

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 498**

51 Int. Cl.:

C07C 67/293 (2006.01)

C07C 69/007 (2006.01)

C07D 307/79 (2006.01)

C07D 317/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2006 PCT/IB2006/051451**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.11.2006 WO06120639**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2006 E 06744885 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 1888502**

54 Título: **Reacción catalítica de la escribina**

30 Prioridad:

11.05.2005 WO PCT/IB2005/001310

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

30.12.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SNOWDEN, ROGER;
BIRKBECK, ANTHONY y
WOMACK, GARY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 595 498 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

Reacción catalítica de la escribina

Campo técnico

5 La presente invención se refiere al campo de la síntesis orgánica. Más especialmente, proporciona un procedimiento para fabricar ésteres enólicos aromáticos no conjugados, o éteres enólicos derivados de un compuesto o resto aromático y un compuesto o resto enal protegido, tal como un acetal o un acilal. La reacción se promueve mediante el uso de algunos derivados metálicos.

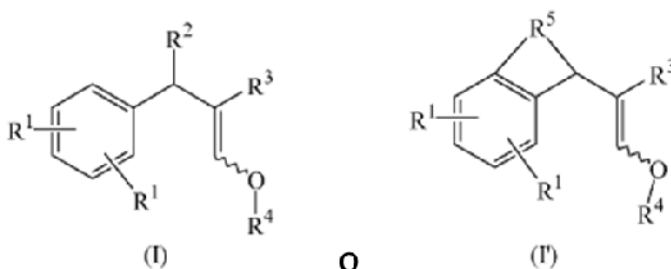
Técnica anterior

10 La reacción de la escribina consiste en la reacción entre un compuesto aromático y un enal o el correspondiente acilal (véase I. Escribina en Bull. Soc. Chem.Fr., 1961, 1194). Esta reacción proporciona acceso al a formación de derivados del aldehído dihidrocinámico. Según el mejor conocimiento de los inventores, todos los procedimientos y ejemplos notificados en la bibliografía relativos a esta reacción son ácidos muy fuertes y/o al menos estequiométricos (sal de Al o en $TiCl_4$), véase el documento JP61161241. Por ejemplo, se puede citar Aguillar y col. en Synthetic Comm. 2004, 2719. La única excepción se refiere al documento EP 1574509, pero en dicho documento se utilizan como sustrato solamente sustratos muy ricos en electrones.

15 Es por tanto muy deseable acceder a estos derivados del aldehído dihidrocinámico mediante el uso de una reacción catalizada y, si es posible, catalizadores que sean más respetuosos con el medio ambiente.

Descripción de la invención

20 Para resolver los problemas anteriormente mencionados, la presente invención proporciona un procedimiento para fabricar un compuesto de la fórmula



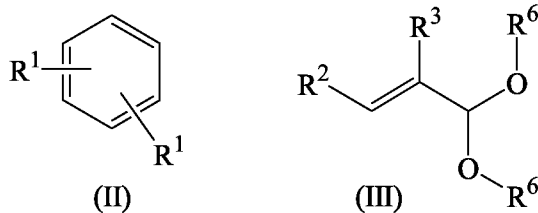
en la que la línea ondulada indica que el doble enlace puede estar en una configuración E o Z o una mezcla de los mismos;

25 cada R^1 , cuando se toma por separado, uno representa un átomo de hidrógeno y el otro un grupo alquilo C_1-C_4 ; o los dos R^1 , cuando se toman conjuntamente, representan un grupo alcanodiilo o alquendiilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido;

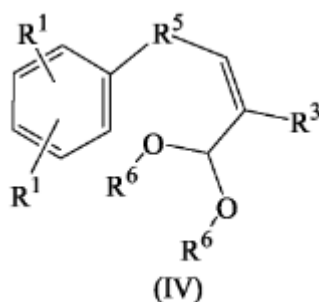
R^2 o R^3 representan, tomados por separado, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ; R^2 y R^3 , tomados juntos, pueden representar un grupo alcanodiilo o alquendiilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido;

30 R^4 representa un grupo alquilo C_1-C_7 o un grupo alquilo fluorado, un alquilo C_7-C_{10} aromático opcionalmente sustituido, un grupo acilo C_1-C_7 , o un grupo $-COCOOH$ o $-COCH_2COOH$; y R^5 representa un grupo alcanodiilo o alquendiilo C_2-C_9 opcionalmente sustituido;

que comprende el acoplamiento de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III)



35 en la que R^1 a R^3 tienen el significado indicado en la fórmula (I) y cada R^6 , tomados por separado, representa un grupo alquilo C_1-C_7 o un grupo alquilo fluorado, un alquilo C_7-C_{10} aromático opcionalmente sustituido, un grupo acilo C_1-C_7 , o los R^6 , tomados juntos, representan un grupo COCO o $COCH_2CO$; o bien, respectivamente, la ciclación de un compuesto de fórmula



en la que R^1 y R^3 tienen el significado indicado en la fórmula (I), R^6 tiene el significado indicado en la fórmula (III), y R^5 tienen el significado indicado en la fórmula (I'); estando caracterizado dicho procedimiento en que se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un catalizador seleccionado entre el grupo que consiste en

- 5
- una sal de fórmula MX_n , representando M un metal de transición seleccionado entre el grupo que consiste en Fe, Co, Ni, Cu y Zn, X representa un monoanión y n es un número entero de 1 a 3; y
 - un compuesto de boro de fórmula BY_3 , en la que Y representa un fluoruro o un grupo fenilo opcionalmente sustituido, y uno cualquiera de sus aductos con un éter C_2-C_{10} con un ácido carboxílico C_1-C_8 .

