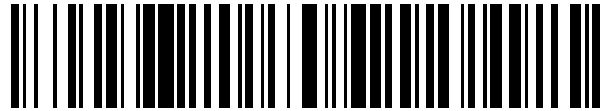


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 876**

51 Int. Cl.:

C07D 307/92 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2008 E 08840902 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2212306**

54 Título: **Procedimiento de preparación de derivados de tetranorlabdano**

30 Prioridad:

23.10.2007 EP 07119038

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

29.05.2015

73 Titular/es:

**FIRMENICH S.A. (100.0%)
1, ROUTE DES JEUNES P.O. BOX 239
1211 GENEVA 8, CH**

72 Inventor/es:

FEHR, CHARLES

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 536 876 T3

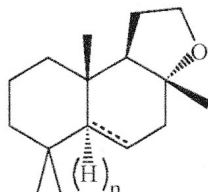
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCION

Procedimiento de 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



en la que la línea de puntos en un enlace sencillo y n es 1 o la línea de puntos es un doble enlace y n es 0, y en la que la configuración relativa es tal como se muestra, en la forma de uno cualquiera de los diastereoisómeros o enantiómeros de la misma. La invención se refiere igualmente a algunos de los compuestos de partida.

10 Técnica anterior

Los compuestos de fórmula (I) son ingrediente muy bien conocidos de perfumería, algunos de los cuales son de particular relevancia. Por ello, existe siempre una necesidad de síntesis alternativas para su producción.

La preparación del compuesto (I) mediante la ciclación del compuesto (II) es una vía de síntesis muy atractiva, ya que es directa y económica en átomos. Dicha vía ha sido ilustrada en la técnica anterior por:

- 15 - G. Frater y colaboradores en la Patente WO 06/10287, en la que un alcohol insaturado similar al compuesto (II) se cicla en el tetrahidrofurano correspondiente en la presencia de un ácido orgánico o mineral prótico (en los ejemplos se usa un exceso de ácido metanosulfónico en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, rendimiento aproximado del 60%);
- 20 - A. De Groot y otros, en Tetrahedron, vol. 50, pág. 10095, (1994), en la que un alcohol insaturado similar al compuesto (II) se cicla en el tetrahidrofurano correspondiente en la presencia de ácido para-toluenosulfónico en nitrometano a temperatura ambiente, proporcionando el compuesto (I) con aproximadamente 70% y con diastereómeros; o por
- 25 - G. Ohloff y otros, en Helv. Chem. Acta, vol. 68, pág. 2022, (1985), en la que un alcohol insaturado similar al compuesto (II) se cicla en el tetrahidrofurano correspondiente en la presencia de ácido para-toluenosulfónico en nitrometano a 100°C, proporcionando el compuesto (I) sin indicar el rendimiento, ni relación entre los diversos isómeros.

30 Sin embargo, las condiciones reportadas en la técnica anterior adolecen de diversos problemas que limitan su uso en procedimientos industriales. Realmente, no son muy adecuados para el medio ambiente (exceso de ácidos), proporcionan el producto con un rendimiento moderado, y/o requieren el uso de disolventes peligrosos tal como nitrometano.

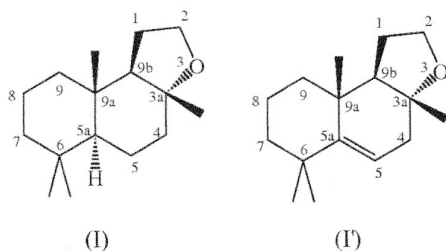
En consecuencia, existe aún una necesidad de procedimientos alternativos para llevar a cabo dicha ciclación y permitir el uso de condiciones más adecuadas para el medio ambiente, y/o mayores rendimientos, por ejemplo, y/o menores cantidades de isómeros no deseados.

35 Hasta donde alcanza el conocimiento de los autores de la presente invención, es la primera vez que se reporta una ciclación, eficaz, de un alcohol (II) en un compuesto (I).

Descripción de la invención

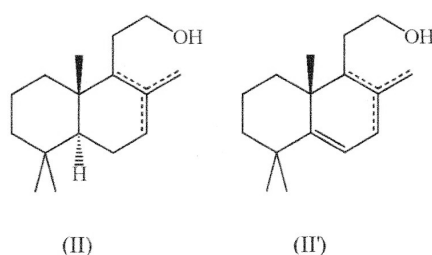
40 Los autores de la presente invención han encontrado ahora que un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, (3aRS,9aRS,9bRS)-3a,6,6,9a-tetrametil-1,2,3a,4,6,7,8,9,9a,9b-decahidronaftol[2,1-b]furano o (3aRS,9aRS,9bRS)-3a,6,6,9a-tetrametil-1,2,3a,4,6,7,8,9,9a,9b-decahidronaftol[2,1-b]furano, puede producirse de una manera ventajosa mediante un procedimiento nuevo y alternativo de ciclación que comprende una adición de un grupo alcohol sobre un doble enlace carbono-carbono.

