón a presión reducida proporcionó β-santalol con un rendimiento del 50% (Z:E=95:5).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 5,29 (t, J=7,5, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,66 (d, J=3,8, 1H), 2,12-1,94 (m, 3H), 1,78 (d, J=1,2, 3H), 1,71-1,60 (m, 3H), 1,44-1,36 (m, 2H), 1,32 (s a, 1H), 1,27-1,17 (m, 3H), 1,04 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz): 166,2, 133,9, 129,0, 99,7, 61,6, 46,8, 44,7, 44,6, 41,5, 37,1, 29,7, 23,7, 23,2, 22,6, 21,2.

B) Preparación de β-santalol (por [1,4]-hidrogenación)

i) Preparación de un compuesto (V): 2-metil-5-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-pent-2-enal

Se disolvió 3-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-propan-1-al (274,0 mg, 1,54 mmoles) en tolueno (15,0 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo y se añadieron por separado propionaldehído (0,4 ml, 1,96 mmoles) y disolución catalítica acuosa de hexametilénimina y ácido benzoico (0,12 ml, 0,616 mmoles) en una porción. Una vez que había terminado la adición, la mezcla se calentó adicionalmente a reflujo durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo dos veces con salmuera, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se separó por filtración y se concentró dando un bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida con ciclohexano/AcOEt (95/5) proporcionando el compuesto del título con un rendimiento del 80%.

RMN ¹H: 9,38 (s, 1H), 6,48 (dt, J¹=7,5, J²=1,2, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 2,69 (d, J=3,9, 1H), 2,40-2,29 (m, 2H), 2,12 (d, J=3,1, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,72-1,64 (m, 3H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,47-1,36 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 2H), 1,09 (s, 3H).

RMN ¹³C: 195,2, 165,5, 155,2, 139,1, 100,3, 46,8, 44,8, 44,7, 39,4, 37,1, 29,6, 24,9, 23,7, 22,6, 9,1.

ii) Preparación de un compuesto (IV): éster 2-metil-5-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-penta-1,3-dienílico de ácido acético

A una disolución con agitación de 2-metil-5-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-pent-2-enal (268,0 mg, 1,23 mmoles) en tolueno (3,0 ml) se añadieron Ac₂O (0,35 ml, 3,70 mmoles), Et₃N (0,70 ml, 5,02 mmoles) y una cantidad catalítica de DMAP (15,0 mg, 0,1 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 22 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguió con salmuera, se extrajo dos veces con Et₂O, se secó sobre MgSO₄, se separó por filtración y se concentró dando un bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida con ciclohexano/AcOEt (98/2) proporcionando el compuesto del título con un rendimiento del 82% (E:Z=79:21).

RMN ¹H: 7,18 (s, 1H), 5,99 (d, J=12,4, 1H), 5,72 (dt, J¹=12,4, J²=6,1, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 2,68 (d, 3,4, 1H), 2,17 (s, 31-1), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,81 (d, J=1,0, 3H), 1,73-1,63 (m, 3H), 1,43-1,39 (m, 2H), 1,27-1,18 (m, 2H), 1,02 (s, 31-1).

RMN ¹³C: 167,9, 165,5, 134,4, 130,6, 126,9, 120,7, 100,0, 46,9, 45,3, 45,0, 44,5, 37,0, 29,7, 23,6, 23,0, 20,8, 10,4.

iii) Preparación de éster 2-metil-5-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-penta-2-enílico de ácido (2Z)-acético (VII)

Se trató éster 2-metil-5-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-penta-1,3-dienílico de ácido acético (6,80 g, pureza del 93%; 24,3 mmol 0,18 mmoles) con [(Cp*)Ru(COD)]BF₄ (52 mg, 0,122 mmoles) y ácido maleico (230 mg, 1,95 mmoles) en acetona seca y desgasificada (20 ml) a 60°C bajo 4 bar (0,4 MPa) de H₂ durante 24 horas. El producto se extrajo con pentano/5% de NaOH, se lavó dos veces con NaCl acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄) y se destiló de balón a balón: 6,80 g (81% de Z y 5% de E por CG; 92%).