10 Los posibles sustituyentes de R^1 a R^6 son uno, dos o tres átomos de halógeno o grupos OR^a , NR^a o R^a , en los que R^a es un átomo de hidrógeno o un grupo C_1 a C_{10} cíclico, grupo alquilo o alqueno lineal o ramificado, preferentemente un grupo alquilo o alqueno C_1 a C_4 lineal o ramificado.

Los posibles sustituyentes de Y son de uno a cinco grupos tales como átomos de haluro o metilo o grupos CF_3 .

15 También se entiende que, cuando R^1 no son átomos de hidrógeno, el compuesto de fórmula (I), o (I'), puede estar en forma de una mezcla de los isómeros. Por ejemplo, si el compuesto de fórmula (II) es metilbenceno, entonces el compuesto (I) obtenido puede estar en forma de una mezcla de los isómeros orto o meta y para.

De acuerdo con una primera realización de la invención, la invención proporciona un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (I) o (I') en la que R^4 representa un grupo alquilo C_1-C_7 , un grupo bencilo opcionalmente sustituido o un grupo acilo C_1-C_7 .

20 De acuerdo con una realización adicional, R^2 o R^3 pueden representar, tomados por separado, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 ; R^2 y R^3 , tomados juntos, pueden representar un grupo alcanodiilo C_3 , C_4 o C_{10} o un grupo alcanodiilo opcionalmente sustituido.

Adicionalmente, R^5 puede representar también un grupo alcanodiilo o alquendiilo C_2-C_3 opcionalmente sustituido.

Se entiende que, en dichas realizaciones, los materiales de partida son los correspondientes compuestos de fórmula (II) y (III), o el correspondiente compuesto de fórmula (IV).

25 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III).

30 Como ejemplos no limitativos de compuestos de fórmula (II), se pueden citar los siguientes: benceno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 , 1,3-benzodioxol o indano opcionalmente sustituido por uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 , y en particular 1,1-dimetil indano.

Como ejemplos no limitativos de compuesto de fórmula (III) se pueden citar los siguientes: acroleína dietil acetal, diacetato de acroleína, diacetato de metacroleína, diacetato de cronaldehído, diacetato de tiglilo, diacetato de dihexenilcarbaldehído.

35 Como se ha mencionado anteriormente, el procedimiento de la invención se lleva a cabo en presencia de un catalizador que es una sal de fórmula MX_n o un compuesto de fórmula BY_3 y aductos de los mismos. Dicho catalizador puede estar en forma anhidra o también en forma de un hidrato, salvo para aquellos ácidos que son inestables en presencia de agua. Sin embargo, se prefiere la forma anhidra.

Adicionalmente, de acuerdo con una realización particular de la invención, también se prefiere el uso de un compuesto de fórmula MX_n como catalizador.

40 De acuerdo con una realización particular de la invención, el catalizador se selecciona del grupo que consiste en BY_3 y aductos del mismo.

De acuerdo con una realización particular de la invención, el catalizador se selecciona del grupo que consiste en BY_3 y sus aductos anteriormente mencionados.

Como se ha mencionado anteriormente, BY_3 se puede utilizar solo o en forma de uno de sus aductos con un éter o un ácido carboxílico. Los ejemplos específicos son los aductos de BF_3 con Et_2O , Bu_2O o $AcOH$.

De acuerdo con otra realización de la invención, X es un monoanión seleccionado entre el grupo que consiste en acetilacetato opcionalmente sustituido, Cl^- , Br^- , carboxilato C_{1-9} , un sulfonato C_{1-10} , ClO_4^- , BF_4^- , PF_6^- , $SbCl_6^-$, $AsCl_6^-$, SbF_6^- , AsF_6^- , BR_4^- , en la que R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos tales como átomos de haluro o grupos metilo o CF_3 , o un $R^8SO_3^-$, en la que R^8 es un átomo de cloro o fluoruro. En particular, X se puede seleccionar entre el grupo que consiste en Cl^- , Br^- y trifluorometilsulfonato.

De acuerdo con otra realización de la invención, Y es F o C_6H_5 .

De acuerdo con una realización adicional de la invención, el catalizador es BF_3 y sus aductos con $AcOH$.

El catalizador se puede añadir al medio de reacción en un amplio intervalo de concentraciones. Como ejemplos no limitantes, se pueden citar concentraciones de catalizador comprendidas en un intervalo de 0,001 a 0,30 equivalentes molares, con respecto a la cantidad molar del compuesto de partida (II) o (IV). Preferentemente, las concentraciones de catalizador estarán comprendidas entre 0,005 y 0,15 equivalentes molares. No hay que decir que la concentración óptima del catalizador dependerá de la naturaleza del catalizador y del tiempo de reacción deseado.

Se pueden citar concentraciones de catalizador comprendidas en un intervalo de 0,1 a 0,30 equivalentes molares, con respecto a la cantidad molar del compuesto de partida (III). Preferentemente, las concentraciones de catalizador estarán comprendidas entre 0,01 y 0,10 equivalentes molares. No hay que decir que la concentración óptima del catalizador dependerá de la naturaleza del catalizador y del tiempo de reacción deseado.