En consecuencia, un primero objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un furano de fórmula (I), o (I')



en la forma de un diastereoisómero racémico u ópticamente activo, en el que los sustituyentes en las posiciones 9a, 9b y 3a están en una configuración relativa cis, y el átomo de hidrógeno en la posición 5a y los átomos de oxígeno están en configuración relativa trans con respecto al metilo en la posición 9a;

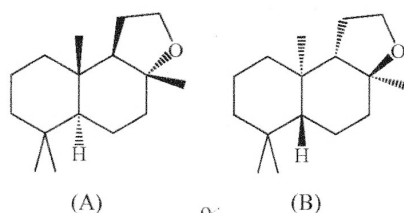
- 5 que comprende la ciclación de un alcohol de fórmula (II), o respectivamente (II')



- 10 en las que las líneas de puntos indican la presencia de un doble enlace carbono-carbono en una de las posiciones indicadas, estando dichos compuestos (II) o (II') en una forma racémica u ópticamente activa, en el caso del compuesto (II), estando igualmente en la forma de diastereoisómero en el que el metilo en la posición 9a y el átomo de hidrógeno en la posición 5a están en la configuración relativa trans;

caracterizado porque dicha ciclación está promovida por al menos un ácido de Lewis y opcionalmente un aditivo y la reacción se lleva a cabo en un disolvente o mezcla de disolventes que tienen una constante dieléctrica por debajo de 25, en condiciones normales.

- 15 Por motivos de claridad, se da por supuesto que por la expresión "en una forma racémica u ópticamente activa" se entiende que el diastereoisómero (I), (I') o (II), o el compuesto (II') respectivamente, tiene un exceso enantiomérico (e.e.) que varía desde 0 hasta 100%. Por ejemplo, un compuesto específico (I) puede estar en la forma de cualquier mezcla de los dos enantiómeros de las fórmulas (A) o (B)



en las que la estereoquímica indicada es absoluta.

- 20 Tal como es bien conocido por una persona experta en la técnica, se entiende que cuando el procedimiento de la invención se usa para obtener un compuesto (I) o (I') en una forma ópticamente activa, en ese caso, los compuestos correspondientes (II) o (II') usados como material de partida o compuestos intermedios necesitan tener una actividad óptica adecuada.

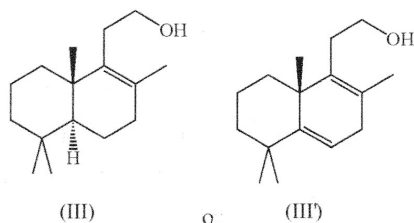
Como ejemplos típicos de compuestos (I) pueden citarse los siguientes:

- 25
- (3aR,9aR,9bR)-3a,6,6,9a-tetrametil-1,2,3a,4,6,7,8,9,9a,9b-decahidronaftol[2,1-b]furano,
 - (3aRS,9aRS,9bRS)-3a,6,6,9a-tetrametil-1,2,3a,4,6,7,8,9,9a,9b-decahidronaftol[2,1-b]furano,
 - (3aS,9aS,9bS)-3a,6,6,9a-tetrametil-1,2,3a,4,6,7,8,9,9a,9b-decahidronaftol[2,1-b]furano,
 - (3aR,5aS,9aS,9bR)-3a,6,6,9a-tetrametildodecahidronaftol[2,1-b]furano,
 - (3aRS,5aSR,9aSR,9bRS)-3a,6,6,9a-tetrametildodecahidronaftol[2,1-b]furano o

- (3aS,5aR,9aR,9bS)-3a,6,6,9a-tetrametildodecahidronaftol[2,1-b]furano.

De acuerdo con una realización particular de la invención, el procedimiento de la invención es particularmente útil para la preparación del compuesto (I') a partir de los compuestos relacionados (II'), (III'), (IV') y (V').

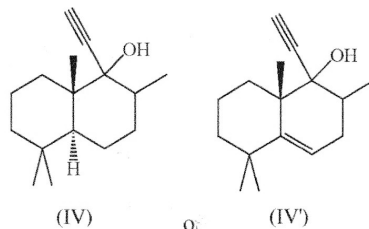
5 De acuerdo con una realización particular de la invención, el procedimiento se lleva a cabo usando un compuesto (II) o (II') de fórmula



en las que la estereoquímica es la definida para los compuestos (II) o (II').

El compuesto (II) es un compuesto conocido, por ejemplo, véase G. Frater y colaboradores en la Patente WO 06/10287.

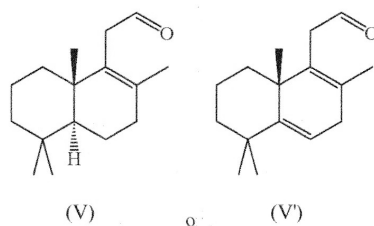
10 El compuesto (III) o (III') puede prepararse a partir de los compuestos conocidos (IV) o (IV'), respectivamente



en las que la estereoquímica es la definida para los compuestos (II) o (II');

15 y los cuales están reportados por C. Fehr y otros, en Org. Lett., vol. 8, pág. 1839, (2006), o por Danieswski y otros, en J. Org. Chem., vol. 50, pág. 3963, (1985). El compuesto enantioméricamente puro (IV) o (IV') puede obtenerse de acuerdo con el procedimiento reportado en Org. Chem., vol. 8, pág. 1839, (2006), y usando un precursor ópticamente activo (divulgado en la Patente WO 07/010420).