RMN ¹H: 5,38 (t, J=7,1, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 2,66 (s a, 1H), 2,12-2,04 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,73 (d, J= 1,0, 3H), 1,69-1,61 (m, 3H), 1,45-1,37 (m, 2H), 1,27-1,17 (m, 3H), 1,04 (m, 3H).
 RMN ¹³C: 171,1, 166,1, 131,4, 129,4, 99,7, 63,2, 46,8, 44,7, 44,6, 41,2, 37,1, 29,7, 23,7, 23,4, 22,6, 21,5, 21,0.

iv) Preparación de y β-santalol (III)

- 5 El simple tratamiento con un exceso de K₂CO₃ en metanol durante 1 hora a temperatura ambiente proporcionó β-santalol con un rendimiento cuantitativo.

C) Preparación de compuestos (III) siendo todas las líneas de puntos C=C

i) Preparación de éster etílico de ácido 2-metil-5-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-penta-2,4-dienoico

- 10 Se dispusieron NaH (55%, 168,0 mg, 3,85 mmoles) y THF (5,0 ml) en un reactor y se añadió gota a gota éster etílico de ácido 2-(dietoxi-fosforil)-propiónico (939,0 mg, 3,94 mmoles) a temperatura ambiente a la suspensión durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se calentó a 50°C durante 45 minutos, se añadió gota a gota 3-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-propen-1-al (566,0 mg, 3,21 mmoles) en THF (2,0 ml) al iluro a 50°C. Una vez había terminado la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Entonces, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se hidrolizó con 5% de HCl acuoso. La reacción se extrajo dos veces con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera. La disolución se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y los disolventes se eliminaron a vacío dando un bruto que se purificó adicionalmente por destilación de balón a balón a presión reducida proporcionando el compuesto del título (651,0 mg) con un rendimiento del 78%.

- 15 RMN ¹H: 7,18 (d, J=11,2, 1H), 6,31 (dd, J¹=15,2, J'=11,2, 1H), 6,05 (d, J=15,2, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,20 (q, J=7,1, 2H), 2,73 (d, J=3,2, 1H), 2,09 (d, J=3,1, 1H), 1,92 (d, J=1,2, 3H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,61-1,57 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H), 1,34-1,27 (m, 1H), 1,20 (t, J=7,1, 3H), 1,19-1,18 (m, 1H), 1,18 (s, 3H).
 20 RMN ¹³C: 168,6, 161,8, 150,2, 138,8, 125,5, 123,0, 103,2, 60,4, 49,6, 47,0, 46,4, 37,1, 30,1, 23,5, 23,0, 14,3, 12,7.

ii) Preparación de 2-metil-5-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-pent-2,4-dien-1-ol

- 25 Se añadió Dibal-H (1 M en tolueno, 5,5 ml, 5,5 mmoles) durante un periodo de 25 minutos a una disolución con agitación de éster etílico de ácido 2-metil-5-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-penta-2,4-dienoico (651,0 mg, 2,50 mmoles) en diclorometano (20,0 ml) a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 70 minutos y se llevó a 0°C para inactivarse con 5% de HCl acuoso y salmuera. La mezcla se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró proporcionando un bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida con ciclohexano/AcOEt (9/1) como eluyente proporcionando el compuesto del título (453,0 mg) con un rendimiento del 83%.

- 30 RMN ¹H: 6,22 (dd, J¹=12,2, J²=8,6, 1H), 6,03 (d, J=8,6, 1H), 5,69 (d, J=12,2, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,71 (d, J=2,7, 1H), 2,04 (s a, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,71-1,62 (m, 3H), 1,58 (s a, 1H), 1,42-1,49 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 1H), 1,17-1,15 (m, 1H), 1,16 (s, 3H).
 35 RMN ¹³C: 162,4, 142,9, 135,2, 125,7, 122,9, 102,6, 68,8, 49,1, 47,2, 46,5, 37,1, 30,2, 23,9, 23,0, 14,3.