Es útil aquí mencionar que, por "cantidad catalítica", los inventores entienden en la presente memoria cualquier cantidad que permita la formación del compuesto deseado con un rendimiento molar que supere los equivalentes molares de catalizador añadido a la mezcla de reacción.

La temperatura a la que se puede llevar a cabo el procedimiento de la invención suele estar comprendida entre $0^\circ C$ y $180^\circ C$, más preferentemente en un intervalo entre $15^\circ C$ y $100^\circ C$. Por supuesto, una persona experta en la materia es también capaz de seleccionar la temperatura preferida en función del punto de fusión y ebullición de los productos iniciales y finales. Por supuesto, una persona experta en la materia es también capaz de seleccionar la temperatura preferida en función del punto de fusión y ebullición de los productos iniciales y finales, así como del disolvente.

El procedimiento de la invención se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de disolvente. Como una persona experta en la materia puede prever, la presencia de un disolvente solo es obligatoria cuando el material de partida es un componente sólido en las condiciones de reacción.

Sin embargo, de acuerdo con una realización preferida de la invención, e independientemente del estado físico del compuesto de partida, el procedimiento se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un disolvente. Preferentemente, dicho disolvente es anhidro o no contiene más del 1 % en peso de agua.

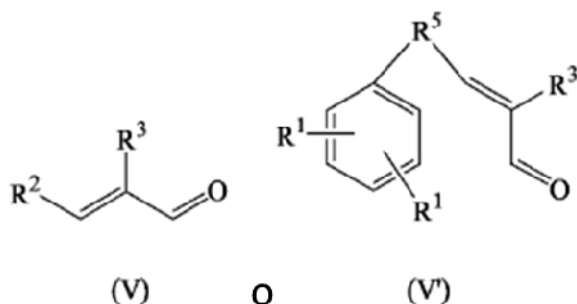
Los ejemplos no limitantes de dicho disolvente son éteres C_4-C_8 , ésteres C_3-C_6 , amidas C_3-C_6 , disolventes aromáticos C_6-C_9 , hidrocarburos C_5-C_7 lineales o ramificados o cíclicos, disolventes C_1-C_2 clorados y mezclas de los mismos.

Adicionalmente, la reacción también se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente que pertenezca a la familia de los anhídridos carboxílicos de fórmula $R^9C(O)O(O)CR^9$, representando R^9 un grupo alquilo C_1-C_7 , un alquilo C_7-C_{10} aromático opcionalmente sustituido, un grupo acilo C_1-C_7 , conteniendo opcionalmente el correspondiente ácido carboxílico R^9COOH . Los sustituyentes opcionales son los mismos que para R_6 .

El compuesto de fórmula (III) o (IV) se puede preparar y aislar de acuerdo con cualquier procedimiento de la técnica anterior. Como alternativa, el compuesto (III) o (IV) también se puede generar *in situ*, es decir, en el medio de reacción justo antes de su utilización, de acuerdo con cualquier procedimiento conocido de la técnica anterior.

En particular, preferentemente, el compuesto de fórmula (III) o (IV) se fabrica o se genera según un procedimiento que utiliza el correspondiente enal como material de partida.

Por tanto, otro objeto de la presente invención es un procedimiento de la invención, tal como se ha definido anteriormente, que comprende además la etapa de generar *in situ* el compuesto de fórmula (III) o (IV) a partir del correspondiente enal de fórmula (V) o (V') respectivamente



en la que R¹, R², R³ y R⁵ tienen el mismo significado que se ha dado anteriormente.

Un procedimiento que comprende la generación *in situ* del compuesto de fórmula (III) o (I') es especialmente útil cuando dicho compuesto (III) o (I') es un acetal o un acilal, siendo el último un dicarboxilato geminal.

- 5 Ahora, cuando el compuesto de fórmula (II) es un acilal, los inventores también han observado que los catalizadores que pueden promover la ciclación del acilal también son útiles para promover la conversión del enal al correspondiente acilal.

10 Por tanto, otro objeto de la presente invención, y que es de hecho una realización particular del procedimiento anteriormente mencionado, es un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o (I'), tal como se ha definido anteriormente, que comprende la etapa de hacer reaccionar, en presencia de un catalizador tal como se ha definido anteriormente, un enal de fórmula (V) o (V'), tal como se ha definido anteriormente, con un anhídrido carboxílico de fórmula R⁹C(O)O(O)CR⁹, en la que R⁹ tiene el significado indicado anteriormente.

15 La invención se describirá ahora más detalladamente mediante los siguientes ejemplos, en los que las abreviaturas tienen los significados habituales entendidos en la técnica, las temperaturas se indican en grados centígrados (°C). Los datos espectrales de RMN se registraron en CDCl₃ a 400 MHz o 100 MHz para ¹H y ¹³C, respectivamente, los desplazamientos químicos δ se indican en ppm con respecto al TMS como patrón, y las constantes de acoplamiento J se expresan en Hz. Todas las abreviaturas tienen los significados habituales entendidos en la técnica. Cada espectro de RMN se proporciona con respecto al isómero principal obtenido, salvo que se especifique otra cosa.