De acuerdo con ello, los compuestos de fórmula (III') pueden obtenerse mediante la transposición del alcohol propargílico (IV) o (IV') en el aldehído insaturado correspondiente (V) o (V')



20 en las que la estereoquímica es la definida para los compuestos (II) o (II');

y reducción del aldehído proporciona los alcoholes (III) o (III').

La transposición propargílica puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando las condiciones reportadas en Tet. Lett., vol. 37, pág. 853, (1996), o en Tet. Lett., pág. 2981, (1976).

25 La reducción del aldehído en el alcohol puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando un hidruro de metal tal como NaBH₄ o LiAlH₄.

Esta vía se ilustra adicionalmente en los ejemplos.

Ejemplos específicos de dichos nuevos compuestos son 2-(2,5,5,8a-tetrametil-3,5,6,7,8,8a-hexahidro-1-naftalenil)-etanol.

30 Tal como se ha mencionado anteriormente, la ciclación de la invención se lleva a cabo mediante la reacción del compuesto (II) o (II') con al menos un ácido de Lewis y opcionalmente un aditivo.

5 Dicho ácido de Lewis puede usarse en cantidades estequiométricas o catalíticas, con relación al alcohol de partida. El ácido de Lewis está seleccionado entre BF_3 o un aducto de BF_3 con un éter o ácido carboxílico de $\text{C}_1\text{-C}_5$, FeX_3 o ScX_3 , siendo X un átomo de Cl o F o siendo un mono anión débil o de no coordinación ClO_4^- , unos sulfonatos de $\text{C}_1\text{-C}_5$. BF_4^- , PF_6^- , SbCl_6^- , AsCl_6^- , SbF_6^- , AsF_6^- , o un BR_4^{4-} , en las que R^4 es un grupo fenilo opcionalmente substituido por uno a cinco grupos tal como átomos de haluro o metilo o grupos CF_3 .

Dichos ácidos pueden estar en una forma anhidra o para algunos de ellos también en una forma hidrato. Además, el derivado de boro, especialmente BF_3 , podría estar en la forma de uno cualquiera de sus aductos con un éter o ácido carboxílico, tal como R^1_2O o R^2COOH , en donde R^1 es un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_5$, tal como C_2H_5 o C_4H_9 , y R^2 es un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, tal como metilo, etilo o hept-3-ilo.

10 De acuerdo con una realización particular de la invención, X es BF_4^- , PF_6^- , $\text{C}_6\text{F}_5\text{SO}_3^-$, CF_3SO_3^- , MeSO_3^- , $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$, o Cl^- .

De acuerdo con una realización adicional particular de la invención, los ácidos de Lewis preferidos son BF_3 o un aducto de BF_3 con un éter o ácido carboxílico de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (tal como EtO_2 , BuO_2 o AcOH), FeX_3 o ScX_3 , siendo X tal como se ha definido anteriormente.

15 Como ejemplos específicos, pero sin limitarse a ellos, de ácidos de Lewis se pueden citar ácidos tales como FeCl_3 , $\text{Sc}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$, o $\text{BF}_3(\text{Et}_2\text{O})_2$.

Pueden usarse aditivos, por ejemplo, para incrementar la selectividad y/o el rendimiento de la ciclación.

20 Como aditivo puede usarse un ácido sulfónico de $\text{C}_0\text{-C}_8$, agua, un alcohol de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, sílice, óxido de aluminio o tamices moleculares. De acuerdo con una realización particular, dicho aditivo puede ser ácido o neutro, y en la forma de partículas pequeñas, o incluso un polvo.

Los ejemplos típicos son butanol, alúmina neutra, gel de sílice (por ejemplo, del tipo comúnmente usado para cromatografía), o tamices moleculares 4Å. Ejemplos típicos de ácidos sulfónicos son FSO_3H , MeSO_3H , $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ y similares.

25 De acuerdo con una realización particular, para la ciclación puede usarse una combinación de FeCl_3 y sílice. Como alternativa, puede usarse una combinación de FeCl_3 y ácido sulfónico de $\text{C}_0\text{-C}_8$ o una combinación de FeCl_3 y butanol.

30 El ácido de Lewis puede agregarse al medio de reacción en un amplio intervalo de concentraciones. Como ejemplos no limitativos, se puede citar concentraciones de catalizador dentro del intervalo de desde 0,01 hasta 1,50 equivalentes molares, con relación a la cantidad molar del alcohol de partida (II) o (II'). Preferiblemente, la concentración del ácido de Lewis comprenderá entre 0,1 y 0,6 equivalentes molares. Es sabido que la concentración óptima del ácido dependerá de la naturaleza de éste último y del tiempo de reacción deseado.

35 El aditivo puede agregarse al medio de reacción en un amplio intervalo de concentraciones. Como ejemplos no limitativos, se puede citar concentraciones de aditivo dentro del intervalo de desde 10 hasta 250%, con relación al peso del ácido de Lewis. Preferiblemente, la concentración del aditivo estará comprendida entre 10 y 120%, con relación al peso del ácido de Lewis.

