

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 419**

51 Int. Cl.:

C07C 29/58 (2006.01)
C07C 29/42 (2006.01)
C07C 33/14 (2006.01)
C07C 33/44 (2006.01)
C07C 45/51 (2006.01)
C07C 45/62 (2006.01)
C07C 29/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2012 E 12702291 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2675776**

54 Título: **Intermedios para la preparación del -santalol**

30 Prioridad:

16.02.2011 EP 11154605

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

20.07.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CHAPUIS, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 541 419 T3

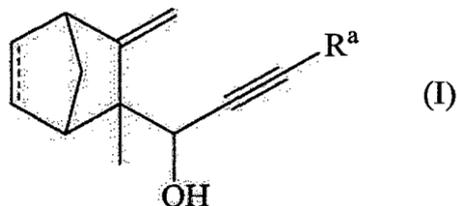
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

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



tal y como se define con detalle más adelante. La invención se refiere también al compuesto (I), así como a sus precursores y al procedimiento para fabricar el compuesto (I). Asimismo, se refiere también al uso del compuesto (I) para la síntesis del β -santalol o de derivados del mismo.

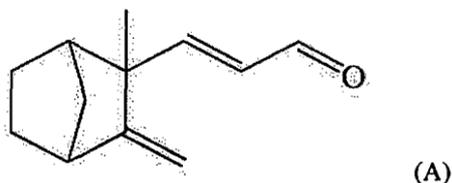
10 **Técnica anterior**

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

El β -santalol, y los derivados del mismo, son ingredientes de perfumería bien conocidos, algunos de los cuales de particular relevancia. Por tanto, sigue existiendo la necesidad de síntesis alternativas para su producción.

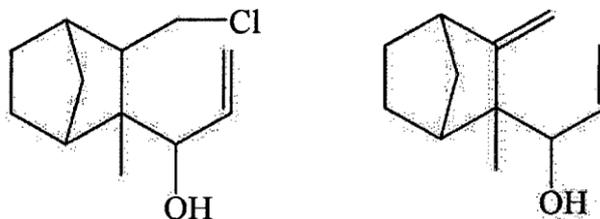
15 Hasta donde les consta a los presentes inventores, se han informado en la literatura diversos procedimientos para la preparación del β -santalol y derivados del mismo. Se pueden citar las siguientes referencias: el documento US 4197411, el documento EP 10213 o el documento WO 09/141781.

Todos estos procedimientos usan como intermedio clave un compuesto de fórmula



20 o similar, y proponen diversos enfoques para tal intermedio.

En particular, el documento US 4197411 y el documento EP 10213 divulgan los análogos más próximos de los compuestos de la presente invención, de hecho los compuestos



se divulgan como los intermedios clave en la síntesis del β -santalol.

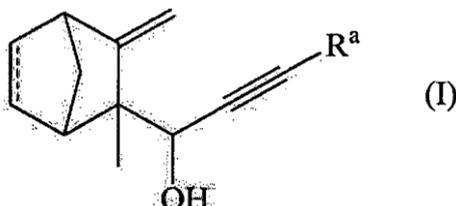
25 De modo alternativo, Herbert y col. en *Tetrahedron Letters*, 1970, 41, informan de una preparación alternativa del β -santalol que implica una secuencia laboriosa de hidratación/deshidratación y bromado/desbromado de dobles enlaces.

30 Sin embargo, dichos enfoques o bien requieren un material de partida caro, o no fácil de preparar industrialmente, (por ejemplo Herbert y col.) o proporcionan el β -santalol con unos rendimientos globales muy bajos (por ejemplo el documento US 4197411, el documento EP 10213). Ninguno de dichos documentos de la técnica anterior sugiere las realizaciones de la presente invención.

Por tanto, en la industria, sigue existiendo la necesidad de un procedimiento más eficaz para la preparación del β -santalol y derivados del mismo. El objeto de la presente invención es resolver dicha necesidad proporcionando un procedimiento que permite la preparación de los compuestos objetivo con rendimientos globales mejorados, así como la reducción del número de etapas sintéticas.

5 Descripción de la invención

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

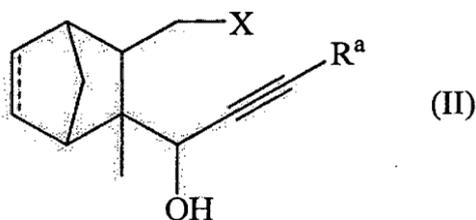


10 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en el que el enlace completo entre los átomos de carbono unidos mediante la línea de puntos es un enlace carbono-carbono sencillo o doble, y R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo $\text{Si}(\text{R}^b)_3$ o $(\text{R}^b)_2\text{COH}$, representando cada R^b un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo fenilo.

15 De hecho, los presentes inventores han descubierto ahora que el β -santalol (un importante ingrediente de perfumería), y derivados del mismo, se puede preparar de modo ventajoso partiendo de un alcohol propargílico de fórmula (I) en la que R^a es un átomo de hidrógeno, o del compuesto equivalente en el que la posición acetileno está protegida, en la que R^a no es un átomo de hidrógeno.

20 Dicho compuesto (I) se puede obtener mediante diversos procedimientos, tal y como se muestra en los Ejemplos. Sin embargo los presentes inventores han descubierto de modo sorprendente un procedimiento partiendo del intermedio desconocido (II) que permite rendimientos mayores. Por tanto, un segundo objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto (I), tal y como se ha definido anteriormente, que comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



25 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en el que la línea de puntos y R^a tiene el mismo significado que en la fórmula (I), y X representa un átomo de halógeno, un grupo acilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-4} , sulfonato de fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} tal como tosilato, o un sulfonato de alquilo C_{1-4} tal como mesilato, o un grupo de fórmula $\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^c$, en la que R^c es un grupo alquilo C_{1-7} ;

con una base que tiene un pK_a superior a 16, preferiblemente comprendido entre 16 y 30;

30 b) opcionalmente, cuando R^a no es un átomo de hidrógeno, tratar el compuesto obtenido en la etapa a) (el derivado de metileno resultante de la eliminación de HX) con una sal de flúor o una base adecuada para obtener un compuesto (I) en el que R^a es un átomo de hidrógeno.

35 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de dicho aspecto de la invención, dicha base de la etapa a) es un alcóxido C_{1-6} alcalino, tal como metóxido, etóxido, iso-propóxido o terc-butóxido de potasio o de sodio; una amida C_{2-8} alcalina, tal como LDA (diisopropil amida de litio); o una diamina o amidina policíclica C_{9-12} , tal como DBU. En particular, dicha base es un alcóxido C_{3-6} alcalino tal como terc-butóxido, iso-propóxido o amilóxido de sodio o de potasio.

La sal de flúor o las bases adecuadas necesarias para la etapa b) son bien conocidas por el experto en la materia. Sin embargo se pueden citar, como ejemplos no limitantes, los siguientes compuestos: KOH, bórax ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$), KF o K_2CO_3 /éter 18-C-6.

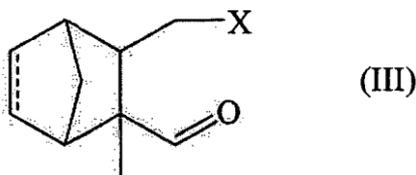
40 La transformación de (II) en (I), en cualquiera de sus realizaciones y en particular para la etapa a), se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente. Ejemplos no limitantes de tal disolvente son amidas C_{2-12} , en

particular N-alquil o N,N-dialquil C₃₋₈ amidas (por ejemplo acetamida, N,N-dimetil-acetamida, N,N-dimetil-formamida, N-acetil piperidina o N-acetilpirrolidina), sulfóxido C₂₋₆ (por ejemplo DMSO), N-alquil C₆₋₉ lactama (por ejemplo N-metil pirrolidona) y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente es DMF, DMSO, N-metil pirrolidona y mezclas de los mismos.

5 La temperatura, a la que se puede llevar a cabo la transformación de (II) en (I) de acuerdo con la invención, en cualquiera de sus realizaciones y en particular para la etapa a), está comprendida entre -10 °C y 100 °C, preferiblemente entre 0 °C y 80 °C. Por supuesto el experto en la materia también es capaz de seleccionar la temperatura preferida como una función del punto de fusión y de ebullición de los productos de partida y los productos finales y/o un disolvente eventual.

10 El compuesto de fórmula (II), es también un compuesto novedoso y un objeto adicional de la presente invención. Dicho compuesto (II) se puede obtener de acuerdo con un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

a') hacer reaccionar un compuesto de fórmula



15 en la que la línea de puntos y X tienen los mismos significados que los indicados en la fórmula (I); con un compuesto de fórmula R^a-C≡CY, en la que R^a tiene el mismo significado que en la fórmula (I), e Y representa un metal alcalino o un grupo MgZ o ZnZ en el que Z es un átomo de halógeno;

b') opcionalmente, cuando R^a no es un átomo de hidrógeno, tratar el compuesto obtenido (el derivado de metileno resultante de la eliminación de HX) con una sal de flúor o una base adecuada para obtener un compuesto (I) en el que R^a es un átomo de hidrógeno.

20 Los compuestos que responden a la fórmula (III) son compuestos conocidos y se pueden preparar de acuerdo con la literatura, véase, por ejemplo, el documento US 4197411.

La etapa b') se puede efectuar tal y como se ha descrito anteriormente para la etapa b).

25 La transformación de (III) en (II), en cualquiera de sus realizaciones y en particular para la etapa a'), se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente. Ejemplos no limitantes de tal disolvente son éteres C₄₋₈ o hidrocarburos aromáticos y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente es tolueno o THF y mezclas de los mismos.

30 La temperatura, a la que se puede llevar a cabo la transformación de (III) en (II) de acuerdo con la invención, en cualquiera de sus realizaciones y en particular para la etapa a'), está comprendida entre -20 °C y 100 °C, preferiblemente entre -10 °C y 40 °C. Por supuesto el experto en la materia también es capaz de seleccionar la temperatura preferida como una función del punto de fusión y de ebullición de los productos de partida y los productos finales y/o un disolvente eventual.

En particular, las etapas b) y b') son reacciones bien conocidas y el experto en la materia es capaz de aplicar su conocimiento estándar para llevarlas a cabo.