Ejemplo 1

20 Reacción entre diacetato de acroleína y 2-metil indano

Una solución de FeCl₃·6H₂O en ácido acético (1,0 M, 1,0 ml, 1 mmol) se añadió lentamente gota a gota a anhídrido acético (20,4 g, 200 mmol) a 5°C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Una solución de acroleína (5,6 g, 100 mmol), en 2-metil indano (20,0 g, 151 mmol) y diclorometano (15 g) se añadió lentamente gota a gota a la solución del anhídrido, manteniendo la temperatura a aproximadamente 15°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 4 horas, a continuación se diluyó con acetato de etilo (150 ml), y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) se añadió lentamente gota a gota. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (150 ml). La combinación de fases orgánicas se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml), salmuera (100 ml), se secó con MgSO₄ y los disolventes se eliminaron al vacío. La purificación adicional mediante destilación Kugel Rohr a 150°C (2,9 x 10⁻¹ mbar (29 Pa)) proporcionó el acetato de enol deseado en forma de una mezcla de isómeros (7,2 g, 30 %).

30 RMN ¹H: 1,13 (d, J = 6,2, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,43-2,59 (m, 3H), 2,98-3,06 (m, 2H), 3,29 (d, J = 8,2, 2H), 5,53-5,60 (m, 1H), 6,95 (d, J = 7,2, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,7, 1H), 7,18 (dt, J = 13,8, 1, 1H).
 RMN ¹³C: 20,7 (c), 20,9 (c), 33,5 (t), 34,65 (d), 40,7 (t), 41,0 (t), 114,2 (d), 124,4 (d), 126,0 (d), 136,0 (d), 137,5 (s), 141,8 (s), 144,2 (s), 168,2 (s).

Ejemplo 2

35 Reacción entre diacetato de acroleína y 2-metil indano

Una suspensión de 2-metil indano (2,6 g, 20 mmol) y diacetato de acroleína (1,6 g, 10 mmol) y bromuro de cinc (0,25 g, 1 mmol) se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. A continuación, el medio de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) se añadió lentamente gota a gota. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (50 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml), salmuera (50 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación adicional del residuo mediante destilación Kugel Rohr a 180°C (8,0 x 10⁻¹ mbar (80 Pa)) proporcionó el acetato de enol deseado en forma de una mezcla de isómeros (0,65 g, 30 %) idéntica a la preparada previamente.

40

(Ejemplo de referencia)**Ejemplo 3**Reacción entre 2,2-dimetildihidrobencofurano y diacetato de acroleína

Se suspendió bromuro de cinc (50 mg, 0,2 mmol) en una solución de diacetato de acroleína (1,6 g, 10 mmol), 2,2-dimetil dihidrobencofurano (1,5 g, 10 mmol), en diclorometano (5 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, el medio de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y la solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml) se añadió lentamente gota a gota. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (25 ml). La combinación de fases orgánicas se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml), salmuera (25 ml), a continuación se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación adicional mediante destilación Kugel Rohr a 160°C (3,3 x 10⁻¹ mbar (33 Pa)) proporcionó el acetato de enol deseado en forma de una mezcla de isómeros (0,9 g, 37 %).

RMN ¹H: 1,45 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 3,25 (d, J = 7,7, 2H), 5,55 (dt, 12,3, 7,7, 1H), 6,64 (d, 8,2, 1H), 6,91 (d, J = 8,2, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,16 (d, 12,3, 1H).

RMN ¹³C: 20,7 (c), 28,3 (c), 33,0 (t), 42,9 (t), 86,6 (s), 109,2 (d), 114,5 (d), 125,1 (d), 127,4 (s), 127,8 (d), 131,2 (s), 136,0 (d), 157,5 (s), 168,2 (s).

Ejemplo 4Reacción entre 2-metil indano y diacetato de metacroleína

Un complejo de BF₃ en ácido acético (0,2 g, 1 mmol) se añadió a una solución en agitación de 2-metil indano (13,2 g, 100 mmol) y diacetato de metacroleína (8,7 g, 50 mmol) calentada a 60°C. La mezcla se agitó a 60°C durante una hora, a continuación se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) se añadió lentamente gota a gota. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (50 ml). La combinación de fases orgánicas se lavó con NaHCO₃ (100 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante destilación Kugel Rohr a 160°C (6,0 x 10⁻¹ mbar (60 Pa)) para dar el acetato de enol deseado en forma de una mezcla de isómeros (2,3 g, 19 %).

RMN ¹H: (solamente el isómero principal) 1,13 (d, J = 6,7, 3H), 1,60 (d, J = 1,5, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,44-2,59 (m, 3H), 2,97-3,05 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 6,93 (d, J = 6,7, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,05 (d, J = 1,5, 1H), 7,08 (d, J = 7,2, 1H).

RMN ¹³C: 13,6 (c), 20,8 (c), 20,7 (c), 34,7 (d), 40,2 (t), 40,8 (t), 41,1 (t), 121,6 (s), 124,2 (d), 124,8 (d), 126,6 (d), 131,1 (d), 136,8 (s), 141,8 (s), 144,1 (s), 168,3 (s).