La ciclación de la presente invención en cualquiera de sus realizaciones puede llevarse a cabo e la presencia o en la ausencia de disolvente, pero, en cualquier caso, es ventajoso llevarla a cabo bajo condiciones anhidras.

40 No obstante, de acuerdo con una realización preferida de la invención, el procedimiento se lleva a cabo ventajosamente en la presencia de un disolvente. Un disolvente adecuado es aquel que sea aprótico. Los ejemplos no limitativos de dicho disolvente son éteres, ésteres, amidas, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos lineales, ramificados o cíclicos, disolventes clorados (en particular hidrocarburo clorado) y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente es cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, 1,2-diclorobenceno, tolueno y mezclas de los mismos. De acuerdo con otra realización de la invención, la reacción se lleva a cabo en un disolvente o una mezcla de disolventes que tengan una constante dieléctrica por debajo de 25, en condiciones normales (tal como se indica en el Handbook of Chemistry and Physics, 87th edition, 2006-2007)

45 La temperatura, a la cual puede llevarse a cabo el procedimiento de la invención, en cualquiera de sus realizaciones, está comprendida entre -50°C y 140°C , preferiblemente entre -10°C y 80°C . Por supuesto, una persona experta en la técnica es capaz igualmente de seleccionar la temperatura preferida como una función del punto de fusión y de ebullición de los productos de partida y final y/o de un eventual disolvente.

50 Ejemplos

La invención, en todas sus realizaciones, se describirá a continuación con mayor detalle mediante los ejemplos siguiente, en los cuales las abreviaturas tienen el significado usual en la técnica, la temperaturas están indicadas en grados centígrados ($^\circ\text{C}$); los datos de espectros de RMN están registrados en CDCl_3 con una máquina a 360 MHz ó

1000 MHz para ^1H o ^{13}C , respectivamente, los desplazamientos químicos δ están indicados en ppm con respecto a TMS como patrón, las constantes de acoplamiento J están expresadas en Hz.

Ejemplo 1

A) Preparación de 2-(2,5,5,8a-tetrametil-3,5,6,7,8,8a-hexahidro-1-naftalenil)etanol (1)

5 Etapa A)

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), se trató con $[\text{V}_2\text{O}_6\text{SiPh}_2]_n$ (400 mg) [Tetrahedron Lett., vol. 17, pág. 2981, (1976)] y se calentó a reflujo (145°C). Después de 17 horas, se completó la transposición. La mezcla de reacción se vertió en NaOH acuoso al 5%. El producto se extrajo dos veces con Et_2O y se lavó sucesivamente con H_2O y dos veces con NaCl acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. La destilación matraz a matraz (125°C (temp. del horno)/ 0,004 kPa, proporcionó (2,5,5,8a-tetrametil-3,5,6,7,8,8a-hexahidro-1-naftalenil)acetaldehído 97% puro (3,42 g, rendimiento = 83%).

10

RMN- ^1H : 1,13 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,10-1,35 (m, 2H), 1,42-1,60 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,70-1,85 (m, 2H), 2,62-2,72 (m, 2H), 3,11 (d, J = 17 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,66 (m, 1H), 9,55 (t, J = 2 Hz, 1H).

15 RMN- ^{13}C : 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 (q), 30,5 (q); 25,8 (q), 18,7 (t).

Etapa B)

Una solución de (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 Et_2O (10 ml) se agregó gota a gota a una suspensión agitada de LiAlH_4 (410 mg; 10,7 mmol) en Et_2O (20 ml) a una velocidad tal que se mantuvo un reflujo suave (5 minutos). La suspensión se calentó a reflujo durante 30 minutos, se enfrió a 0°C y se trató sucesivamente gota a gota con agua (0,4 ml), NaOH acuoso al 5% (0,4 ml) y agua (3x0,4 ml). Después de agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente, la suspensión se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró. La destilación matraz a matraz (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 (1) puro (3,21 g, rendimiento = 90%).

20

RMN- ^1H : 1,12 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,22-1,38 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,72-1,85 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,52-2,65 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 5,63 (m, 1H).

25 RMN- ^{13}C : 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 (q); 26,0 (q); 19,6 (q), 18,8 (t).

B) Preparación de 2-(2,5,5,8a β -tetrametil-3,4,4 α ,5,6,7,8,8a-octahidro-1-naftalenil)etanol (2)

Etapa A)

30 Una solución de 1-etinil-2,5,5,8a-tetrametil-perhidro-4aH-1-naftalenol (8,48 g; 92% puro; 33,3 mmol) en o-xileno (40 ml), se agregó gota a gota en 20 minutos a una mezcla en reflujo (145°C) de $[\text{Ph}_3\text{SiO}]_3\text{VO}$ (1,79 g; 2,00 mmol), trifeniilsilanol (1,38 g; 5,00 mmol) y ácido esteárico (191 mg; 0,67 mmol) en o-xileno (40 ml). Después de 7 horas, la mezcla de reacción se vertió en NaOH acuoso al 5%. El producto se extrajo dos veces con Et_2O y se lavó sucesivamente con H_2O y dos veces con NaCl acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. La destilación matraz a matraz (125°C (temp. del horno)/ 0,003 kPa), proporcionó (2,5,5,8a β -tetrametil-3,4,4 α ,5,6,7,8,8a-octahidro-1-naftalenil)acetaldehído 87% puro (7,59 g, rendimiento = 85%).