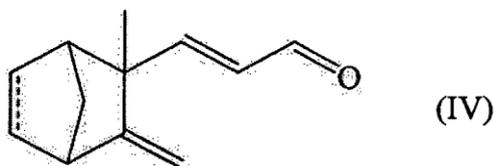
35 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de dicho aspecto de la invención, Z puede representar un átomo de Cl, Br o I.

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de dicho aspecto de la invención, Y puede representar Li, Na, MgCl, MgBr o Mgl.

Ejemplos de cómo efectuar dichos procedimientos se proporcionan en la parte de Ejemplos de la descripción.

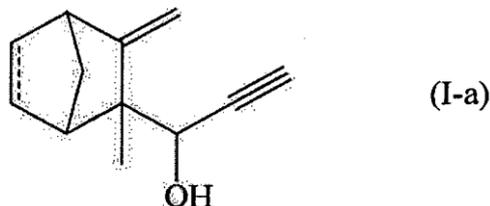
40 Como se ha mencionado anteriormente, el alcohol propargílico (I) se ha descubierto que es un precursor útil del β-santalol; en particular el compuesto (I) en el que R^a representa un átomo de hidrógeno es un precursor directo de un intermedio clave del β-santalol, y los compuestos (I) en los que R^a no representa un átomo de hidrógeno son precursores directos del compuesto (I) en el que R^a representa un átomo de hidrógeno. De hecho el propargilo (I), en el que R^a es un átomo de hidrógeno, se puede usar para la preparación de un aldehído (IV), tal y como se define más adelante, que es conocido por ser un intermedio importante en la preparación del β-santalol y derivados del mismo.

45 Consecuentemente, un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en el que la línea de puntos tiene el mismo significado que en la fórmula (I); mediante

1) hacer reaccionar un compuesto (I-a)



5

en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, en el que la línea de puntos tiene el mismo significado que en la fórmula (I);

con un complejo seleccionado entre:

10

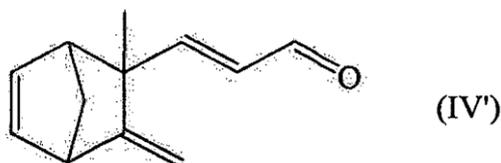
- un derivado de vanadilo de fórmula $[V_2O_6SiPh_2]_n$ o $(Ph_3SiO)_3VO$ en el que Ph representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo, y n indica que el compuesto está en forma monomérica, oligomérica o polimérica;

- un complejo de Ru de fórmula $[CpRuCl(PR_3)]$, en el que Cp indica un ciclopentadienilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos alquilo C_{1-2} , y R representa grupos alquilo C_{1-5} o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo, metoxi o CF_3 ; o

15

- una mezcla de un haluro cuproso, tal como CuBr o CuCl, una sal de $Ti(OR)_4$ en la que R es tal y como se ha definido anteriormente, tal como $Ti(O^iPr)_4$ o $(Ti(O^tBu)_4)$, y un ácido carboxílico C_{1-10} , tal como ácido p-toluico

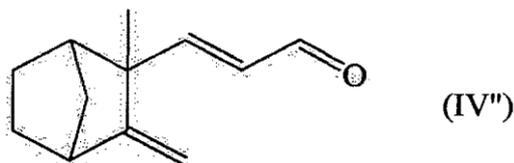
2) la hidrogenación opcional del compuesto de fórmula



20

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

(obtenido en la etapa 1 si la línea de puntos del compuesto (I-a) representa un doble enlace) en un compuesto de fórmula



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

25

La etapa 1) es una transposición Meyer-Schuster y es una reacción general bien conocida en el estado de la técnica. De acuerdo con una realización particular, dicho complejo de la etapa 1) es:

- un derivado de vanadilo de fórmula $[V_2O_6SiPh_2]_n$ o $(Ph_3SiO)_3VO$ en el que Ph representa un grupo fenilo, y n indica que el compuesto está en forma polimérica (véanse L. A. Kheifits y col., *Tetrahedron Letters* 1976, 17, 2981; H. Pauling y col. *Helv. Chim. Acta* 1976, 59, 1233; K. Takai y col., *Tetrahedron Letters* 1985, 26, 5585);

- un complejo de Ru de fórmula $[\text{CpRuCl}(\text{PMe}_3)]$, en el que Cp indica un ciclopentadienilo (véase T. Suzuki, M. Tokunaga, Y. Wakatsuki, *Tetrahedron Letters* 2002, 43, 7531); o
- una mezcla de un CuCl, $(\text{Ti}(\text{O}^i\text{Bu})_4)$, y ácido p-toluico (véase R. K. Boeckman Jr y col., *Helv. Chim. Acta* 2002, 85, 4532).

5 La transformación de (I-a) en (IV), en cualquiera de sus realizaciones y en particular para la etapa 1), se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente. Ejemplos no limitantes de tal disolvente son agua y mezclas de alcoholes C_{3-6} o hidrocarburos aromáticos. Más preferiblemente, el disolvente es una mezcla de agua y $^i\text{PrOH}$ o tolueno o xileno.

10 La temperatura, a la que la transformación de (I-a) en (IV) de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo, en cualquiera de sus realizaciones y en particular para la etapa 1), está comprendida entre aproximadamente $80\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $160\text{ }^\circ\text{C}$, preferiblemente entre aproximadamente $100\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $150\text{ }^\circ\text{C}$. Por supuesto el experto en la materia también es capaz de seleccionar la temperatura preferida como una función del punto de fusión y de ebullición de los productos de partida y los productos finales y/o un disolvente eventual.

15 Dicho complejo en la etapa 1) se puede añadir al medio de reacción en un amplio rango de concentraciones. Como ejemplos no limitantes, se pueden citar concentraciones de la sal que varían de 0,01 a 0,20 equivalentes molares, respecto a la cantidad molar del compuesto de partida (I-a) alcohol (I). Preferiblemente, la concentración del complejo estará comprendida entre 0,03 y 0,10 equivalentes molares. No hace falta decir que la concentración óptima del complejo dependerá de la naturaleza de éste y del tiempo de reacción deseado.

20 La etapa 2 se puede efectuar usando condiciones de hidrogenación estándar, que son bien conocidas por el experto en la materia. En particular se puede usar un catalizador de hidrogenación tal como $\text{Ni}(\text{P}_2)$ (NaBH_4 , $\text{Ni}(\text{OAc})_2$, H_2 , EtOH, W. Oppolzer, C. Chapuis, *Tetrahedron Letters* 1983, 24, 4665) o Lindlar, (C. Fehr, I. Magpantay, J. Arpagaus, X. Marquet, M. Vuagnoux, *Angew. Chem. Intl. Ed.* 2009, 48, 7221).

25 La transformación de (IV') en (IV''), en cualquiera de sus realizaciones y en particular para la etapa 2), se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente. Ejemplos no limitantes de tal disolvente son mezclas de un alcohol alquílico C_{1-4} , tal como EtOH, y H_2O .

30 La temperatura, a la que la transformación de (IV') en (IV'') se puede efectuar, en cualquiera de sus realizaciones y en particular para la etapa 2), está comprendida entre aproximadamente $0\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $50\text{ }^\circ\text{C}$, preferiblemente entre aproximadamente $0\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $20\text{ }^\circ\text{C}$. Por supuesto el experto en la materia también es capaz de seleccionar la temperatura preferida como una función del punto de fusión y de ebullición de los productos de partida y los productos finales y/o un disolvente eventual.

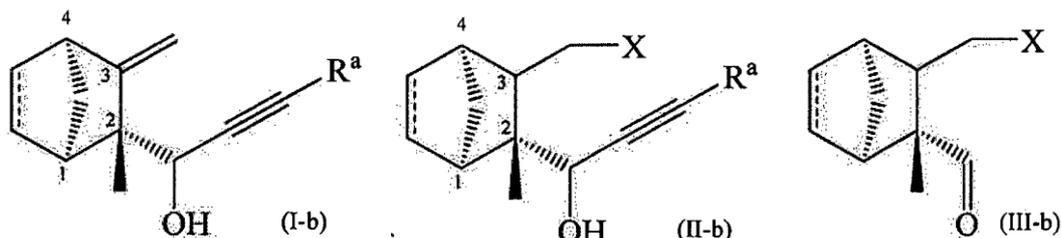
35 La presión de H_2 , a la que la transformación de (IV') en (IV'') se puede efectuar, en cualquiera de sus realizaciones y en particular para la etapa 2), está comprendida entre aproximadamente 0,1 MPa (1 bar) y aproximadamente 1 MPa (10 bar), preferiblemente entre aproximadamente 0,1 MPa (1 bar) y aproximadamente 0,5 MPa (5 bar). Por supuesto el experto en la materia también es capaz de seleccionar la temperatura preferida como una función del punto de fusión y de ebullición de los productos de partida y los productos finales y/o un disolvente eventual.

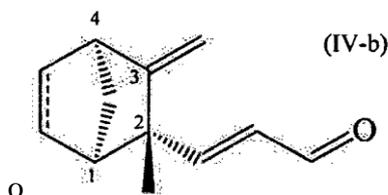
Ejemplos de cómo efectuar dichos procedimientos se proporcionan en la parte de Ejemplos de la descripción.

40 De acuerdo con cualquier realización de la invención, e independientemente de los aspectos específicos, los compuestos (I), (I-a), (II), (III) o (IV) pueden estar en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos. Mediante el término "estereoisómero" se designa cualquier diastereómero, enantiómero, racemato o isómero carbono-carbono de configuración E o Z.

