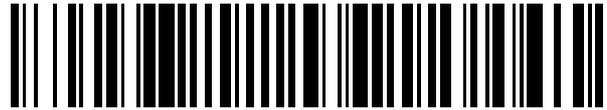


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 986**

51 Int. Cl.:

C07C 69/145 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2009 E 11177363 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 2386537**

54 Título: **Intermedios de preparación de beta-santalol y derivados del mismo**

30 Prioridad:

20.05.2008 EP 08104028

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

26.04.2013

73 Titular/es:

**FIRMENICH SA (100.0%)
1, route des Jeunes P.O. Box 239
1211 Geneva 8, CH**

72 Inventor/es:

**FEHR, CHARLES y
VUAGNOUX, MAGALI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 401 986 T3

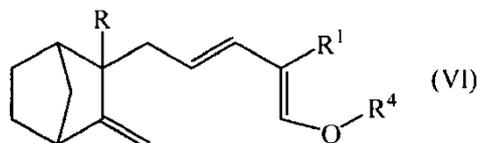
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Intermedios de 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 concierne a un compuesto de fórmula



10 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos y en la que R representa un grupo Me o Et, R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo Me o Et y R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₃, alquenilo o acilo o un grupo sililo C₃-C₈. 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 (VI) 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 ingredientes perfumantes muy conocidos, algunos de ellos de relevancia particular. Por tanto, siempre existe la necesidad de síntesis alternativas para producirlos.

20 Hasta donde los autores de la invención saben, 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 cols., 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:

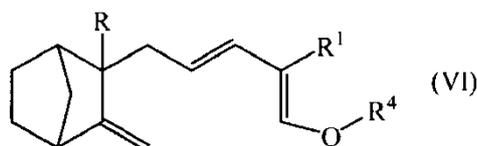
- documento EP 10213: sin embargo, dicho procedimiento, además del hecho de que es muy largo, requiere muchos productos intermedios clorados (no son óptimos para un uso en perfumería) y proporciona un rendimiento muy bajo (aproximadamente el 13 %) para la preparación del aldehído insaturado (II) de la presente invención (véase más adelante);

25 - A. Krotz y cols., en Tet. Asym, 1990, 1, 537: síntesis relativamente corta, sin embargo requiere dos reacciones de Wittig, o el equivalente y reactivos caros.

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 objetivo permitiendo la creación de una sola etapa de un resto de cadena lateral adecuadamente funcionalizado (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 mezclas de los mismos y en la que R representa un grupo Me o Et, R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo Me o Et y R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₃, alquenilo o acilo o un grupo sililo C₃-C₈.

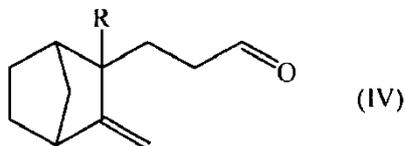
De acuerdo con una realización particular de la invención e independientemente de sus aspectos específicos, R representa un grupo metilo.

40 De acuerdo con una realización particular de la invención e independientemente de sus aspectos específicos, R¹

representa un grupo metilo o un grupo etilo.

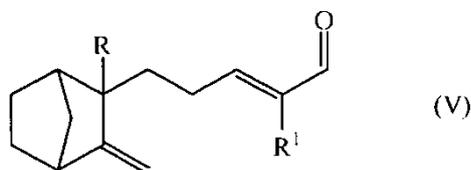
El compuesto (VI) se puede obtener de acuerdo con las siguientes reacciones:

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



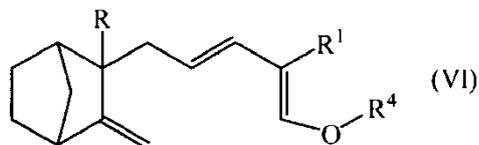
5 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos y en la que R tiene el mismo significado que en la fórmula (II);

b) acoplar dicho aldehído (IV) con un aldehído R^1CH_2CHO (adición aldólica) para obtener un aldehído (V)



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

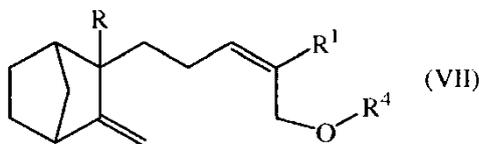
c) convertir dicho compuesto (V) en el derivado de dienol (VI) correspondiente