35

Usando $[\text{V}_2\text{O}_6\text{SiPh}_2]_n$, proporcionó igualmente (2,5,5,8a β -tetrametil-3,4,4 α ,5,6,7,8,8a-octahidro-1-naftalenil)acetaldehído con un 85% de rendimiento.

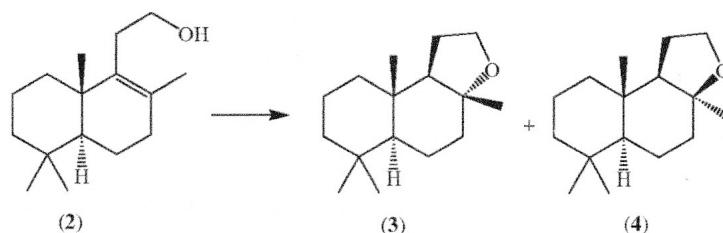
40 RMN- ^{13}C : 201,5 (d), 132,1 (s), 131,3 (s), 51,7 (d), 43,2 (t), 41,5 (t), 38,5 (s), 37,2 (t), 33,9 (t); 33,3 (s), 33,2 (q), 21,6 (q), 19,9 (q); 19,8 (q), 18,9 (t), 18,9 (t).

Etapa B)

Una solución de (2,5,5,8a β -tetrametil-3,4,4 α ,5,6,7,8,8a-octahidro-1-naftalenil)acetaldehído (7,58 g; 87% puro; 28,2 mmol) en Et_2O (50 ml) se agregó gota a gota a una suspensión agitada de LiAlH_4 (800 mg; 21,1 mmol) en Et_2O (20 ml) a una velocidad tal que se mantuvo un reflujo suave (5 minutos). La suspensión se calentó a reflujo durante 30 minutos, se enfrió a 0°C y se trató sucesivamente gota a gota con agua (0,8 ml), NaOH acuoso al 5% (0,8 ml) y agua (3x0,8 ml). Después de agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente, la suspensión de color blanca se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró. La destilación matraz a matraz (130°C (temp. del horno)/ 0,003 kPa), proporcionó 2-(2,5,5,8a β -tetrametil-3,4,4 α ,5,6,7,8,8a-octahidro-1-naftalenil)etanol (2) 94% puro (6,98 g, 94% puro; rendimiento = 99%).

45

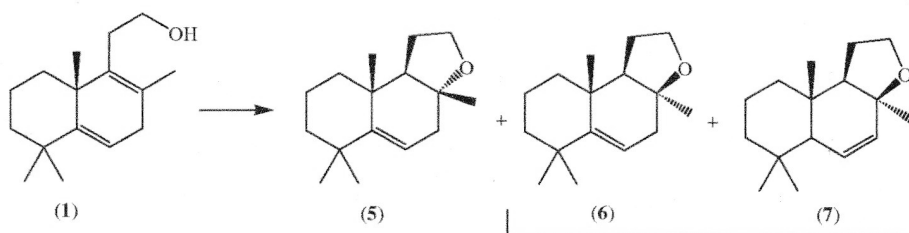
50 RMN- ^{13}C : 136,2 (s), 128,6 (s), 62,7 (t), 61,7 (d), 51,7 (d), 41,7 (t), 38,7 (s), 37,2 (t), 33,7 (t); 33,3 (s); 33,3 (q), 31,5 (t), 21,7 (q), 20,1 (q); 19,9 (t), 19,0 (t).

Ejemplo 2**A) Ciclación de 2-(2,5,5,8aβ-tetrametil-3,4,4α,5,6,7,8,8a-octahidro-1-naftalenil)etanol (2)**

productos de isomerización

5 -usando $FeCl_3$ y SiO_2 :

Una solución de 2-(2,5,5,8aβ-tetrametil-3,4,4α,5,6,7,8,8a-octahidro-1-naftalenil)etanol (2) (500 mg; 94% puro; 1,99 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) y CH_2Cl_2 (8 ml) se trató a 24°C con SiO_2 de 60Å (70-220 μm) (81 mg). Bajo agitación, se agregó $FeCl_3$ anhidro (162 mg; 1,00 mmol). Después de 20 minutos, la mezcla de reacción de color oscuro se vertió bajo agitación en HCl acuoso al 5% y se extrajo dos veces con Et_2O . La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, $NaHCO_3$ acuoso saturado, y dos veces con NaCl acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó (513 mg). La destilación matraz a matraz (130°C (temp. del horno)/ 0,006 kPa), proporcionó (3) (481 mg; 77% puro; rendimiento = 79%), conteniendo (2) recuperado (rendimiento = 13%).