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de la invención anteriores, dichos compuestos (I), (I-a), (II), (III) o (IV) están cada uno en forma de una mezcla de estereoisómeros que comprende más del 50 % (p/p) de:

- el diaestereoisómero (1RS,4SR) o el (1RS,2SR,4SR), cuando la línea de puntos representa un enlace sencillo; o
- el diaestereoisómero (1RS,4SR) o el (1RS,2RS,4SR), cuando la línea de puntos representa un doble enlace; es decir, un compuesto que tiene las configuraciones relativas tal y como se muestran en las fórmulas



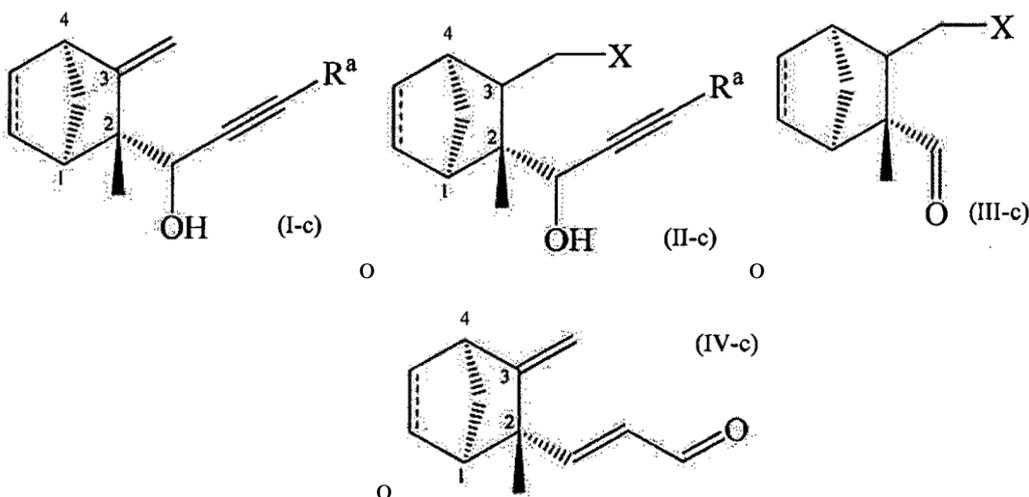


y en una realización adicional dichos compuestos consisten esencialmente en el compuesto (I), (I-a), (II), (III) o (IV) cada uno en forma de una mezcla de estereoisómeros que comprende más del 70 %, o del 80 % o del 90 %, (p/p) del diaestereoisómero (1RS,4SR), o del (1RS,2SR,4SR), o del (1RS,2RS,4SR).

5 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de la invención anteriores, dichos compuestos están cada uno en forma de una mezcla de estereoisómeros que comprende más del 50 % (p/p) de:

- el enantiómero (1S,4R) o (1S,2R,4R), cuando la línea de puntos representa un enlace sencillo; o
- el enantiómero (1R, 4S) o (1R,2R,4S), cuando la línea de puntos representa un doble enlace;

es decir, un compuesto que tiene la configuración absoluta tal y como se muestra en las fórmulas



10

y en una realización adicional dichos compuestos consisten esencialmente en el compuesto (I), (I-a), (II), (III) o (IV) cada uno en forma de una mezcla de estereoisómeros que comprende más del 70 %, o del 80 % o del 90 %, (p/p) del estereoisómero especificado anteriormente.

15 Como ejemplos típicos de los compuestos (I), se pueden citar el 1-((1RS,2SR,4SR)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-2-in-1-ol, el 1-((1S,2R,4R)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-2-in-1-ol, el (1RS,2RS,4SR)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)prop-2-in-1-ol o el (1R,2R,4S)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)prop-2-in-1-ol

20 Como ejemplos típicos de los compuestos (II), se pueden citar el (1RS,2SR,3SR,4SR)-3-(clorometil)-2-metilbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-2-in-1-ol, el (1S,2R,3R,4R)-3-(clorometil)-2-metilbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-2-in-1-ol, el (1RS,2SR,3SR,4SR)-3-(bromometil)-2-metilbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-2-in-1-ol, el (1S,2R,3R,4R)-3-(bromometil)-2-metilbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-2-in-1-ol, el (1RS,2RS,3RS,4SR)-3-(clorometil)-2-metilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)prop-2-in-1-ol, el (1R,2R,3R,4S)-3-(clorometil)-2-metilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)prop-2-in-1-ol, el (1RS,2RS,3RS,4SR)-3-(bromometil)-2-metilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)prop-2-in-1-ol o el (1R,2R,3R,4S)-3-(bromometil)-2-metilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)prop-2-in-1-ol.

25 Como ejemplos típicos de los compuestos (III), se pueden citar el (1RS,2SR,3SR,4SR)-3-cloro metil-2-metilbicyclo[2.2.1]heptano-2-carbaldehído, el (1S,2R,3R,4R)-3-cloro metil-2-metilbicyclo[2.2.1]heptano-2-carbaldehído, el (1RS,2SR,3SR,4SR)-3-bromo metil-2-metilbicyclo[2.2.1]heptano-2-carbaldehído, el (1S,2R,3R,4R)-3-bromo metil-2-metilbicyclo[2.2.1]heptano-2-carbaldehído, el (1RS,2RS,3RS,4SR)-3-(clorometil)-2-metilbicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbaldehído, el (1R,2R,3R,4S)-3-(clorometil)-2-metilbicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbaldehído, el (1RS,2RS,3RS,4SR)-3-(bromometil)-2-metilbicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbaldehído o el (1R,2R,3R,4S)-3-(bromometil)-2-metilbicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbaldehído.

30 Como ejemplos típicos de los compuestos (IV), se pueden citar el (E o Z)-3-((1S,2SR,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)acrilaldehído, el (E o Z)-3-((1S,2S,4R)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-

il)acrilaldehído, el (E o Z)-3-((1RS,2SR,4SR)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)acrilaldehído o el (E o Z)-3-((1R,2S,4S)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)acrilaldehído.

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de la invención anteriores, X puede representar un átomo de halógeno, tal como un átomo de Cl o Br o un grupo sulfonato tal y como se ha definido anteriormente. En particular dicho X puede representar un átomo de Cl o Br.

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de la invención anteriores, R^a puede representar un átomo de hidrógeno o un Si(R^b)₃, representando cada R^b un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo fenilo. En particular, dicho R^a representa un átomo de hidrógeno.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la invención son intermedios útiles para la preparación de importantes ingredientes de perfumería tales como el β-santalol.

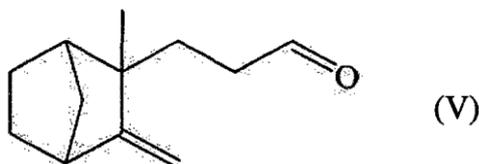
Ejemplos no limitantes de cómo efectuar la preparación del β-santalol o un derivado del mismo, a partir de los compuestos de fórmula (I) se proporcionan en la parte de Ejemplos de la descripción. No obstante, los presentes inventores pueden resumir tal enfoque tal como sigue:

- i) preparar un compuesto (I), por ejemplo a partir del compuesto (II) tal y como se ha descrito anteriormente;
- ii) convertir el compuesto (I) en el compuesto (IV') o (IV''), por ejemplo tal y como se ha descrito anteriormente;
- iii) convertir el compuesto (IV'') en el β-santalol.

Las etapas i) y ii) se han descrito anteriormente. La etapa iii) se puede efectuar tal y como se describe en la literatura, por ejemplo en el documento US 4197411, en Hoffmann et al, en *J.Lieb. Ann. Chem*, 1979, 743, o en el documento WO 2009/141781. Ejemplos prácticos de la etapa iii) se proporcionan en los Ejemplos del presente documento más adelante.

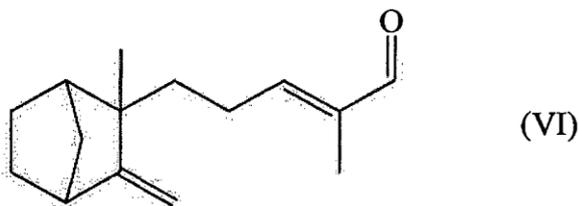
Sin embargo, como ejemplo no limitante, una de las maneras más directas de transformar el aldehído (IV'') en β-santalol comprende las siguientes reacciones:

A. reducir (hidrogenar) el aldehído (IV') o (IV'') en un aldehído fórmula (V)



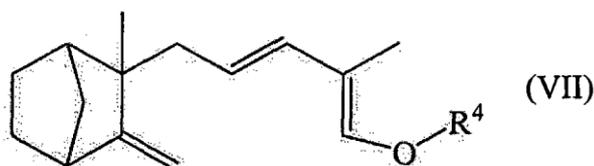
en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos;

B. acoplar dicho aldehído (V) con un aldehído MeCH₂CHO (Adición aldólica) para obtener un aldehído (VI)



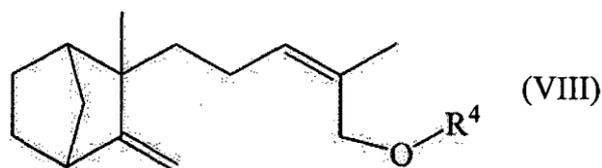
en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos;

C. convertir dicho compuesto (VI) en el correspondiente derivado dienol (VII)



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en el que R⁴ representa un grupo acilo C₁₋₃ o un grupo sililo C₃₋₈;

D. reducir el enolato (VII) a un compuesto (VIII)



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en el que R^4 tiene el mismo significado que en la fórmula (VI), y convertir el compuesto (VIII) en β -santalol.

5 De acuerdo con una realización particular de la invención, dichos compuestos (V) a (VIII) poseen una configuración que se corresponde con la descrita anteriormente para los compuestos (I) o (II).

Las etapas A) to D) se pueden efectuar de acuerdo con procedimientos estándar bien conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, la hidrogenación de la etapa A) se puede efectuar con Ni Raney como catalizador.