Ejemplo 4

Preparación de (-)-β-santalol

a) Preparación de (1S,2S,4R)-2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]heptano: por reacción de Diels-Alder enantioselectiva y exo-selectiva (según MacMillan y col., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243 y solicitud internacional PCT 2003002491)

- 40 Una disolución de (2S,5S)-(-)-2-terc-butil-3-metil-5-bencil-4-imidazolidinona.HCl (0,1 equiv) en MeOH/agua (95:5) se trató con ciclopentadieno (3 equivalentes molares) y crotonaldehído (1 equivalente molar) durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla 72:28 de exo y endo-cicloadductos (ambos del 71% de ee) (exo/endo con respecto a CHO) se redujo con LiAlH₄ (1 equivalente molar) en Et₂O a 25 a 30°C proporcionando los exo- y endo-metil-norbornenoles correspondientes con un rendimiento del 30% (2 etapas). Estos compuestos pudieron separarse por SFC quiral (cromatografía con fluidos supercríticos: columna OD-H, co-disolvente: MeOH: 5% (2 min), luego +1% de MeOH/min; flujo: 2 ml/min: 200 bar (20 MPa): 1º pico exo principal, 2º pico exo secundario, 3º pico endo principal, 4º pico endo secundario). El enriquecimiento enantiomérico de estos compuestos conocidos puede efectuarse por cristalización (Seebach y col., *J. Org. Chem.* 1995, 60, 1788). El metil-norbornenol exo-enriquecido se hidrogenó (5% de 10% de Pd sobre C; Et₂O, rendimiento del 99%). El metil-norbornanol exo-enriquecido se trató con Ac₂O (1,2 equivalentes molares), NEt₃ (2,0 equivalentes molares), 4-dimetilaminopiridina (5% en moles), tolueno a 0°C durante 17 horas proporcionando el acetato exo-enriquecido con un rendimiento del 74%. El compuesto así obtenido se diluyó en pentano (5%) y se pirolizó a 610°C a través de una columna de 30 cm llena de trozos de cuarzo bajo un flujo de nitrógeno proporcionando el compuesto del título endo-enriquecido ópticamente activo con un rendimiento de aproximadamente el 80%.

- 55 Nota: Este compuesto (excepto el exo-enriquecido) también se preparó por Joachimsman-Dufresne, Blanchard, *Bull. Soc. Chim. France* 1968, 385, por pirólisis del acetato correspondiente (columna más larga, 510°C). En

realidad, Blanchard y col. (Bull. Soc. Chim. France 1968, 385; Bull. Soc. Chim. France 1972, 4770) prepararon el compuesto del título (exo-enriquecido y racémico) a partir de ciclopentadieno y crotonaldehído y la reducción/hidrogenación se realizó en una etapa (H_2 , Ni Raney, 90 bar (9 MPa), 110°C). El compuesto del título así obtenido tubo una caracterización por RMN correspondiente a la del compuesto obtenido en el Ejemplo 1, procedimiento B.c).

a') *Preparación de (1S,2S,4R)-2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]heptano: por reacción de Diels-Alder enantioselectiva y exo-selectiva* (según Hayashi y col., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6634)

Una mezcla heterogénea de perclorato de (S)-(+)-2-[bis-(3,5-trifluorometilfenil)trimetilsililoximetil]pirrolidinio (5% en moles), agua, crotonaldehído recientemente destilado (1 equivalente molar) y ciclopentadieno (3 equivalentes molares) se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla 72:28 de exo- y endo-cicloadductos (95 respectivamente al 76% de ee) (exo/endo con respecto a CHO) se redujo con $NaBH_4$ (1 equivalente molar) en MeOH a 25 a 30°C proporcionando los exo- y endo-metil-norbornenoles correspondientes con un rendimiento del 49% (2 etapas). Los excesos enantioméricos de estos compuestos se determinaron por CG quiral de los trifluoroacetatos correspondientes (Seebach y col., *J. Org. Chem.* 1995, 60, 1788) usando una columna capilar quiral (CP-Chirasil-DEX CB (25 x 0,25 mm, Chrompack). Los metil-norbornenoles se hidrogenaron (5% de 10% de Pd sobre C: Et_2O , rendimiento del 99%). El tratamiento de los metil-norbornenoles con $ClCOOEt$ (2 equivalentes molares), piridina (2,0 equivalentes molares) y tolueno a 0°C durante 90 min y a temperatura ambiente durante 30 min proporcionó los carbonatos de metilo correspondientes con un rendimiento del 91%. El compuesto así obtenido se diluyó en pentano (5%) y se pirolizó a 415°C a través de una columna de 3 m bajo un flujo de nitrógeno proporcionando el compuesto del título endo-enriquecido ópticamente activo con un rendimiento de aproximadamente el 90% y 91% de ee (CG quiral: primer pico principal (mala separación) junto con el exo-compuesto (endo/exo = 72:28; exo: aproximadamente el 54% de ee (segundo pico principal)). El compuesto del título así obtenido tuvo una caracterización por RMN correspondiente a la del compuesto obtenido en el Ejemplo 1, procedimiento B, c).