B) Ciclación de 2-(2,5,5,8a-tetrametil-3,5,6,7,8,8a-hexahidro-1-naftalenil)etanol (1)

productos de isomerización

15 -usando $FeCl_3$ y SiO_2 :

Una solución de 2-(2,5,5,8a-tetrametil-3,5,6,7,8,8a-hexahidro-1-naftalenil)etanol (1) (500 mg; 96% puro; 2,05 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) y CH_2Cl_2 (8 ml) se trató a 24°C con SiO_2 de 60Å (70-220 μm) (84 mg). Bajo agitación, se agregó $FeCl_3$ (vitrina protectora, 167 mg; 1,03 mmol). Después de 20 minutos, la mezcla de reacción de color oscuro se vertió bajo agitación en HCl acuoso al 5% y se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, $NaHCO_3$ acuoso saturado, y con NaCl acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó (513 mg). La destilación matraz a matraz (125°C (temp. del horno)/ 0,006 kPa), proporcionó (±)-(5) (454 mg; 81% puro; rendimiento = 73%). Igualmente, se obtuvo (6) (rendimiento = 4%) y (7) (rendimiento = 2%).

Igualmente, se recuperó (1) (rendimiento = 8%).

25 -usando $FeCl_3$ en cantidades estequiométricas:

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_2Cl_2 (4 ml) y 1,2-dicloroetano (2 ml) se trató a 0°C con $FeCl_3$ (208 mg; 1,28 mmol). Después de 40 minutos se completó la conversión.

La mezcla de reacción se vertió bajo agitación en HCl acuoso al 5% y se extrajo dos veces con Et_2O . La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, $NaHCO_3$ acuoso saturado, y dos veces con NaCl acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. La destilación matraz a matraz (115°C (temp. del horno)/ 0,003 kPa), proporcionó (±)-(5) puro (198 mg; 96% puro; rendimiento = 63%), conteniendo trazas de (6) (rendimiento = 2%).

30 -usando $FeCl_3$ en cantidades catalíticas:

Una solución de (+)-2-(2,5,5,8a-tetrametil-3,5,6,7,8,8a-hexahidro-1-naftalenil)etanol* ($[\alpha]_D^{20} +45$ ($CHCl_3$; c: 0,84; 1,0 g; 4,27 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se trató a 0°C con $FeCl_3$ anhidro (138 mg; 0,848 mmol). Después de 2 minutos, la temperatura se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 3 horas y, a continuación, se agregó otra porción de $FeCl_3$ anhidro (69 mg; 0,424 mmol) y la agitación se continuó durante 30

5 minutos. La mezcla de reacción se interrumpió al alcanzar una conversión parcial vertiéndola, bajo agitación, en HCl acuoso al 5% y se extrajo dos veces con Et₂O. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, NaHCO₃ acuoso saturado, y dos veces con NaCl acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂ (60 g); ciclohexano/AcOEt = 99:1), proporcionó 159 mg de las primeras fracciones (conteniendo de manera estimativa 39% de (+)-(5), 27% de (6) y 9% de (+)-(7), seguido de 423 mg (rendimiento = 42%) de (+)-(5) puro (93% ee); ([α]_D²⁰ +84 (CHCl₃; c: 0,92; 739 mg) y, a continuación, usando ciclohexano/AcOEt = 9:1, se recuperaron 316 mg (rendimiento = 32%) de (+)-(1).

*preparado a partir de (-)-2-metil-4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)butanal preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente WO 2007/010420.

10 Ejemplo 3

Siguiendo el mismo procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 2, se han ensayado otros ácidos de Lewis.

En la Tabla I siguiente se reportan los resultados para la ciclación de (2):

Nº	Ácido de Lewis ¹⁾	Aditivo ²⁾	Disolvente ³⁾	T (°C)	t ⁴⁾	Res. ⁵⁾	(2) ₆₎	(3) ₆₎	(4) ₆₎	(3)/(4) ₇₎
1	Sc(OTf) ₃ (0,2)	-	CH ₂ Cl ₂	20	6 h.		60	30	0	>100
2	FeCl ₃ (0,25)	-	(ClCH ₂) ₂	20	3 h.		32	57	1	57
3	FeCl ₃ (0,50)	-	(ClCH ₂) ₂ CH ₂ Cl ₂ (1/2)	10	3 h.	23	11	78	0	>100
4	FeCl ₃ (0,50)	SiO ₂ (50%)	(ClCH ₂) ₂ CH ₂ Cl ₂ (1/2)	20	20 min.	6	11	77	1	77
5	FeCl ₃ (0,50)	SiO ₂ (50%)	Tolueno	20	2 h.	6	13	74	2	37
6*	MeSO ₃ H (1,28)	-	CH ₂ Cl ₂	0°	20 min.	12	2	81	5	16

p.s. se usó el material de partida obtenido en el Ejemplo 1 (94% de pureza)

1) entre paréntesis es la cantidad molar con relación al alcohol de partida (2)

2) entre paréntesis es la cantidad p/p con relación al ácido de Lewis

3) la relación p/p entre (2) y el disolvente es la misma que en el Ejemplo 2), entre paréntesis es la relación p/p entre dos disolventes

4) tiempo de reacción

5) productos no volátiles recuperados distintos de (2), (3) y (4), porcentaje p/p con relación a la cantidad de (2) inicialmente usada (%)

6) cantidades relativas obtenidas mediante análisis por GC de la fracción volátil (%)

7) relación molar

OTf = triflato -*: ejemplo comparativo (condiciones de la técnica anterior – Patente WO 06/10287)

15 A partir de dicha Tabla I resulta evidente que el procedimiento de la invención es capaz de proporcionar rendimientos tan buenos como los obtenibles mediante el uso del procedimiento convencional (un ácido prótico fuerte únicamente), y además el procedimiento de la invención permite obtener el producto deseado con una mucha mayor selectividad comparada con la permitida mediante el uso de un ácido prótico fuerte únicamente.