Ejemplo 5Reacción entre un compuesto aromático y diacetato de acroleínaA) Procedimiento general

Una solución de FeCl₃·6H₂O en ácido acético (1,0 M, 2-3 ml, 2-3 mmol, 5-10 % mol) se añadió a una solución en agitación del derivado de indano (35 mmol), anhídrido acético (2 g) y diacetato de acroleína (6,5 g, 41 mmol) enfriada a 0°C. Se agitó durante 60 minutos más a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) lentamente gota a gota. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (50 ml), la combinación de fases orgánicas se lavó con bicarbonato (50 ml) y a continuación con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto bruto se purificó mediante destilación Kugel Rohr, primero a vacío moderado (5-10 mbar (500-1000 Pa)) para recuperar el indano, después a alto vacío (1,0-4,0 x 10⁻¹ mbar (10-40 Pa)).

2-etil indano

rendimiento (18 %), p.e. 160°C a 2,8 x 10⁻¹ mbar (28 Pa)

RMN ¹H: 0,96 (t, J = 7,2, 3H), 1,50 (quintuplete, J = 7,2, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,34 (septete, J = 7,2, 2H), 2,60-2,46 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,28 (d, J = 7,7, 2H), 5,51-5,60 (m, 1H), 6,94 (d, J = 7,7, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,7, 1H), 7,17 (dt, J = 12,3, 1,5, 1H)

RMN ¹³C: 12,8 (c), 20,7 (c), 28,7 (t), 33,5 (t), 38,6 (t), 38,9 (t), 42,2 (d), 114,3 (d), 124,4 (d), 126,1 (d), 136,1 (d), 137,6 (s), 141,8 (s), 144,2 (s), 168,2.

2-propil indano

rendimiento 1,4 g, 18 %, p.e. 150°C a 2,5 x 10⁻¹ mbar (25 Pa)

RMN ¹H: 0,88-0,95 (m, 3H), 1,36-1,51 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,41-2,59 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,28 (d, J = 7,7, 2H), 5,56 (dt, J = 12,8, 7,2, 1H), 6,94 (d, J = 7,7, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,08-7,19 (m, 2H).

RMN ¹³C: 14,3 (c), 20,7 (c), 21,5 (t), 33,5 (t), 38,1 (t), 38,9 (t), 40,20 (d), 114,3 (d), 124,4 (d), 126,0 (d), 126,1 (d), 136,1 (d), 137,5 (s), 141,8 (s), 143,7 (s), 144,2 (s), 168,2 (s).

2,2 dimetil indano

purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (200 ml) con éter:pentano como eluyente (1:19 después 1:9) que proporcionó el acetato de enol deseado (1,1 g, 14 %).

5 RMN ¹H: 1,13 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,65-2,73 (m, 4H), 3,28 (d, J = 7,7, 2H), 5,50-5,60 (m, 1H), 6,94 (d, J = 7,7, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,7, 1H), 7,18 (dt, J = 10,8, 1,5, 1H).

RMN ¹³C: 20,8 (c), 28,8 (c), 33,5 (t), 40,2 (s), 47,4 (t), 47,7 (t), 114,3 (d), 124,7 (d), 126,0 (d), 136,1 (d), 137,5 (s), 141,6 (s), 144,0 (s), 168,2 (s).

cis trans 1,2 dimetil indano

rendimiento 1,7 g, 28 %, p.e. 150°C a 4,5 x 10⁻¹ mbar (45 Pa).

10 RMN ¹H: 0,94-1,08 (m, 3H), 1,10-1,14 (m, 3H), 1,16-1,20 (m, 1H), 1,25-1,29 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,47-2,58 (m, 3H), 2,90-2,99 (m, 2H), 3,12 (septet, J = 6,7, 1H), 3,30 (t, J6,2, 2H), 5,55-5,59 (m, 1H), 6,94-7,20 (m, 4H).

RMN ¹³C: 14,7 (c), 15,2 (c), 20,8 (c), 33,6 (t), 38,0 (d), 39,4 (t), 39,8 (t), 42,0 (d), 42,4 (d), 114,2 (d), 123,6 (d), 124,4 (d), 126,1 (d), 126,2 (d), 134,4 (s), 136,1 (d), 141,0 (s), 149,3 (s), 168,2 (s).

B) Tetrahidronaftaleno

15 Una solución de FeCl₃·6H₂O (1,0 M en ácido acético, 1,0 ml, 1 mmol) se añadió a una solución en agitación de 1,2,3,4 tetrahidronaftaleno (21,65 g, 164 mmol), anhídrido acético (1,4 g, 13,6 mmol), diacetato de acroleína (5,4 g, 34 mmol). La solución se agitó durante 3 horas más a temperatura ambiente, a continuación se vertió sobre una solución de bicarbonato de sodio al 5 % (200 ml), a continuación la fase acuosa se extrajo con éter (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (300 ml) con ciclohexano:acetato de etilo 19:1 y proporcionó los acetatos de enol como una mezcla de regioisómeros (α y β (principal) naftilo, además de E y Z).

20 RMN ¹H (ambos isómeros): 1,70-1,86 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,64-2,80 (m, 4H), 3,21-3,29 (m, 2H), 5,55 (dt, J = 12,7, 1H), 6,82-7,25 (m, 4H).

25 RMN ¹³C (ambos isómeros): 20,7 (c), 22,8 (t), 23,2 (t), 23,3 (t), 23,4 (t), 26,2 (t), 29,2 (t), 29,6 (t), 30,3 (t), 30,8 (t), 33,4 (t), 113,9 (d), 114,7 (d), 126,2 (d), 126,3 (d), 126,8 (d), 128,5 (d), 128,8 (d), 130,1 (d), 135,9 (s), 136,0 (s), 136,9 (d), 137,2 (d), 137,6 (s), 138,1 (s), 138,4 (d), 138,6 (d), 168,2 (s).