b) *Preparación de (1R,4S)-1-(3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-but-3-in-2-ol: por eno-reacción*

Se añadió gota a gota Me_2AlCl (1 M en hexanos, 23,7 ml, 23,7 mmoles) a una disolución de trimetilsilil-propinal (3,74 g; pureza del 80%, 23,7 mmoles) y (1S,2S,4R)-2-endo-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]heptano (4,25; pureza del 65%; que contenía 25% de exo-isómero; 22,6 mmoles) en diclorometano (80 ml) que contenía algunos cristales de BHT a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos y se vertió en 5% de HCl acuoso. El producto se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, disolución conc. de $NaHCO_3$, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se separaron por filtración dando un bruto que se destiló de balón a balón (0,07 mbar (7 Pa)/temp. del horno 120°C) proporcionando (1R,4S)-1-(3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-4-trimetilsilanil-but-3-in-2-ol

(4,84 g; pureza del 66%). Se disolvió en MeOH (50 ml) y se trató con K_2CO_3 (3,23 g, 23,4 mmoles) durante 30 min a temperatura ambiente. La extracción usual (pentano/agua) y la destilación de balón a balón proporcionaron el compuesto del título (3,09 g). La cromatografía ultrarrápida (SiO_2 ; ciclohexano/ $AcOEt$ = 9:1) proporcionó el compuesto del título puro (2,62 g; 66%).

El compuesto del título así obtenido tuvo una caracterización por RMN correspondiente a la del compuesto obtenido en el Ejemplo 1, procedimiento A, f).

c) *Preparación de (1S,2S,4R)-3-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-propen-1-al con $CuBF_4(CH_3CN)_4$*

Se procedió como se ha descrito anteriormente para el compuesto racémico (véase el Ejemplo 2, a). A partir de (1R,4S)-1-(3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-but-3-in-2-ol (2,02 g; 11,5 mmoles) se obtuvieron 191 g (94%) del compuesto del título. CG quiral: 91% de ee (primer pico principal). La cristalización a baja temperatura proporcionó el compuesto del título con 97% de ee (1,67 g).

$[\alpha]_D^{20}$: -267,4 ($CHCl_3$; c = 1,06).

El compuesto del título así obtenido tuvo una caracterización por RMN correspondiente a la del compuesto obtenido en el Ejemplo 2, a).

d) *Preparación de (1S,2R,4R)-3-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-propan-1-al*

Se procedió como se ha descrito anteriormente para el compuesto racémico (véase el Ejemplo 3, a), pero como disolvente se usó MeOH/agua (96:4).

A partir de (1S,2S,4R)-3-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-propen-1-al (894 mg; 5,08 mmoles) se obtuvieron 769 mg (85%) del compuesto del título. Sin separación por CG quiral.

$[\alpha]_D^{20}$: -112,3 ($CHCl_3$; c = 0,86).

El compuesto del título así obtenido tuvo una caracterización por RMN correspondiente a la del compuesto obtenido en el Ejemplo 3, a).

e) *Preparación de (1S,2R,4R)-2-metil-3-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-pent-2-enal*

Se procedió como se ha descrito anteriormente para el compuesto racémico (véase el Ejemplo 3. B) i)). A partir de (1S,2R,4R)-3-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-propan-1-al, el compuesto del título se obtuvo con una pureza del 92% y un rendimiento del 90%. Sin separación por CG quiral.

$[\alpha]_D^{20}$: -99,8 (CHCl₃; c = 1,14).

- 5 El compuesto del título así obtenido tuvo una caracterización por RMN correspondiente a la del compuesto obtenido (véase el Ejemplo 3, B) i))

f) *Preparación de y (-)-β-santalol*

La aplicación del procedimiento para el compuesto racémico (por los compuestos IV y VII) (véase el Ejemplo 3, B) proporcionó (-)-β-santalol como una mezcla Z/E de 94/6 con un rendimiento del 80%. Se obtuvo Z-(-)-β-santalol puro del 97% de ee por cromatografía (SiO₂; ciclohexano/AcOEt = 9:1).