En la Tabla II siguiente se reportan los resultados de la ciclación de una mezcla de monómeros de fórmula (II) (am-bros):

20

ES 2 536 876 T3

Nº	Ácido de Lewis ¹⁾	Aditivo ²⁾	Disolvente ³⁾	T (°C)	t ⁴⁾	Res. ⁵⁾	SM ⁶⁾	(3) ⁶⁾	(4) ⁶⁾	(3)/(4) ⁷⁾
1	FeCl ₃ (0,50)	SiO ₂ (50%)	(ClCH ₂) ₂	20	40 min.	3	18	73	4	18
2	FeCl ₃ (0,2)	MeSO ₃ H (02)**	(ClCH ₂) ₂ CH ₂ Cl ₂ (1/2)	20	10 min.	2	9	79	6	13
3	MeSO ₃ H (1,28)	-	CH ₂ Cl ₂	20	45 min.	8	23	67	6	11

SM: alcohol de partida

1) entre paréntesis es la cantidad molar con relación al alcohol de partida

2) entre paréntesis es la cantidad p/p con relación al ácido de Lewis; ** cantidad molar con relación al alcohol de partida

3) la relación p/p entre SM y el disolvente es la misma que en el Ejemplo 2), entre paréntesis es la relación p/p entre dos disolventes

4) tiempo de reacción

5) productos no volátiles recuperados distintos del alcohol de partida, (3) y (4), porcentaje p/p con relación a la cantidad de alcohol inicialmente usada (%)

6) cantidades relativas obtenidas mediante análisis por GC de la fracción volátil (%)

7) relación molar

OTf = triflato -*: ejemplo comparativo (condiciones de la técnica anterior – Patente WO 06/10287)

5

A partir de dicha Tabla II resulta evidente que, mediante el uso de una mezcla de ambroses, el procedimiento de la invención es capaz de proporcionar rendimientos superiores a los obtenibles mediante el uso del procedimiento convencional (un ácido prótico fuerte únicamente), y con selectividades significativamente superiores a la obtenidas mediante el uso de un ácido prótico fuerte únicamente.

En la Tabla III siguiente se reportan los resultados de la ciclación de una mezcla de isómeros de fórmula (II) (ambroses):

Nº	Ácido de Lewis ¹⁾	Aditivo ²⁾	Disolvente ³⁾	T (°C)	t ⁴⁾	SM ⁵⁾	(3) ⁵⁾	(4) ⁵⁾	(3)/(4) ⁶⁾
1	FeCl ₃ (0,50)	SiO ₂ (50%)	MeNO ₂	20	30 min.	30	46	7	6,5
2 ⁸⁾	TsOH ⁷⁾ (2,0)	-	MeNO ₂	20	60 min.	60	33	3,5	9,5
3	TsOH ₂ (2,0)	-	MeNO ₂	20	24 h.	15	57	24	2,4

SM: alcohol de partida

1) entre paréntesis es la cantidad molar con relación al alcohol de partida

2) entre paréntesis es la cantidad p/p con relación al ácido de Lewis; ** cantidad molar con relación al alcohol de partida

3) la relación p/p entre SM y el disolvente es la misma que en el Ejemplo 2), entre paréntesis es la relación p/p entre dos disolventes

4) tiempo de reacción

5) cantidades relativas obtenidas mediante análisis de GC de la fracción volátil (%)

6) relación molar

7) TsOH es MeC₆H₄SO₃H

8) la reacción no terminó

5 A partir de dicha Tabla III resulta evidente que el procedimiento de la invención es mucho más rápido que el procedimiento de la técnica anterior, puesto que se terminó en únicamente 30 minutos, proporcionando conversiones industrialmente interesantes. Además, al final de la conversión, es igualmente evidente que el procedimiento de la inversión, aunque da cantidades ligeramente menores del producto deseado, permite mucha mayor selectividad que la obtenida mediante el uso de un ácido prótico fuerte únicamente.

En la Tabla IV siguiente se reportan los resultados de la ciclación de (1):

Nº	Ácido de Lewis ¹⁾	Aditivo ²⁾	Disolvente ³⁾	T (°C)	t ⁴⁾	(1) ⁵⁾	(5) ⁵⁾	(6) + (7) ⁵⁾
1	FeCl ₃ (0,50)	-	(ClCH ₂) ₂	20	3,5 h.	7	68	11
2)	FeCl ₃ (0,50)	SiO ₂ (50%)	(ClCH ₂) ₂ CH ₂ Cl ₂ (1/2)	20	20 min.	8	81	6
3	Sc(OTf) ₃ (0,2)	-	CH ₂ Cl ₂	20	3 h.	21	66	12
4	BF ₃ (OEt) ₂ (1,1)	-	CH ₂ Cl ₂	20	4 h.	29	61	4

p.s. se usó el material de partida obtenido en el Ejemplo 1 (94% de pureza)

1) entre paréntesis es la cantidad molar con relación al alcohol de partida (2)