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

la etapa A) o B) de acuerdo con el documento EP 10213;

10 la etapa C) de acuerdo con Simmons y col. en *Helv.Chim.Acta*, 1988, 71, 1000, o el documento WO 2005/037243; y

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

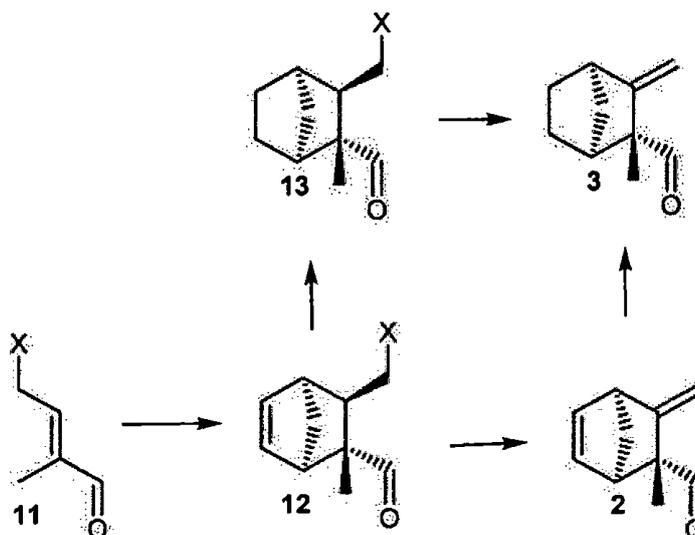
Ejemplos

15 La invención, en todas sus realizaciones, se describirá ahora con más detalle mediante los siguientes Ejemplos, en los que las abreviaturas tienen el significado habitual en el estado de la técnica, la temperaturas se indican en grados centígrados ($^{\circ}\text{C}$); los datos espectrales de RMN fueron registrados en CDCl_3 con una máquina de 400 MHz o 125 MHz para ^1H o ^{13}C respectivamente, los desplazamientos químicos δ se indican en ppm con respecto al TMS como estándar, las constantes de acoplamiento J se expresan en Hz.

20 Compuestos de partida (III): (1RS,2RS,3RS,4SR)-3-(clorometil)-2-metilbicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbaldehído (X = Cl) **12a** y (1RS,2RS,3RS,4SR)-3-(acetatometil)-2-metilbicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbaldehído (X = OAc) **12c** así como (1RS,2SR,3SR,4SR)-3-cloro metil-2-metilbicyclo[2.2.1]heptano-2-carbaldehído (X = Cl) **13a** y acetato de ((1RS,2SR,3SR,4SR)-2-formil-2-metilbicyclo[2.2.1]heptan-3-il)metilo (X = OAc) **13c**. Se obtuvieron de acuerdo con la literatura (véanse el documento US 4197411 y M. Baumann, W. Hoffmann, *Liebigs Ann. Chem.* 1979, 743.).

25 Otros compuestos de fórmula (III) se obtuvieron tal como sigue (véase el Esquema 1):

Esquema 1



en el que la letra que sigue al número (véase más abajo) tiene el significado: a: X= Cl; b: X= Br; c: X= OAc; d: X= OH; e: X= OTs; f: X= OMs;

- 5 (1RS,2RS,3RS,4SR)-3-(Bromometil)-2-metilbiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbaldehído **12b** (X = Br). En un matraz de fondo redondo y 4 bocas de 250 ml equipado con un agitador mecánico, un termómetro digital y un refrigerante de agua en atmósfera de argón, se añadieron CH₂Cl₂ (50 ml), el BF₃O·Et₂O (0,478 ml, 1,94 mmol). A continuación una solución de ciclopentadieno (3,59 g, 54,3 mmol) y el bromo aldehído **11b** (7,9 g, 38,8 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió gota a gota en 45 min a -20°. La solución se agitó a -20° durante 30 minutos. Tras el consumo total del material de partida, la solución marrón se vertió sobre hielo (300 g) y se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se lavó con una solución al 10 % de NaHCO₃, después con salmuera, y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar 9,2 g de un aceite viscoso marrón. Una destilación de balón a balón dio el compuesto **12b** como una mezcla *endo/exo* 5:95 con un rendimiento del 70 %.
- 10 ¹H-RMN: 9,61 (s, 1H), 6,38-6,29 (m, 2H); 3,18 (dd, J = 6, 9, 1H); 3,15 (s ancho, 1H); 2,99 (m, 2H); 2,95 (s ancho, 1H); 1,42 (tc, J = 2, 9, 2H); 0,95 (s, 3H).
- ¹³C-RMN: 203,8 (d); 136,9 (d); 136,2 (d); 57,5 (s); 50,7 (d); 47,2 (d); 46,0 (t); 45,4 (d); 34,2 (t); 14,8 (c).
- 15 ((1RS,2SR,3SR,4SR)-3-bromo metil-2-metilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carbaldehído **13b** (X = Br). Una suspensión de Pd 10 %/C (300 mg) en AcOEt (250 ml) y **12b** (6,6 g, 14,12 mmol) se hidrogenó durante 15,5 horas (535 ml de H₂ consumido). La suspensión se filtró sobre Celite, se secó y se concentró para obtener 6,4 g de un aceite amarillo. Una destilación de balón a balón 90°/9 Pa (0,09 mbar) dio el compuesto **13b** con un rendimiento del 95 %.
- ¹H-RMN: 9,43 (s, 1H); 3,38 (d, J = 2,5, 1 H); 3,36 (s, 1 H); 2,73 (ddt, J = 2, 4, 9, 1 H); 2,51 (s ancho, 1H); 2,35 (d ancho, J = 2, 1H); 1,66-1,60 (m, 1H); 1,51-1,24 (m, 5H); 1,05 (s, 3H).
- ¹³C-RMN: 203,4 (d); 53,7 (s); 44,2 (d); 43,7 (d); 41,2 (d); 36,5 (t); 31,8 (t); 23,0 (t); 21,0 (t); 12,5 (c).
- 20 (1RS,2SR,3SR,4SR)-3-(hidroximetil)-2-metilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carbaldehído **13d** (X = OH). Un matraz de fondo redondo y 3 bocas de 50 ml equipado con un agitador magnético, un refrigerante de agua, en atmósfera de N₂ se cargó con KOH (628 mg, 9,51 mmol) y H₂O (1,714 ml, 95 mmol), MeOH (15 ml) y el acetato **13c** (500 mg, 2,38 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta la conversión completa (15 minutos), después la reacción se enfrió y se vertió sobre una solución de H₂SO₄ al 10 % enfriada con hielo y se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄, a continuación se filtró y se concentró hasta 338 mg de un aceite crudo amarillo. Una destilación de balón a balón (130°/ 200 Pa (2 mbar) dio el compuesto **13d** puro con un rendimiento del 98 %.
- 25 ¹H-RMN: 9,44 (s, 1H); 3,68-3,59 (m, 2H); 2,38 (s ancho, 1H); 2,29 (s ancho, 1H); 1,82 (s ancho, 1 OH); 1,66-1,60 (m, 1H); 1,50-1,25 (m, 6H); 1,05 (s, 3H).
- 30 ¹³C-RMN: 204,8 (d); 60,6 (t); 52,9 (s); 43,9 (d); 43,7 (d); 39,4 (d); 37,2 (t); 23,1 (t); 21,7 (t); 12,5 (c).
- 35 (1RS,2SR,3SR,4SR)-3-(metiltoluenosulfonato)-2-metilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carbaldehído **13e** (X = OTs). Un matraz de fondo redondo y 3 bocas de 50 ml equipado con un agitador magnético, un refrigerante de agua, en atmósfera de N₂ se cargó con el alcohol **13d** (400 mg, 2,38 mmol) y piridina (15 ml). La solución se enfrió a continuación hasta 0° y se añadió en porciones pTsCl (453 mg, 2,38 mmol). La reacción se agitó a 20° durante la noche hasta la conversión completa. La mezcla de reacción se vertió después sobre una solución de H₂SO₄ al 10 % enfriada con hielo y se extrajo con Et₂O, la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, a continuación se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar 910 mg de un producto crudo. La purificación en un cartucho de SiO₂ de 25 g con ciclohexano/AcOEt 85:15 dio el tosilato **13e** puro con un rendimiento del 53 %.
- 40 ¹H-RMN: 9,37 (s, 1H); 7,80 (d, J = 16, 2H); 7,37 (d, J = 16, 2H); 4,10-3,97 (m, 2H); 2,59 (dt, J = 4, 10, 1H); 2,49 (s, 3H); 2,35 (s ancho, 1H); 2,26 (d ancho, J = 3, 1H); 1,63-1,52 (m, 1H); 1,42 (s, 3H); 1,34-1,24 (m, 2H); 0,99 (s, 3H).
- ¹³C-RMN: 203,0 (d); 144,8 (s); 133,0 (s); 129,9 (2d); 127,9 (2d); 68,6 (t); 52,8 (s); 43,6 (d); 39,7 (d); 39,5 (d); 36,8 (t); 22,8 (t); 21,7 (c); 21,6 (t); 12,6 (c).
- 45 (1RS,2SR,3SR,4SR)-3-(metilmetilsulfonato)-2-metilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carbaldehído **13f** (X = OMs). Un matraz de fondo redondo y 3 bocas de 50 ml equipado con un agitador magnético, un refrigerante de agua, en atmósfera de N₂ se cargó con el alcohol **13d** (500 mg, 2,97 mmol), CH₂Cl₂ (15 ml), y Et₃N (451 mg, 4,46 mmol), la solución se enfrió a continuación hasta 0° y se añadió gota a gota MeSO₂Cl (392 mg, 3,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0° durante 30 minutos - conversión completa - y a continuación se vertió sobre una solución de HCl al 5 % enfriada con hielo, y se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se lavó con H₂O, NaHCO₃ saturado, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, a continuación se filtró y se concentró para dar 740 mg de un producto crudo. La purificación en un cartucho de SiO₂ de 25 g con ciclohexano/AcOEt 85/15 dio el mesilato **13f** con un rendimiento del 40 %.
- 50 ¹H-RMN: 9,42 (s, 1H); 4,30-4,16 (m, 2H); 3,00 (s, 3H); 2,71 (dt, J = 3, 10, 1H); 2,42 (s ancho, 1H); 2,30 (d ancho, J = 3, 1H); 1,68-1,64 (m, 1H); 1,53-1,25 (m, 5H); 1,07 (s, 3H).
- ¹³C-RMN: 203,0 (d); 68,0 (t); 53,0 (s); 43,7 (d); 39,7 (d); 39,6 (d); 37,6 (c); 36,9 (t); 22,8 (t); 21,8 (t); 12,7 (c).

(1RS,2RS,4SR)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbaldehído **2**. Obtenido con un rendimiento del 60 % a partir del compuesto **12b** de acuerdo con el procedimiento de eliminación de DBU usado para el **3**.

$^1\text{H-RMN}$: 9,67 (s, 1H); 6,28 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 5,17 (s, 1H); 4,77 (s, 1H); 3,28 (s, 1H); 3,04 (s, 1H); 1,73 (m, 1H); 1,66 (m, 1H); 1,10 (s, 3H).