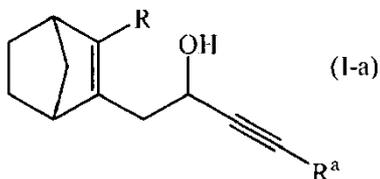
10

$[\alpha]_D^{20}$: -104,3 (CHCl₃; c = 0,76).

El compuesto del título así obtenido tuvo una caracterización por RMN correspondiente a la del compuesto obtenido en el Ejemplo 3, B).

REIVINDICACIONES

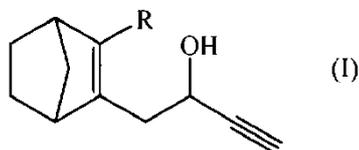
1. Un compuesto de fórmula



5 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos, y en la que R representa un grupo Me o Et, y R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo Si(R^b)₃ o (R^c)₂COH, representando R^b un grupo C₁₋₅ o un grupo fenilo y representando R^c un grupo C₁₋₅ o un grupo fenilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado porque** R es un grupo metilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado porque** es un compuesto de fórmula



10 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos, y en la que R representa un grupo Me o Et.

4. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-a) como se define en la reivindicación 1 que comprende las siguientes etapas:

15 a) hacer reaccionar 2-R-3-metilen-biciclo[2.2.1]heptano en la que R tiene el mismo significado que en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula R³-C≡CCHO en la que R^a representa un grupo Si(R^b)₃ o (R^c)₂COH, representando R^b y R^c, independientemente entre sí, un grupo C₁₋₅ o un grupo fenilo, en presencia de un derivado de Al, B o Sn-ácido de Lewis como catalizador, para obtener un compuesto de fórmula (I-a) en la que R^a representa un grupo Si(R^b)₃ o (R^c)₂COH, representando R^b y R^c, independientemente entre sí, un grupo C₁₋₅ o un grupo fenilo; y

20 b) opcionalmente tratar el compuesto obtenido (I-a) con una base adecuada o una sal de flúor para obtener el compuesto (I) como se define en la reivindicación 3.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4 que comprende las siguientes etapas:

a') hacer reaccionar ciclopentadieno con un trans-aldehído RHC=CHCHO en la que R tiene el mismo significado que antes, bajo condiciones de Diels-Alder, en presencia de una sal ópticamente activa obtenida:

25 haciendo reaccionar juntos un ácido H (anión) y un derivado de 2-R^d-3-R^e-5-R^f-4-imidazolidinona racémico u ópticamente activo o un derivado de prolinol racémico u ópticamente activo de fórmula (C₄H₈N)-2-CAR₂OSiR^b₃;

30 en la que los aniones representan un anión seleccionado del grupo que consiste en Cl⁻, ClO₄⁻, R^gSO₃⁻ o R^gCO₂⁻ en las que R^g es un grupo hidrocarburo C₁-C₇ o un grupo fluoroalquilo C₁-C₈ o fluoroarilo, ClSO₃⁻, FSO₃⁻, BF₄⁻, PF₆⁻, SbCl₆⁻, AsCl₆⁻, SbF₆⁻, AsF₆⁻ o B(R^h)₄⁻,

en la que R^h es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos tales como átomos de haluro o grupos metilo o CF₃;

R^b se define como en la reivindicación 1; Ar representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres Me, Et CF₃, OMe o OEt;

35 R^d representa t-Bu, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo 5-Me-furilo;

R^e representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo bencilo; y

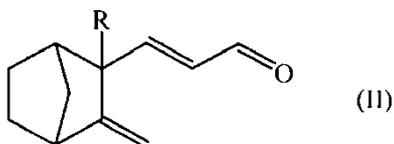
R^f representa t-Bu, un grupo fenilo, un grupo bencilo;

(para obtener 3-R-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2exo-carbaldehído);

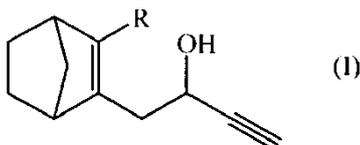
40 b') reducir el aducto de Diels-Alder obtenido en la etapa a') en un alcohol saturado y opcionalmente convertir dicho alcohol en un éster, carbonato o un sulfonato;

c') convertir dicho alcohol, éster, carbonato o sulfonato en el producto deseado (para obtener 2-R-3-metilen-biciclo[2.2.1]heptano).

6. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos, y en la que R representa un grupo Me o Et;
haciendo reaccionar un eninol de fórmula

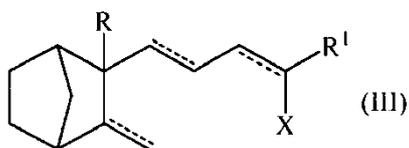


5 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos, y en la que R representa un grupo Me o Et;

10 con una sal $M(L)_nZ$ en la que M representa Zn(II), Cu(I) o Ag(I), n representa un número entero de 0 a 4, L representa un nitrilo C_1-C_4 , C_6H_5CN o di-nitrilo, o un derivado de piridina C_5-C_8 , y Z un anión débilmente o no coordinante.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado porque** dicha sal es $Cu(L)_4Z$ en la que L es nitrilo C_1-C_4 .

8. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula

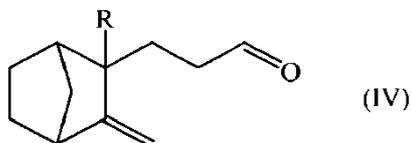


15 en la que R representa un grupo Me o Et;
 R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo Me o Et;
X representa un grupo CH_2OR^2 , CHO o $CH(OR)_2$, representando R^2 un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_3 , alqueno o acilo, representando R^3 , si se consideran por separado, un grupo alquilo C_1-C_3 , alqueno o acilo o, si se consideran juntos, un grupo alcanodifilo C_2-C_5 ; y
20 las líneas de puntos representan un enlace sencillo o doble,
estando dicho compuesto en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos;
comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

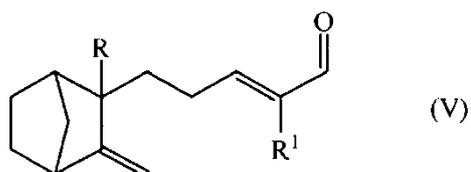
25 1) transformar un eninol de fórmula (I) como se define en la reivindicación 3 en un aldehído de fórmula (II) como se define en la reivindicación 6 mediante un procedimiento como se describe en la reivindicación 6; y
2) transformar el aldehído de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente.

9. Un procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado porque** la etapa 2) comprende las siguientes reacciones:

a) reducir el aldehído (II) como se define en la reivindicación 5 en un aldehído de fórmula

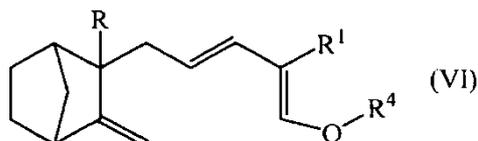


30 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos, y en la que R tiene el mismo significado que en la fórmula (II);
b) acoplar dicho aldehído (IV) con un aldehído R^1CH_2CHO para obtener un aldehído



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos, y en la que R y R¹ tienen el mismo significado que en la fórmula (II);

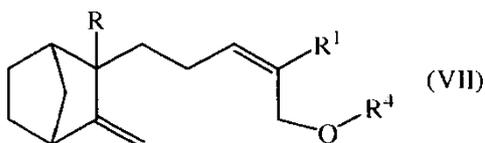
c) convertir dicho compuesto (V) en el derivado de dienol correspondiente



5

en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos, y en la que R y R¹ tienen el mismo significado que en la fórmula (II), R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₃, alquenilo o acilo o un grupo sililo C₃-C₈;

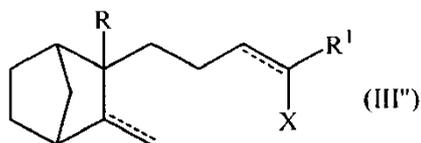
d) reducir el enolato (VI) en un compuesto



10

en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos, y en la que R, R¹ y R⁴ tienen el mismo significado que en la fórmula (VI);

e) opcionalmente transformar dicho compuesto (VII) en un compuesto (III'')



15

en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezcla de los mismos, y en la que las líneas de puntos, R, R¹ y X tienen el mismo significado que en la fórmula (III).

10. Un procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado porque** R es un grupo metilo.