C) 1,1 Dimetil indano

30 Una solución de FeCl₃·6H₂O (1 M en ácido acético, 0,3 ml) se añadió lentamente gota a gota a una solución en agitación de 1,1-dimetil indano (4,1 g, 28 mmol) y diacetato de acroleína (1,1 g, 7 mmol) y anhídrido acético (0,3 g, 2,8 mmol). Después de 2 horas en agitación a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre salmuera (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con éter (100 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio (50 ml), y a continuación salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante destilación de Kugel Rohr, 120°C a 10 mbar (1000 Pa) recuperó el 1,1-dimetil indano (2,2 g) después la destilación a 160°C y 0,3 mbar (30 Pa) proporcionó los acetatos de enol en forma de una mezcla de isómeros, (1,2 g, rendimiento: 70 %).

35 RMN ¹H: 1,25 (s, 6H), 1,91 (t, J = 7, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,84 (t, J = 7, 2H), 3,32 (d, J = 7, 2H), 5,58 (dt, J = 12, 7, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8, 1H), 7,10 (d, J = 8, 1H), 7,18 (dt, J = 12, 8, 1H).

40 RMN ¹³C: 20,7 (c), 28,6 (c), 29,6 (c), 33,6 (t), 41,6 (t), 43,9 (t), 114,2 (d), 121,9 (d), 124,4 (d), 126,3 (d), 136,1 (d), 137,8 (s), 140,8 (s), 153,0 (s), 168,1 (s)

Ejemplo 6Reacción entre terc-butil benceno y diacetato de acroleína

45 Una solución de FeCl₃·6H₂O (1 M en ácido acético, 2,5 ml, 2,5 mmol) se añadió lentamente gota a gota a una solución en agitación de terc-butil benceno (55 g, 410 mmol) y diacetato de acroleína (13,5 g, 85 mmol) y anhídrido acético (3,5 g, 34,3 mmol). Después de 3 horas en agitación a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre salmuera (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio (50 ml), y a continuación salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (500 ml) con ciclohexano y después 5:95 acetato de etilo:ciclohexano que permitió la recuperación del terc-butil benceno, a continuación los acetatos de enol en forma de una mezcla de isómeros meta y para, (2,7 g, rendimiento: 14 %).

50 RMN ¹H: (ambos isómeros) 1,31 (s, 9H), 2,11 (s, 3H), 3,30 (d, J = 8, 2H) 5,58 (dt, J = 12, 8, 1H), 7,12-7,21 (m, 4H), 7,32 (d, J = 8, 1H).

RMN ¹³C: 20,7 (c), 30,1 (s), 31,4 (c), 33,0 (t), 34,4 (s), 112,6 (d), 113,9 (d), 125,4 (d), 127,9 (d), 128,0 (d), 134,5 (d), 136,2 (d), 136,7 (d), 136,9 (d), 149,0 (s), 149,2 (s), 168,0 (s), 168,2 (s).

55

Ejemplo 7Reacción entre sec-butil benceno y diacetato de acroleína

Una solución de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1 M en ácido acético, 0,5 ml, 0,5 mmol) se añadió lentamente gota a gota a una solución en agitación de sec-butil benceno (11 g, 82 mmol) y diacetato de acroleína (2,7 g, 17 mmol) y anhídrido acético (0,7 g, 6,8 mmol) en diclorometano (15 ml). Después de 3 horas en agitación a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con éter (100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), y a continuación salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (500 ml) con ciclohexano y después 5:95 acetato de etilo:ciclohexano que permitió la recuperación del sec-butil benceno, a continuación el acetato de enol en forma de una mezcla de isómeros, (1,3 g, rendimiento: 33 %).

RMN ^1H : 0,81 (t, J = 7, 3H), 1,21 (d, J = 7, 3H), 1,57 (c, J = 7, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,57 (s, J7, 1H), 3,30 (dd, J = 8, 1, 2H), 5,65-5,52 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 5H).

RMN ^{13}C : 12,2 (c), 20,7 (c), 21,8 (c), 31,2 (t), 33,19 (t), 41,3 (d), 114,0 (d), 127,2 (d), 128,2 (d), 136,2 (d), 137,0 (s), 168,2 (s).

(Ejemplo de referencia)**Ejemplo 8**Reacción entre 1,3-benzodioxol y diacetato de metacroleína

Cloruro de cinc (0,14 g, 1 mmol, 10 mol) se añadió a una solución en agitación de 1,3-metilendioxiobenceno (2,4 g, 20 mmol) y diacetato de metacroleína (1,72 g, 10 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas más. La solución se diluyó con acetato de etilo (59 ml), y bicarbonato de sodio al 5 % (50 ml), la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (50 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía con gel de sílice (50 ml), con ciclohexano y después 1:19 de acetato de etilo:ciclohexano como eluyente. Los 1,23 g de producto deseado se purificaron adicionalmente mediante destilación Kugel Rohrfied a 125°C a $3,5 \times 10^{-2}$ mbar (35 Pa), para proporcionar el acetato de enol, (1,0 g, rendimiento: 53 %).