5 $^{13}\text{C-RMN}$: 203,1 (d); 152,9 (s); 137,7 (d); 135,4 (d); 106,8 (t); 58,3 (s); 51,5 (d); 48,7 (d); 47,9 (t); 21,0 (c).

(1RS,2SR,4SR)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptano-2-carbaldehído **3**. Una solución 1 M de NaBH_4 (0,36 ml, 0,36 mmol) en EtOH se añadió a una suspensión de $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ (89 mg, 0,36 mmol) en EtOH (1,3 ml) en atmósfera de N_2 . Al cabo de 30 min, se añadió una solución de **2** (424 mg, 2,86 mmol) en EtOH/ H_2O 9:1 (1 ml). La mezcla se agitó a 20° en 1 atm de H_2 , hasta la absorción de 1,0 equivalente molar de H_2 . La filtración y después la concentración de la mezcla de reacción dio el compuesto **3** puro con un rendimiento del 95 %. También se obtuvo con un rendimiento del 53 % a partir de **13b** (X = Br) o **13e** (X = OTs), o un rendimiento del 73 % a partir de **13f** (X = OMs) de acuerdo con el siguiente procedimiento de eliminación de DBU: A un matraz de fondo redondo y 3 bocas de 100 ml equipado con un agitador magnético, un termómetro y un refrigerante de agua en atmósfera de Ar, se añadieron **13** (bromuro, o tosilato o mesilato 1,613 mmol), DMF (10 ml). NaI (242 mg, 1,613 mmol) y DBU (614 mg, 4,03 mmol). La mezcla se agitó a 80° durante 50 h. La reacción se enfrió hasta 20° y se vertió sobre HCl al 2 % en agua, a continuación se extrajo con Et_2O ; tras el lavado con salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para obtener un aceite. Una purificación en un cartucho de SiO_2 de 12 g con ciclohexano/AcOEt 95:5 dio el compuesto **3**.

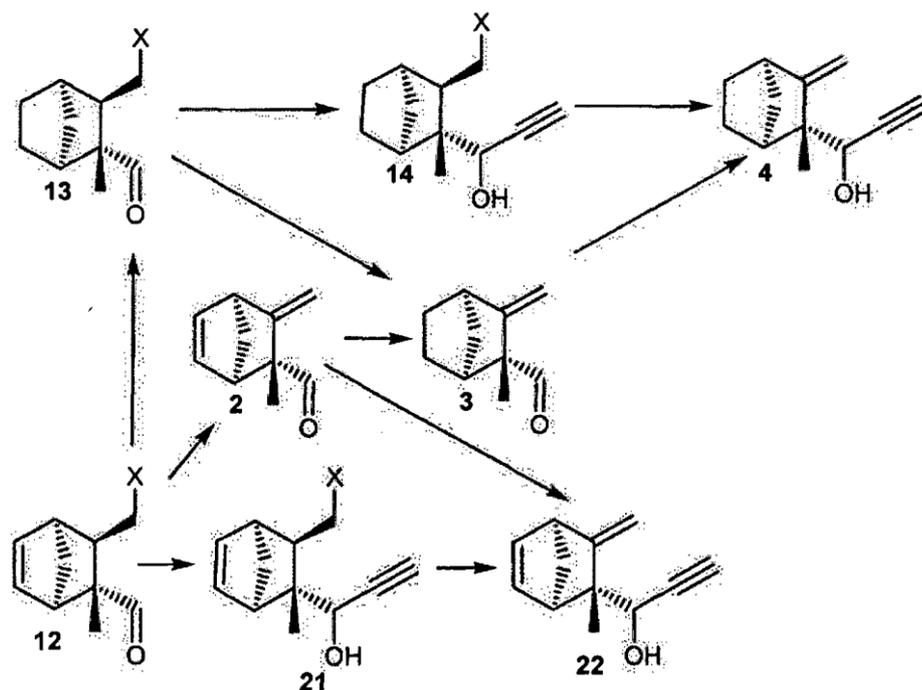
$^1\text{H-RMN}$: 9,40 (s, 1 H); 5,05 (s, 1H); 4,66 (s, 1H); 2,77 (d ancho, J = 4,7, 1 H); 2,52 (d ancho J = 3,2, 1H); 1,74 (m, 2H); 1,67 (m, 1H); 1,54 (m, 1H); 1,35 (m, 2H); 1,17 (s, 3H).

20 $^{13}\text{C-RMN}$: 201,9 (d); 156,7 (s); 104,5 (t); 57,9 (s); 45,8 (d); 42,7 (d); 37,6 (t); 29,8 (t); 22,9 (t); 18,2 (c).

Ejemplo 1

Preparación de un compuesto (I):

Esquema 2



25 Los compuestos (II) con la línea de puntos que representa un C-C:

((1RS,2SR,3SR,4SR)-3-(clorometil)-2-metilbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-2-in-1-ol **14a**. Una solución del cloraldehído **13a** (0,5 g, 2,53 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota a 0°C a una solución de bromuro de etinilmagnesio en THF (0,5 M, 10 ml, 5 mmol). Una vez completada la adición (5 min), la solución se vertió sobre NH_4Cl saturado, se lavó con salmuera, se secó, y se evaporó a vacío a $< 40^\circ\text{C}$ para obtener 470 mg de un aceite. La purificación en un cartucho de SiO_2 de 12 g con ciclohexano/AcOEt 95:5 dio el compuesto **14a** con un rendimiento del 68 %.

30

¹H-RMN: 4,20 (d ancho, J = 3,3, 1 H); 3,66 (dd, J = 4,6, 10,6, 1 H); 3,54 (dd, J = 11,1, 12,4, 1 H); 2,49 (s ancho, 1H); 2,42 (d, J = 2,8, 1 H); 2,32 (s ancho, 1H); 2,05 (d ancho, J = 5,7, 1H); 1,79 (dt, J = 4,3, 12,1, 1H); 1,56 (m, 2H); 1,42 (m, 3H); 1,27 (m, 1H); 0,95 (s, 3H).

5 ¹³C-RMN: 83,4 (s); 73,3 (d); 69,1 (d); 48,8 (d); 46,3 (s); 44,1 (d); 43,4 (t); 39,4 (d); 36,0 (t); 24,5 (t); 20,2 (t); 12,0 (c).

((1RS,2SR,3SR,4SR)-3-(bromometil)-2-metilbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-2-in-1-ol **14b**. Obtenido con un rendimiento del 66 % a partir del compuesto **13b** como una mezcla 4:1 de estereoisómeros de acuerdo con el procedimiento usado para el **14a**.

10 ¹H-RMN: isómero A 4,19 (s, 1 H); 3,55 (dd, J = 4,2, 10, 1 H); 3,42 (dd, J = 9,2, 11,7, 1 H); 2,51 (s ancho, 1H); 2,42 (d, J = 2,5, 1 H); 2,39 (s ancho, 1 H); 1,99 (s ancho, 1 OH); 1,86 (dt, J = 3,3, 11,7, 1H); 1,56 (dt, J = 3,3, 11,7, 2H); 1,43-1,25 (m, 4H); 0,95 (s, 3H); isómero B 4,24 (s, 1 H); 3,51 (dd, J = 4,3, 9,3, 1 H); 3,41 (dd, J = 9,9, 11,2, 1 H); 2,52 (s ancho, 1H); 2,47, (d, J = 2,5, 1H); 2,25 (s ancho, 1H); 2,15 (dt, J = 4,3, 11,2, 1H); 2,00 (s ancho, 1 OH); 1,65-1,60 (m, 2H); 1,41-1,35 (m, 3H); 1,29-1,25 (m, 2H); 0,96 (s, 3H).

15 ¹³C-RMN: isómero A 83,3 (s); 73,2 (d); 69,1 (d); 48,8 (d); 46,9 (s); 44,3 (d); 40,2 (d); 35,9 (t); 32,6 (t); 24,4 (t); 20,0 (t); 12,0 (c). isómero B 83,2 (s); 74,3 (d); 70,3 (d); 49,6 (d); 47,1 (s); 45,7 (d); 41,0 (d); 36,5 (t); 33,4 (t); 24,5 (t); 20,0 (t); 12,0 (c).

Los compuestos (I) con la línea de puntos que representa un C-C:

20 1-(1RS,2SR,4SR)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)prop-2-in-1-ol **4**. A una solución del alcohol **14a** (21,8 mmol) en DMSO (150 ml) se le añadió en porciones t-BuOK (4,9 g, 43,7 mmol) a temperatura ambiente. Una vez completada la adición, se observó una reacción exotérmica (T = 39^o) y la temperatura de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. La solución fría se vertió a continuación sobre NH₄Cl saturado, se lavó con H₂O, salmuera, se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto **4** con un rendimiento del 78 %.

25 ¹H-RMN: 4,91 (s, 1H); 4,76 (s, 1 H); 4,29 (m, 1H); 2,73 (d ancho, J = 3,5, 1 H); 2,45 (d, J = 1,8, 1H); 2,33 (d ancho, J = 3,6, 1H); 2,23 (d, J = 4,3, 1H); 1,73 (m, 3H); 1,47 (m, 2H); 1,29 (m, 1H); 1,22 (s, 3H).

¹³C-RMN: 161,5 (s); 103,9 (t); 82,9 (s); 73,7 (d); 66,5 (d); 50,0 (s); 47,2 (d); 45,3 (d); 36,7 (t); 30,5 (t); 23,5 (t); 16,8 (c).

De modo alternativo, el compuesto **4** se obtuvo también con un rendimiento del 60 % a partir del **14b** usando la eliminación de DBU descrita para el **3**.

30 De modo alternativo, el compuesto **4** se obtuvo también con un rendimiento del 52 % a partir del **3**, usando el procedimiento de adición de etinilo descrito para el **14a**.

Los compuestos (II) con la línea de puntos que representa un C=C:

35 ((1RS,2RS,3RS,4SR)-3-(clorometil)-2-metilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)prop-2-in-1-ol **21a**. Obtenido con un rendimiento del 79 % a partir del compuesto **12a**, de acuerdo con el procedimiento de adición de etinilo anterior usado para el **14a**.