2) entre paréntesis es la cantidad p/p con relación al ácido de Lewis

3) la relación p/p entre (2) y el disolvente es la misma que en el Ejemplo 2), entre paréntesis es la relación p/p entre dos disolventes

4) tiempo de reacción

5) cantidades relativas obtenidas mediante análisis por GC de la fracción volátil (%)

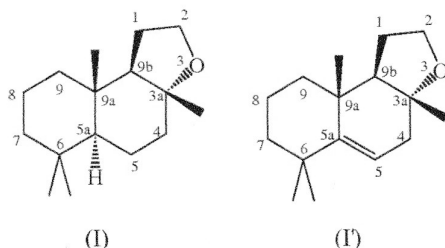
OTf = triflato

10 Cuando se ensayó la ciclación de (1) con MeSO₃H (1,3 equivalentes molares, T 20°C) (condiciones de la técnica anterior - Patente WO 06/10287), se obtuvo una mezcla muy compleja, en la que el furano (5) deseado constituyó menos del 5% del total y se obtuvieron muchos productos desconocidos (constituyendo más del 30%).

La misma ciclación con ClSO₃H (1,0 equivalentes molares, T -78°C, MeNO₂) proporcionó únicamente un producto de transposición (3a,5a,6,6-tetrametil-1,2,3a,4,5,5a,6,7,8,9-perhidronafto[2,1-b]furano) con un rendimiento aproximado del 25%.

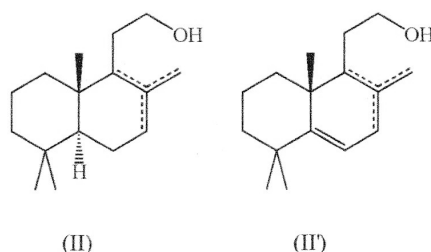
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un furano de fórmula (I), o (I')



5 en la forma de un diastereoisómero racémico u ópticamente activo, en el que los sustituyentes en las posiciones 9a, 9b y 3a están en una configuración relativa cis, y el átomo de hidrógeno en la posición 5a y los átomos de oxígeno están en configuración relativa trans con respecto al metilo en la posición 9a;

que comprende la ciclación de un alcohol de fórmula (II), o respectivamente (II')

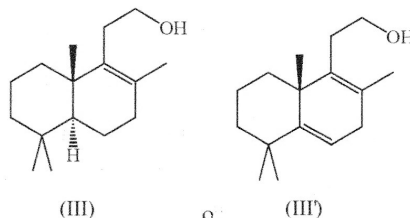


10 en las que las líneas de puntos indican la presencia de un doble enlace carbono-carbono en una de las posiciones indicadas, estando dichos compuestos (II) o (II') en una forma racémica u ópticamente activa, en el caso del compuesto (II), estando igualmente en la forma de diastereoisómero en el que el metilo en la posición 9a y el átomo de hidrógeno en la posición 5a están en la configuración relativa trans;

15 **caracterizado porque** dicha ciclación está promovida por al menos un ácido de Lewis y opcionalmente un aditivo, en el que el ácido de Lewis está seleccionado entre BF_3 o un aducto de BF_3 con un éter o ácido carboxílico de C_1 - C_5 , FeX_3 o ScX_3 , siendo X un átomo de Cl o F o siendo un mono anión débil o de no coordinación ClO_4^- , unos sulfonatos de C_1 -8. BF_4^- , PF_6^- , SbCl_6^- , AsCl_6^- , SbF_6^- , AsF_6^- , o un BR_4^{4-} , en las que R^4 es un grupo fenilo opcionalmente substituido por uno a cinco grupos tal como átomos de haluro o metilo o grupos CF_3 ,

y la reacción se lleva a cabo en un disolvente o mezcla de disolventes que tienen una constante dieléctrica por debajo de 25, en condiciones normales.

20 **2.** Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dichos compuestos (II) o (II') son respectivamente de fórmula (III) o (III')



en las que la estereoquímica está definida como para los compuestos (II) o (II').

25 **3.** Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (I) o (I') es ópticamente activo.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dichos derivados BF_3 son unos aductos de BF_3 con un éter o ácido carboxílico de fórmula R^1_2O o R^2COOH , en las que R^1 es un grupo alquilo de C_1 - C_4 , y R^2 es un grupo alquilo de C_1 - C_{20} .

30 **5.** Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** X está seleccionado entre el grupo que consisten en BF_4^- , PF_6^- , $\text{C}_6\text{F}_5\text{SO}_3^-$, CF_3SO_3^- , MeSO_3^- , $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$, o Cl^- .

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho ácido de Lewis está seleccionado entre el grupo que consiste en FeCl_3 , $\text{Sc}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$, y $\text{BF}_3(\text{Et}_2\text{O})_2$.
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (II) o (II') con al menos un ácido de Lewis y al menos un aditivo seleccionado entre un ácido sulfónico de $\text{C}_0\text{-C}_8$, agua, un alcohol de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, sílice, óxido de aluminio o tamices moleculares.
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho ácido de Lewis es FeCl_3 y dicho aditivo es sílice o un ácido sulfónico de $\text{C}_0\text{-C}_8$ o butanol.