RMN ^1H : 1,58 (d, J = 1,5, 3H), 2,14 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,63 (dd, J = 8, 1,5, 1H), 6,67 (d, J = 1,5, 1H), 6,72 (d, J = 8, 1H), 7,02 (d, J = 1,5, 1H).

RMN ^{13}C : 13,4 (c), 20,8 (c), 40,0 (t), 100,9 (t), 108,0 (d), 109,0 (d), 121,3 (s), 121,7 (d), 131,2 (d), 132,8 (s), 146,1 (s), 147,7 (s) y 168,3 (s).

(Ejemplo de referencia)**Ejemplo 9**Reacción entre anisol y diacetato tíglico

Se añadió cloruro de cinc (0,14 g, 1 mmol) a una solución de anisol (2,16 g, 20 mmol) y diacetato tíglico (1,86 g, 10 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (25 ml) y la combinación de fases orgánicas se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación adicional mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 ml) con ciclohexano, después 1:19, después 1:9 de acetato de etilo:ciclohexano proporcionó el acetato de enol en forma de una mezcla de isómeros. La purificación adicional mediante destilación Kugel Rohr a 125°C ($3,5 \times 10^{-2}$ mbar (35 Pa)) proporcionó el acetato de enol en forma de una mezcla de isómeros, (1,2 g, rendimiento: 51 %).

RMN ^1H : 1,37 (d, J = 7, 3H), 1,51 (d 1,5, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,37 (c, J = 7, 1H), 3,77 (s, 3H), 6,83 (d, J = 9, 2H), 7,13 (d, J = 9, 2H), 7,13 (m, 1H).

RMN ^{13}C : 12,1 (c), 19,3 (c), 20,8 (c), 42,5 (d), 55,2 (c), 113,6 (d), 128,3 (d), 130,6 (d), 136,2 (s), 158,0 (s), 168,3 (s).

Ejemplo 10Reacción entre 2-metil indano y diacetato de crotonaldehído

Se añadió anhídrido acético (5 g, 49 mmol) a una suspensión de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1,08 g, 4 mmol) y 2-metil indano (26,4 g, 200 mmol), después de 5 minutos, el diacetato de crotonaldehído (6,88 g, 40 mmol) se añadió lentamente gota a gota. La mezcla se agitó durante 7 horas más, después se vertió sobre salmuera (50 ml), se extrajo con éter (100 ml), el extracto orgánico se lavó con bicarbonato de sodio (100 ml), y a continuación salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante destilación, 65°C at 10 mbar (1000 Pa), que permitió la recuperación del 2-metil indano, y posteriormente la destilación del residuo a 170°C y 0,1 mbar (10 Pa) proporcionó los acetatos de enol en forma de mezcla de los isómeros, (4,3 g, rendimiento: 44 %).

RMN ^1H (para ambos isómeros principales): 1,11-1,17 (m, 3H), 1,34 (d, J = 7, 3/2H), 1,36 (d, J = 6,6, 3/2H), 2,07 (s,

3/3H), 2,09 (s, 3/3H), 2,15 (s, 3/3H), 2,45-2,58 (m, 3H), 2,96-3,08 (m, 2H), 3,45 (quintuplete, J = 7, 1/2H), 3,96 (m, 1/2H), 5,03 (dd, J = 10, 7, 1/2H), 5,61 (dd, J = 12,8, 7, 1/2H), 6,94-7,20 (m, 4H).

RMN ¹³C (para ambos isómeros principales): 20,7 (c), 20,9 (c), 22,0 (c), 34,5 (d), 34,8 (d), 40,8 (t), 41,1 (t), 119,3 (d), 123,0 (d), 124,4 (d), 124,8 (d), 126,0 (d), 132,6 (d), 135,0 (d), 141,9 (s), 143,5 (s), 144,2 (d), 168,7 (s).

5 (Ejemplo de referencia)

Ejemplo 11

Reacción entre anisol y diacetato de ciclohexenilcarbaldehído

Una solución de FeCl₃·6H₂O (1 M en ácido acético, 0,31 ml) se añadió lentamente gota a gota a una solución en agitación de anisol (5,53 g, 51 mmol), diacetato de ciclohexenilcarbaldehído (2,3 g, 10,8 mmol) y anhídrido acético (0,46 g, 4,5 mmol). Después de 4 horas en agitación a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre salmuera (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio (50 ml), y a continuación salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (500 ml) con ciclohexano y después 5:95 acetato de etilo:ciclohexano que proporcionó los acetatos de enol como una mezcla de isómeros, (2,57 g, 91 %). EM: M(+) 260, 200, 172, 169, 121, 108, 43 m/z.

Ejemplo 12

Ciclación intramolecular de 6-fenil-hex-2-enal

Una solución de FeCl₃·6H₂O (0,112 M en anhídrido acético, 1,2 ml, 0,134 mmol) se añadió lentamente gota a gota a 6-fenil-hex-2-enal (1,8 g, 10 mmol) con agitación a 5°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas más. La mezcla de color oscuro se vertió sobre una solución saturada de bicarbonato de sodio, a continuación se extrajo éter (3 x 10 ml). La combinación de fases orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se destiló rápidamente por Kugel Rohr 140-170°C a 5,0 10⁻² mbar (5 Pa) para dar como resultado los acetatos de enol (acetato de (2-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)vinilo) en forma de una mezcla de isómeros E/Z, 1,8 g, 83 %.