¹H-RMN: 6,29 (dd, J = 4, 7,8, 1H); 6,24 (dd, J = 4, 7,8, 1H); 4,34 (d, J = 3,5, 1H); 3,53 (dd, J = 4, 7,8, 1 H); 3,12 (s ancho, 1 H); 3,03 (dd, J = 7,8, 8,4, 1 H); 2,90 (s ancho, 1H); 2,51 (d, J = 1,8, 1H); 2,14 (s ancho, 1OH); 2,07 (dt, J = 4, 7,8, 1H); 1,59 (d, J = 8,4, 1 H); 1,49 (d, J = 8,4, 1 H); 0,89 (s, 3H).

40 ¹³C-RMN: 138,9 (d); 134,7 (d); 83,7 (s); 74,0 (d); 69,5 (d); 50,4 (s); 49,4 (d); 49,0 (d); 46,9 (t); 45,5 (d); 45,2 (t); 13,3 (c).

((1RS,2RS,3RS,4SR)-3-(bromometil)-2-metilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)prop-2-in-1-ol **21b**. Obtenido con un rendimiento del 91 % a partir del compuesto **12b** de acuerdo con el procedimiento de adición de etinilo usado para el **14a**.

45 ¹H-RMN: 6,31-6,24 (m, 2H); 4,33 (dd, J = 2,2, 6,0, 1H); 3,45 (dd, J = 4,6, 10,3, 1H); 3,15 (s ancho, 1H); 2,97 (s ancho, 1H); 2,92 (dd, J = 8,5, 12,4, 1H); 2,52 (d, J = 2,5, 1 H); 2,15 (dt, J = 5,2, 10,3, 1H); 2,08 (d, J = 6,6, 1 H); 1,60 (d, J = 6,6, 1H); 1,47 (d, J = 6,6, 1H); 0,89 (s, 3H).

¹³C-RMN: 139,0 (d); 134,6 (d); 83,7 (s); 74,1 (d); 69,5 (d); 51,4 (s); 49,7 (d); 49,1 (d); 46,3 (d); 45,1 (t); 36,2 (t); 13,3 (c).

Los compuestos (I) con la línea de puntos que representa un C=C:

5 ((1R,2R,4S)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)prop-2-in-1-ol **22**. Adición / eliminación en un solo recipiente: Una solución del cloraldehído **12a** (7,9 g, 27,8 mmol) en THF (50 ml) se añadió gota a gota a 0 °C durante 30 minutos a una solución de bromuro de etinilmagnesio en THF (0,5 M, 86,8 ml, 43,4 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla se dejó calentar hasta 20 °C durante un periodo de 2,5 horas. La solución se enfrió de nuevo hasta 0 °C, y se añadió gota a gota DMSO (250 ml) (manteniendo la temperatura a 5 °C) seguido de una adición de tBuOK (11,24 g, 100,2 mmol). La temperatura de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, y se agitó a 20 °C durante 3 horas (suspensión parda). La suspensión se vertió sobre NH₄Cl saturado, se lavó con H₂O, salmuera, y se efectuó la extracción con Et₂O, que se secó a continuación sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener 8,6 g de un aceite. La purificación a través de un cartucho de SiO₂ de 100 g con ciclohexano/AcOEt 95:5 dio el compuesto **22** con un rendimiento del 67 %.

15 Eliminación simple: A una solución de **21a** (4,6 g, 21,8 mmol) en DMSO (150 ml) se añadió en porciones t-BuOK (4,9 g, 43,7 mmol) a temperatura ambiente. Una vez completada la adición, se observó una reacción exotérmica (T = 39,2°) y la temperatura de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. La solución fría se vertió a continuación sobre NH₄Cl saturado, se lavó con H₂O, salmuera, se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto **22** con un rendimiento del 84 %.

20 ¹H-RMN: 6,19 (t, J = 1,8, 2H); 5,08 (s, 1H); 5,00 (s, 1H); 4,43 (s ancho, 1H); 3,21 (s ancho, 1H); 3,08 (s ancho, 1 H); 2,56 (d, J = 2,1, 1 H); 2,06 (s ancho, 1H); 1,88 (d ancho, J = 8,8, 1 H); 1,54 (d ancho, J = 8,8, 1H); 1,13 (s, 3H).

¹³C-RMN: 155,2 (s); 136,8 (d); 136,8 (d); 106,3 (t); 83,8 (s); 74,8 (d); 68,8 (d); 52,5 (d); 49,8 (s); 48,4 (d); 47,1 (t); 21,2 (c).

De modo alternativo, el compuesto **22** se obtuvo también con un rendimiento del 57 % a partir del **2** mediante la adición de bromuro de etinilmagnesio, de acuerdo con el procedimiento usado para el **14a**.

De modo alternativo, el compuesto **22** se obtuvo también con un rendimiento del 77 % a partir del **21b** de acuerdo con la eliminación de DBU usada para el **3**.

Resumiendo, el compuesto **4** se puede obtener con los siguientes rendimientos a partir del compuesto **13**:

Ruta: **13** → **14** → **4**: 53 % (X = Cl) o 40 % (X = Br) (de acuerdo con la invención)

Ruta: **13** → **3** → **4**: 27 % (X = Br)

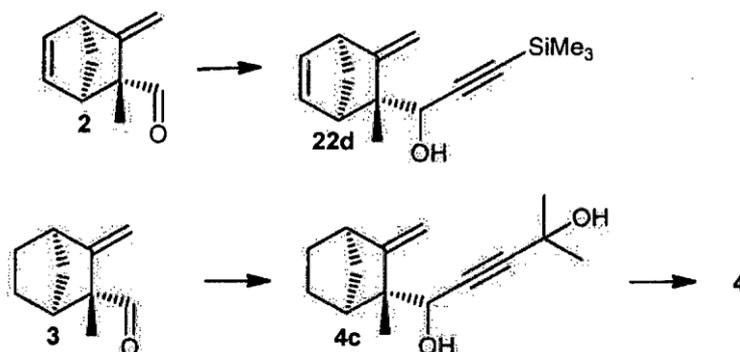
Resumiendo, el compuesto **22** se puede obtener con los siguientes rendimientos a partir del compuesto **12**:

30 Ruta: **12** → **21** → **22**: 66 % (X = Cl) o 70 % (X = Br) (de acuerdo con la invención)

Ruta: **12** → **2** → **22**: 34 % (X = Br)

Otros compuestos:

Esquema 2a



35 Procedimiento general para la adición del mono-protegido: Una solución de nBuLi (1,6 M/hexano, 1,3 equivalentes molares para etiniltrimetil silano (-78 °C), o 2,5 equivalentes molares para 2-metil-but-3-in-2-ol (-78 °C)) se añadió gota a gota a baja temperatura a una solución al 10 % en THF del acetileno monoprottegido (1,0 equivalente molar). Después de 20 minutos a baja temperatura, se añadió gota a gota una solución al 10 % en THF de los aldehídos correspondientes **2** o **3** (1,0 equivalente molar) y después de 20 minutos la temperatura se equilibró hasta 20 °C durante 1,5 horas. Tras la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl, la mezcla de reacción se extrajo con

Et₂O, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó mediante CC/SiO₂ (ciclohexano/AcOEt 95:5) para dar una mezcla de diaestereoisómeros para análisis. 1-(1RS,2RS,4SR)1-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol (22d) Obtenido con un rendimiento del 53 % a partir del compuesto **2** como una mezcla 3:1 de diaestereoisómeros en el centro carbinólico.

5 ¹H-RMN: 0,21 (s, 9H); 1,11 (s, 3H); 1,54 (d, J = 10, 1 H); 1,81 (d, J = 10, 1H); 2,02 (d, J = 7, 1OH); 2,88 (s ancho, 1 H); 3,21 (s ancho, 1H); 4,40 (d, J = 7, 1 H); 4,87 (s, 1H); 5,03 (s, 1H); 6,16-6,24 (m, 2H).

¹³C-RMN: 156,7 (s); 136,6 (2d); 106,0 (t); 105,2 (s); 90,8 (s); 69,0 (d); 52,5 (d); 50,7 (d); 50,6 (s); 47,1 (t); 19,7 (c); -0,2 (3c).

10 4-metil-1((1RS,2SR,4SR)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-il)pent-2-ino-1,4-diol (4c) obtenido con un rendimiento del 47 % a partir del compuesto **3** como una mezcla 80:20 de estereoisómeros en el centro carbinólico.

¹H-RMN: 1,19 (s, 3H); 1,19-1,31 (m, 2H); 1,41-1,50 (m, 1H); 1,54 (s, 6H); 1,67-1,78 (m, 3H); 2,27 (d ancho, J = 4, 1H); 2,33 (s ancho, 1OH); 2,37 (s ancho, 1OH); 2,72 (d ancho, J = 4, 1H); 4,29 (s, 1H); 4,75 (s, 1H); 4,91 (s, 1H).

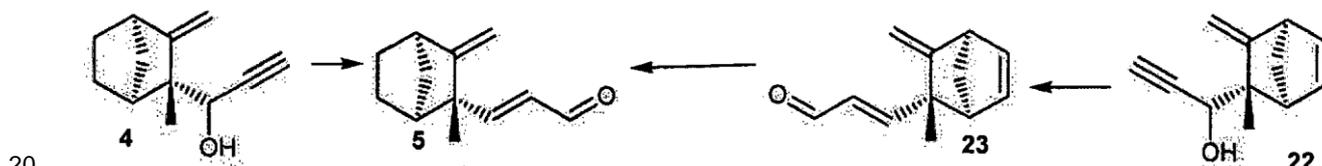
¹³C-RMN: 161,7 (s); 103,9 (t); 90,5 (s); 81,0 (s); 66,5 (d); 65,2 (s); 50,2 (s); 47,2 (d); 45,4 (d); 36,7 (t); 31,4 (2c); 30,5 (t); 23,5 (t); 16,9 (c).

15 El compuesto **4** se obtuvo con un rendimiento del 56 % mediante desprotección de los compuestos anteriores de acuerdo con *J. Org. Chem*, 2010, 22, 4306.