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos y en la que R y R^1 tienen el mismo significado que en la fórmula (III), R^4 representa un grupo alquilo C_1-C_3 , alquenilo o acilo o un grupo sililo C_3-C_8 ;

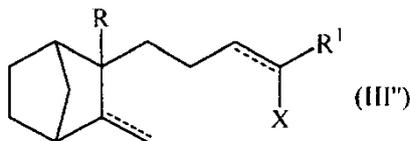
15 El compuesto (VI) puede ser transformado en β -santalol y derivados mediante el procedimiento siguiente:

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



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

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



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos y en la que las líneas de puntos, R, R^1 y X tienen el mismo significado que en la fórmula (III).

25 La etapa e) se describe 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.

De acuerdo con una realización particular de la invención, dichos compuestos (IV) a (VII) poseen una configuración correspondiente a la descrita anteriormente para los compuestos (II') o (III').

Las etapas a) a e) pueden realizarse de acuerdo con procedimientos convencionales muy conocidos por una persona experta en la técnica.

5 Por ejemplo, se puede citar el siguiente procedimiento para cada etapa:

etapa a) o b) de acuerdo con el documento EP 10213:

etapa c) de acuerdo con Simmons y cols. en Helv. Chim. Acta, 1988, 71, 1000, o de acuerdo con el documento WO 2005/037243; y

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

Un ejemplo de tal procedimiento se proporciona en los ejemplos dados en el presente documento a continuación.

Ejemplos

15 La invención, en todas sus realizaciones, se describirá ahora en más detalle por medio del siguiente ejemplo, en la que las abreviaturas tienen el significado usual en la técnica, 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.

Ejemplo 1

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

20 Se dispuso Pd/CaCO₃ (5 % en peso/peso, 93,0 mg) en un matraz redondo de dos bocas en metanol (30 ml) y la atmósfera se purgó con N₂ 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 en 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 de 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, 1H), 1,75-1,54 (m, 5H), 1,47-1,38 (m, 1H), 1,28-1,19 (m, 2H), 1,02 (s, 3H).

RMN de 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.

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

30 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 en nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo y se añadieron por separado propionaldehído (0,4 ml, 1,96 mmoles) y disolución catalítica acuosa de hexametilenimina 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 MgSO₂, 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 %.

40 RMN de 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 de 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

45 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 de ^1H : 7,18 (s, 1H), 5,99 (d, $J = 12,4$, 1H), 5,72 (dt, $J^1 = 12,4$, $J^2 = 6,1$, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 2,68 (d, 3,4, 1H), 2,17 (s, 3H), 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, 3H).

5 RMN de ^{13}C : 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)-pent-2-enílico de ácido (2Z)-acético (VII)

10 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 $[(\text{Cp}^*)\text{Ru}(\text{COD})]\text{BF}_4$ (52 mg, 0,122 mmoles) y ácido maleico (230 mg, 1,95 mmoles) en acetona seca y desgasificada (20 ml) a 60 °C a 0,4 MPa (4 bar) de H_2 durante 24 horas. El producto se extrajo con pentano/NaOH al 5 %, se lavó dos veces con NaCl acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4) y se destiló de balón a balón: 6,80 g (81 % de Z y 5 % de E por CG; 92 %).

15 RMN de ^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 de ^{13}C : 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.

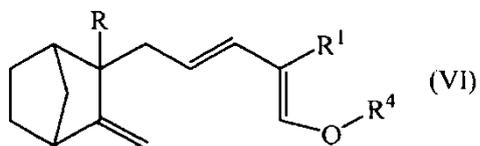
iv) Preparación de y β -santalol (III)

El simple tratamiento con un exceso de K_2CO_3 en metanol durante 1 hora a temperatura ambiente proporcionó β -santalol con un rendimiento cuantitativo.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos y en la que R representa un grupo Me o Et, R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo Me o Et y R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₃, alquenilo o acilo o un grupo sililo C₃-C₈.

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

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R¹ representa un grupo metilo o etilo.

10 4. Como un compuesto de la reivindicación 1, éster 2-metil-5-(2-metil-3-metilen-biciclo[2.2.1]hept-2-exo-il)-penta-1,3-dienílico de ácido acético.