25 Isómero E:

RMN ¹H: 1,68-1,70 (m, 1H), 1,71-1,80 (m, 1H), 1,86-2,01 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,72-2,84 (m, 2H), 3,41-3,49 (m, 1H), 5,49 (dd, J = 13, 9, 1H), 7,05-7,19 (m, 5H).

RMN ¹³C: 20,7 (c), 20,9 (t), 29,6 (t), 30,8 (t), 37,8 (d), 119,5 (d), 125,7 (d), 126,2 (d), 129,2 (d), 129,3 (d), 136,1 (d), 136,9 (s), 137,9 (s), 168,2 (s).

30 Isómero Z:

RMN ¹H: 1,54-1,64 (m, 1H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,89-2,03 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,75-2,86 (m, 2H), 3,99-4,06 (m, 1H), 4,98 (dd, J = 10, 6, 1H), 7,05-7,14 (m, 4H), 7,16 (d, J = 6, 1H).

RMN ¹³C: 20,8 (c), 21,5 (t), 29,6 (t), 30,1 (t), 34,9 (d), 118,7 (d), 125,8 (d), 126,0 (d), 128,9 (d), 129,1 (d), 133,9 (d), 136,8 (s), 138,5 (s), 168,2 (s).

35 Ejemplo 13

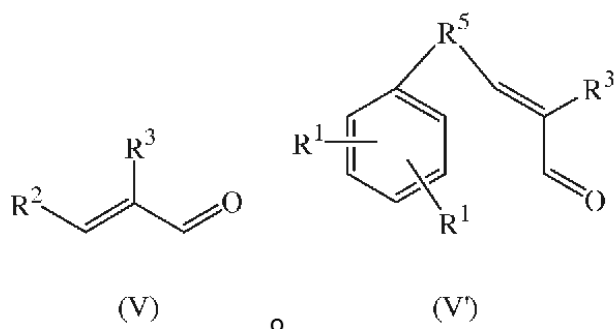
Ciclación intramolecular de 4-metil-6-fenil-hex-2-enal

Una solución de FeCl₃·6H₂O (0,112 M en anhídrido acético, 1,2 ml, 0,134 mmol) se añadió lentamente gota a gota a 4-metil-6-fenil-hex-2-enal (2,0 g, 10,1 mmol) con agitación a 5°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas más. La mezcla de color oscuro se vertió sobre una solución saturada de bicarbonato de sodio, a continuación se extrajo éter (3 x 10 ml). La combinación de fases orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se destiló rápidamente por Kugel Rohr a 150-180°C y 5,0 10⁻² mbar (5 Pa) para dar como resultado los acetatos de enol (acetato de 2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)vinilo en forma de una mezcla de isómeros, 2:2:1:1, 1,9 g, 82 %.

RMN ¹H (isómeros principales): 0,96 (d, J = 3, 3/2H), 0,98 (d, J = 2,5, 3/2 H), 1,41-1,80 (m, 2H), 1,89-2,08 (m, 1H), 2,08 (s, 3/2H), 2,19 (s, 3/2H), 2,80-2,85 (m, 2H), 3,34 (dd, J = 9,7, 5, 1/2H), 4,02 (dd, J = 10, 5, 1/2H), 4,90 (dd, J = 10,7, 6,6, 1/2H), 5,49 (dd, J = 12,3, 10,2, 1/2H), 7,06-7,31 (m, 5H).

RMN ¹³C (isómeros principales) : 18,3 (c), 18,9 (c), 20,7 (c), 20,8 (c), 26,7 (t), 26,9 (t), 28,7 (t), 28,8 (t), 32,1 (d), 32,4 (d), 116,0 (d), 117,8 (d), 125,9 (d), 126,0 (d), 128,9 (d), 129,7 (d), 136,9 (s), 138,5 (s), 168,1 (d), 168,2 (d) ppm.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (II) es un benceno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄ o un indano opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄.
- 5 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (III) es acroleína dietil acetal, diacetato de acroleína, diacetato de metacroleína, diacetato de cronaldehído, diacetato de tigililo, diacetato de dihexenilcarbaldehído.
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el catalizador se selecciona del grupo que consiste en BY₃ y aductos del mismo, FeX₃, CoX₂, NiX₂, ZnX₂, CuX₂ y CuX.
- 10 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el catalizador se selecciona del grupo que consiste en BY₃ y sus aductos, FeX₃ y ZnX₂.
6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** X es un monoanión seleccionado entre el grupo que consiste en acetilacetato opcionalmente sustituido, Cl⁻, Br⁻, carboxilato C₁₋₉, un sulfonato C₁₋₁₀, ClO₄⁻, BF₄⁻, PF₆⁻, SbCl₆⁻, AsCl₆⁻, SbF₆⁻, AsF₆⁻, BR₄⁷⁻, en la que R⁷ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos, tales como átomos de haluro o grupos metilo o CF₃, o un R⁸SO₃⁻, en el que R⁸ es un átomo de cloro o fluoruro.
- 15 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** X es Cl⁻, Br⁻ o trifluorometilsulfonato.
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el catalizador es BF₃ y sus aductos con AcOH, FeCl₃, ZnBr₂ o ZnCl₂.
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** comprende además la etapa de generar *in situ* el compuesto de fórmula (III) o (IV) a partir del correspondiente enal de fórmula (V) o (V') respectivamente,
- 20



en la que R¹, R², R³ y R⁵ tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.