Ejemplo 2

Preparación de un compuesto (IV)

Esquema 3



Los compuestos (IV) con la línea de puntos que representa un C-C:

25 (E)-3-(1SR,2SR,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)acrilaldehído 5. Una mezcla del alcohol **4** (100 mg, 0,521 mmol), ácido p-toluico (12,05 mg, 0,089 mmol), CuCl (1,03 mg, 10,4 μmol), y Ti(OⁿBu)₄ (2,3 mg, 6,77 μmol), xileno (5 ml), se calentó hasta 150 °C durante 1 hora. La mezcla fría se vertió sobre H₂O, se lavó con salmuera, se extrajo con éter y los disolventes se evaporaron, obteniendo 100 mg de un aceite amarillo. La purificación en un cartucho de SiO₂ de 12 g con ciclohexano/AcOEt 98:2 dio el compuesto **5** con un rendimiento del 60 %.

30 De modo alternativo, una mezcla del alcohol **4** (150 mg, 0,851 mmol), [V₂O₆SiPh₂]_n (7,5 mg, 0,024 mmol) en xileno (5 ml) se calentó a 145 °C durante 28 horas. La mezcla fría se filtró a través de Celite, y el disolvente se evaporó, el producto crudo (125 mg, E/Z 58:42) se purificó en un cartucho de SiO₂ de 12 g con ciclohexano/AcOEt 98:2 para dar el compuesto **5** con un rendimiento del 43 %.

De modo alternativo, el compuesto **5** se obtuvo también con un rendimiento del 69 % aislado mediante la hidrogenación del **23** (1,0 equivalente molar de H₂) sobre Ni Raney (5 % en peso) a 0° en EtOH/H₂O 95:5 (93 % basado en el estereoisómero recuperado).

35 Para análisis del compuesto **5**, véanse C. Fehr y col. a Firmenich SA documento WO2009/141781 (2009/11/26).

Los compuestos (IV) con la línea de puntos que representa un C=C:

40 (E)-3-((1RS,2SR,4SR)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)acrilaldehído 23. Una mezcla del alcohol propargílico **22** (1000 mg, 5,74 mmol) y CpRuCl(PMe₃)₂ (123 mg, 0,344 mmol), T. Suzuki, M. Tokunaga, Y. Wakatsuki, *Tetrahedron Letters* 2002, 43, 7531) en iPrOH (15 ml) y H₂O (4,5 ml) se calentó a 100° durante 72 h. La mezcla de reacción fría se evaporó a vacío, se diluyó con pentano, se secó (Na₂SO₄) y se purificó mediante CC/SiO₂ con ciclohexano/AcOEt 9:1 para dar el compuesto **23** con un rendimiento del 60 %, en forma de una mezcla E/Z 95:5.

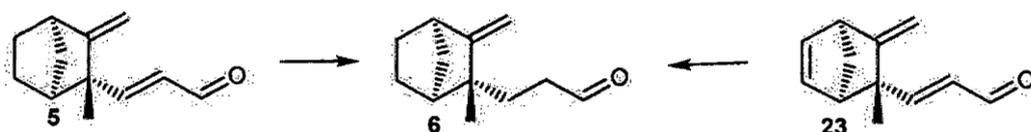
¹H-RMN: 9,55 (d, J = 7,5, 1H); 6,95 (d, J = 15,6, 1H); 6,20 (dd, J = 7,5, 15,6, 1H); 6,20 (m, 2H); 5,14 (s, 1H); 4,70 (s, 1H); 3,27 (s, 1H); 2,77 (s, 1H); 1,68 (dt, J = 8,6, 1,6, 1 H); 1,62 (dt, J = 8,6, 1,6, 1H); 1,16 (s, 3 H).

¹³C-RMN: 194,4 (d); 165,7 (d); 155,6 (s); 136,9 (d); 135,3 (d); 130,7 (d); 106,4 (t); 52,0 (d); 51,9 (d); 50,1 (s); 48,0 (t); 25,6 (c).

Ejemplo 3

Preparación de un compuesto (V) y β-santalol

5 Esquema 4



3-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)propanal **6**. Obtenido con un rendimiento del 85 % mediante la hidrogenación del compuesto **23** (2,0 equivalentes molares de H₂) sobre Ni Raney (5 % en peso) a 0° en EtOH/H₂O 95:5 (90 % basado en el estereoisómero recuperado). Para análisis, véanse H. Sonawane, R. Harikisan, N. S. Bellur, J. R. Ahuja, D. J. Kulkarni, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1434; M. Saito, M. Kawamura, K. Ogasawara, *Tetr. Lett.* 1995, 36, 9003; D. Solas, J. Wolinsky, *J. Org. Chem.* 1983, 48, 1988; P. A. Christenson, B. J. Willis, *J. Org. Chem.* 1979, 44, 2012.

10

3-((1SR,2RS,4RS)-2-metil-3-metilenbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)propanal **6**. Obtenido con un rendimiento del 85 % a partir del compuesto **5** mediante hidrogenación sobre Pd 5 %/CaCO₃ (5 %), MeOH/H₂O (96:4) de acuerdo con C. Fehr, I. Magpantay, J. Arpagaus, X. Marquet, M. Vuagnoux, *Angew. Chem. Intl. Ed.* 2009, 48, 7221. Para análisis, véanse H. Sonawane, R. Harikisan, N. S. Bellur, J. R. Ahuja, D. J. Kulkarni, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1434; M. Saito, M. Kawamura, K. Ogasawara, *Tetr. Lett.* 1995, 36, 9003; D. Solas, J. Wolinsky, *J. Org. Chem.* 1983, 48, 1988; P. A. Christenson, B. J. Willis, *J. Org. Chem.* 1979, 44, 2012.

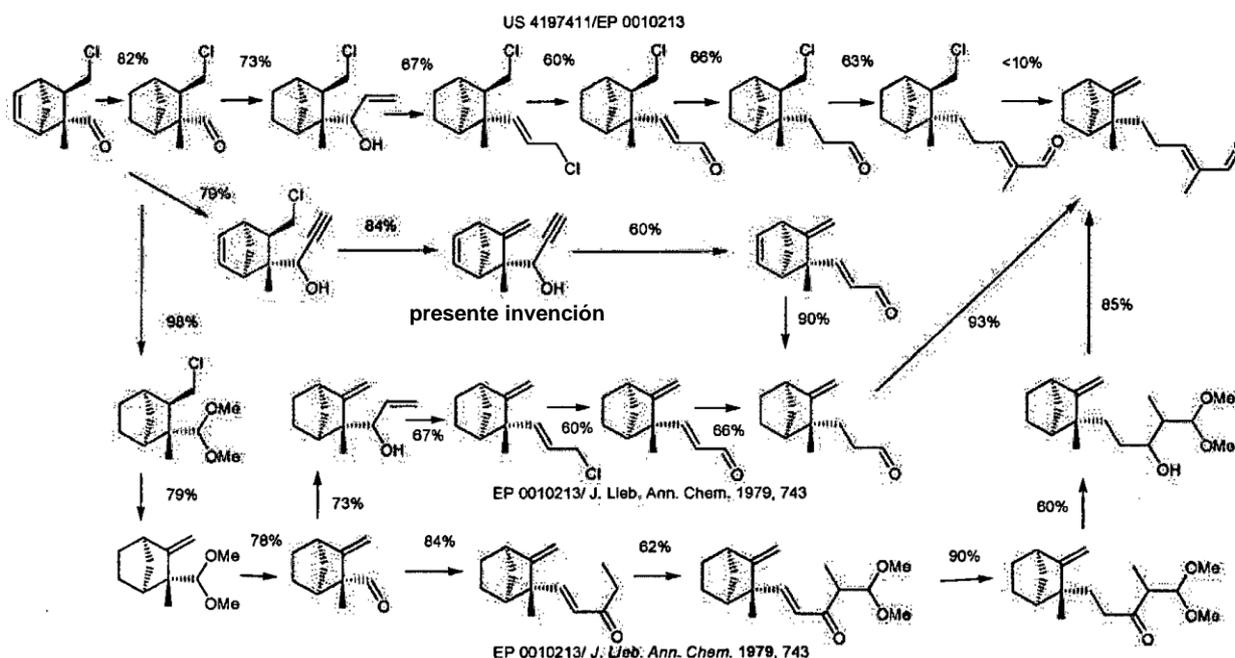
15

El compuesto **6** se convierte a continuación en β-santalol siguiendo el mismo procedimiento descrito en el documento WO 09/141781 de Fehr y col. (es decir, compuesto de fórmula (V) → fórmula (VI) → fórmula (VII) → β-santalol).

20

Una comparación de los rendimientos totales obtenidos con el procedimiento de la invención y aquellos obtenidos de acuerdo con los documentos más próximos de la técnica anterior demuestra la eficacia del procedimiento de la invención, véase el Esquema 5:

25 Esquema 5: Comparación del rendimiento usando diferentes procedimientos y partiendo del mismo intermedio 12 y llegando al mismo compuesto de fórmula (IV)



Rendimientos totales:

Presente invención: 33 % (X=Cl) o 38 % (X=Br)

Documento EP10213 / *J.lieb.Ann.Chem.*: <11-15 %

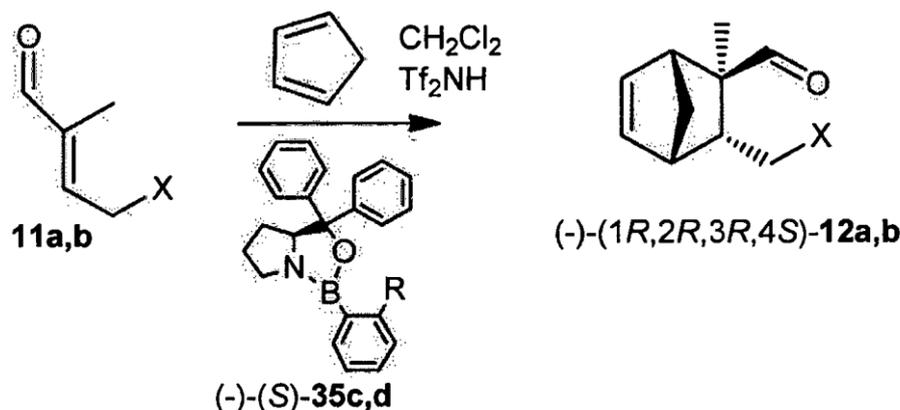
Documento US 4197411: < 2 %

5 Ejemplo 4

Preparación de los compuestos ópticamente activos (IV)

Las reacciones asimétricas *Diels-Alder* usando dienófilos del tipo **11a,b** (véase el Esquema 6) se pueden efectuar usando las metodologías descritas por Corey y col. de -95 °C a -40 °C: *Org. Lett.* 2010, 12, 1836; *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 1498 (oxazaborolidinas cuaternizadas con AlBr_3); *Tetrahedron* 2006, 62, 11397; *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 1346; *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 740; *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 13708; *Org. Lett.* 2003, 5, 3979; *Org. Lett.* 2003, 5, 2465; *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9992 (oxazaborolidinas protonadas con TfOH o Tf_2NH); *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 5502.

Esquema 6: Reacciones *Diels-Alder* usando dienófilos del tipo **11a,b** (e.e. del compuesto **12**)



15

	X	R	T [°C]	Catalizador	rendimiento	exo/endo	e.e.
11a	Cl	H	-78°	0,15	84	95:5	55
11a	Cl	Me	-78°	0,15	86	95:5	90
11a	Cl	Me	-78°	0,10	85	95:5	88
11a	Cl	Me	-78°	0,05	84	95:5	88
11a	Cl	Me	-78°	0,02	82	95:5	88
11a	Cl	Me	-95°	0,02	77	96:4	93
11a	Cl	Me	-40°	0,02	85	94:6	80
11b	Br	Me	-78°	0,02	73	94:6	81

De modo alternativo, las reacciones asimétricas *Diels-Alder* usando dienófilos del tipo **11a,b** se pueden efectuar usando las metodologías de:

- 20
- Either T. Kaino, Y. Tanaka, K. Osawa, T. Yurino, K. Maruoka, *Chem. Commun.* 2009, 1956, con derivados de BINAM a 0 °C; o,
 - K. Ishihara, H. Kurihara, M. Matsumoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 6920, con BINOL y derivados del ácido borínico a -78 °C (Véanse también H. Yamamoto y col. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 1561; *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1481; *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 7231), o

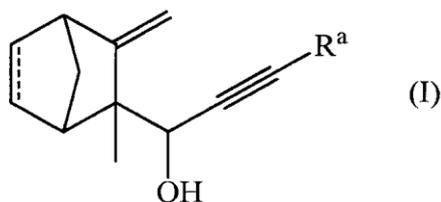
- Rawal y col. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 1265; *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5950; *Org. Lett.* 2002, 4, 1163; *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 7843, usando el complejo de cromo y SALEN de tipo Jacobsen.

Aplicando el mismo procedimiento experimental tal y como se ha descrito anteriormente:

- 5 • El (-)-(1S,2R,3R,4R)-**13a** se obtuvo a partir del (-)-(1S,2R,3R,4R)-**12a** mediante hidrogenación con Pd/C con un rendimiento del 87 % ((-)-(1S,2R,3R,4R)-**13a**: $[\alpha]_D^{20} = -17,4$, $c = 3,50$ CHCl₃);
- El (-)-(1S,2R,3R,4R)-**14a** se obtuvo a partir del (-)-(1S,2R,3R,4R)-**13a** y etinilmagnesio con un rendimiento del 68 % ((-)-(1S,2R,3R,4R)-**14a**: $[\alpha]_D^{20} = -4,5$, $c = 1,7$ CHCl₃);
- El (-)-(1S,2R,4R)-**4** se obtuvo a partir del (-)-(1S,2R,3R,4R)-**14a** y tBuOK con un rendimiento del 78 % ((-)-(1S,2R,4R)-**4**: $[\alpha]_D^{20} = -59,6$, $c = 0,90$ CHCl₃);
- 10 • El (-)-(1S,2S,4R)-**5** se obtuvo a partir del (-)-(1S,2R,4R)-**4** y 5% (Ph₂SiOVMe₂O)_n, (xileno, 140°) con un rendimiento del 45 % ((-)-(1S,2S,4R)-**5**: $[\alpha]_D^{20} = [\alpha]_D^{20} = -97,4$, $c = 0,40$ CHCl₃).

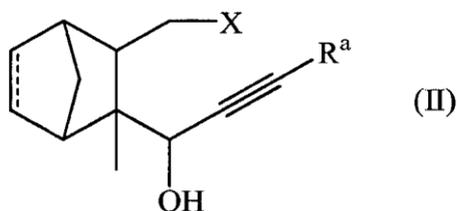
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en el que el enlace completo entre los átomos de carbono unidos mediante la línea de puntos es un enlace carbono-carbono sencillo o doble, y R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo $\text{Si}(\text{R}^b)_3$ o $(\text{R}^b)_2\text{COH}$, representando cada R^b un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo fenilo.

2. Un compuesto de fórmula



10 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en el que la línea de puntos y R^a tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, y X representa un átomo de halógeno, un grupo acilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-4} , sulfonato de fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , o un sulfonato de alquilo C_{1-4} , o un grupo de fórmula $\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^c$, en la que R^c es un grupo alquilo C_{1-7} .

15 3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado porque** R^a representa un átomo de hidrógeno o un $\text{Si}(\text{R}^b)_3$, representando cada R^b un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo fenilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** dicho compuesto está en forma de una mezcla de estereoisómeros que comprende más del 50 % (p/p) de:

- el diaestereoisómero (1RS,4SR) o el (1RS,2SR,4SR), cuando la línea de puntos representa un enlace sencillo; o

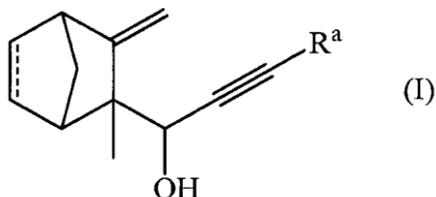
20 - el diaestereoisómero (1RS,4SR) o el (1RS,2RS,4SR), cuando la línea de puntos representa un doble enlace.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** dicho compuesto está en forma de una mezcla de estereoisómeros que comprende más del 50 % (p/p) de

- el enantiómero (1S,4R) o (1S,2R,4R), cuando la línea de puntos representa un enlace sencillo; o

- el enantiómero (1R, 4S) o (1R,2R,4S), cuando la línea de puntos representa un doble enlace.

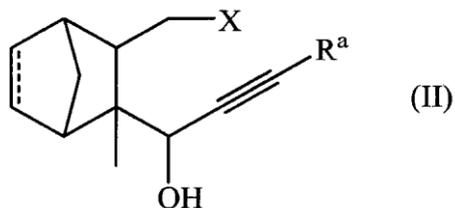
25 6. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



30 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en el que el enlace completo entre los átomos de carbono unidos mediante la línea de puntos es un enlace carbono-carbono sencillo o doble, y R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo $\text{Si}(\text{R}^b)_3$ o $(\text{R}^b)_2\text{COH}$, representando cada R^b un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo fenilo;

que comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

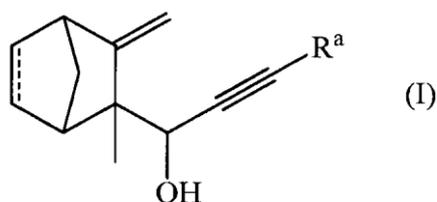


5 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en el que la línea de puntos y Ra tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, y X representa un átomo de halógeno, un grupo acilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, sulfonato de fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃, o un sulfonato de alquilo C₁₋₄, o un grupo de fórmula OC(=O)OR^c, en la que R^c es un grupo alquilo C₁₋₇;

con una base que tiene un pK_a superior a 16;

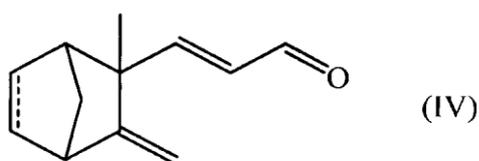
10 b) opcionalmente, cuando R^a no es un átomo de hidrógeno, tratar el compuesto obtenido en la etapa a) con una sal de flúor o una base adecuada para obtener un compuesto (I) en el que R^a es un átomo de hidrógeno.

7. Uso de un compuesto de fórmula



15 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en el que el enlace completo entre los átomos de carbono unidos mediante la línea de puntos es un enlace carbono-carbono sencillo o doble, y R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo Si(R^b)₃ o (R^b)₂COH, representando cada R^b un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo fenilo;

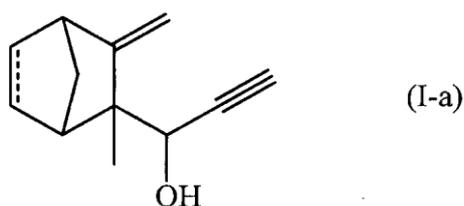
en la preparación de un compuesto de fórmula



20 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, y en el que la línea de puntos tiene el mismo significado que en la fórmula (I);

comprendiendo dicho uso:

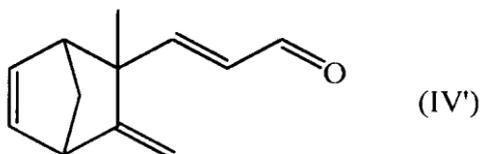
1) hacer reaccionar un compuesto (I-a)



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, en el que la línea de puntos tiene el mismo significado que en la fórmula (I); con un complejo seleccionado entre:

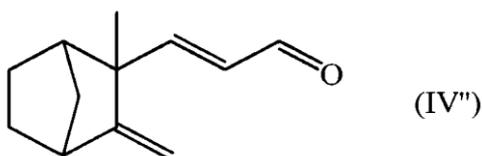
- 5
- un derivado de vanadilo de fórmula $[V_2O_6SiPh_2]_n$ o $(Ph_3SiO)_3VO$ en la que Ph representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo, y n indica que el compuesto está en forma monomérica, oligomérica o polimérica;
 - un complejo de Ru de fórmula $[CpRuCl(PR_3)]$, en la que Cp indica un ciclopentadienilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos alquilo C_{1-2} , y R representa grupos alquilo C_{1-5} o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo; o
 - 10 - una mezcla de un haluro cuproso, una sal de $Ti(OR)_4$ en la que R es tal y como se ha definido anteriormente, y un ácido carboxílico C_{1-10} ;

2) hidrogenar opcionalmente el compuesto de fórmula



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

en un compuesto de fórmula



15

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