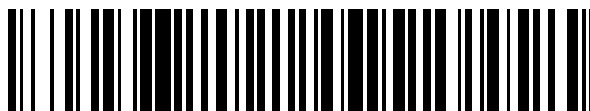


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 190**

51 Int. Cl.:

C07C 29/124	(2006.01)	C07D 307/92	(2006.01)
C07C 33/02	(2006.01)		
C07C 67/00	(2006.01)		
C07C 69/145	(2006.01)		
C07C 69/007	(2006.01)		
C07C 17/08	(2006.01)		
C07C 21/215	(2006.01)		
C07C 1/34	(2006.01)		
C07C 1/04	(2006.01)		
C07C 13/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2013 PCT/EP2013/057653**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13156398**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2013 E 13715694 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2838871**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de (3E, 7E)-homofarnesol**

30 Prioridad:

16.04.2012 EP 12164279

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

20.02.2017

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**BONNEKESSEL, MELANIE;
ERNST, HANSGEORG;
SIEGEL, WOLFGANG;
WINTERFELDT, EKKEHARD y
HOFFMANN, REINHARD, W.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 602 190 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de (3E, 7E)-homofarnesol

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para la producción mejorada de homofarnesol, en particular de (3E,7E)-homofarnesol y preparados de homofarnesol con elevado contenido de (3E,7E)-homofarnesol (también denominado como homofarnesol todo-E).

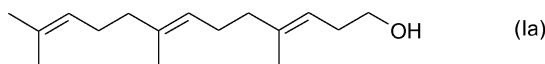
Antecedentes de la invención

Ambrox ® representa la denominación comercial para el compuesto enantioméricamente puro (-)-Ambrox (3aR,5aS,9aS,9bR)-3a,6,6,9a-tetrametildodecahidronafto [2,1-b]furano), una sustancia odorífera requerida. El (-)-Ambrox que ocurre en la naturaleza es el ingrediente olfativo más significativo de ambra, un producto de la digestión de cachalotes.

Los diferentes diastereoisómeros de (-)-Ambrox tienen un olor similar, pero se diferencian parcialmente en su umbral de olor (G. Ohloff, W. Giersch, W. Pickenhagen, A. Furrer, B. Frei, *Helv. Chim. Acta* 68 (1.985) 2.022. G. Fráter, J. A. Bajgrowicz, P. Kraft, *Tetrahedron* 54 (1.998) 7.633). El umbral de olor del 3a-epi(-)-Ambrox es mayor en un factor de 100 que el de (-)-ambrox. El 9b-epi(-)-Ambrox tiene por el contrario, para una calidad de olor casi igual que (-)-ambrox, un umbral de olor con la mitad de intensidad. (+)-Ambrox es ocho veces más débil que el enantiómero natural. El racemato tiene un umbral de olor de 0,5 ppb y se diferencia en sus tonalidades escasamente del (-)-ambrox®. (B. Schäfer *Chemie in unserer Zeit* 2.011, 45, 374).

El homofarnesol es un importante producto intermedio del procedimiento de síntesis para la producción de Ambrox ® (R. L. Snowden, *Chemistry & Biodiversity* 2.008, 5, 958. J. y D. Leffingwell *Specialty Chemical Magazine* 2.011, 30).

En particular, la formación de ciclo del homofarnesol todo-E de la fórmula la



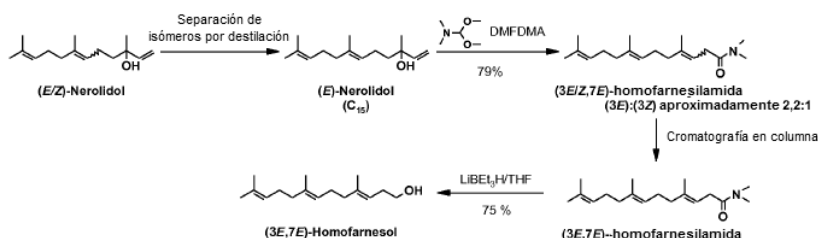
provee Ambrox diastereoisoméricamente puro o bien enantioméricamente puro (Superácidos: P. F. Vlad et al. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, Engl. Transl. 1991, 746; R. L. Snowden, *Chemistry & Biodiversity* 2.008, 5, 958. Acido Lewis ácido-Brönsted: K. Ishihara et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2.002, 124, 3.647. Investigaciones mecanísticas: R. L. Snowden et al. *J. Org. Chem.* 1.992, 57, 955.).

En la literatura se describen diferentes procedimientos para la producción de homofarnesol todo-E:

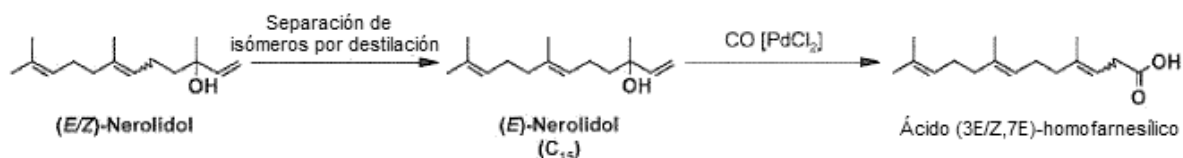
(1) Puede producirse (3E,7E)-homofarnesol estereoisoméricamente puro a partir de (E,E)-farnesol mediante alargamiento C1 de (E, E)-farnesol, según Wittig con metilentrifenil-fosforano y subsiguiente hidrobioración terminal del dieno conjugado siguiendo una síntesis descrita en la literatura (D. S. Dodd et al. *J. Org. Chem.* 1.992, 57, 2.794).

Sin embargo, esta síntesis no representa ninguna aproximación técnico-económica útil al (E,E)-homofarnesol. No se aporta un procedimiento técnico para la producción de farnesol isoméricamente puro.

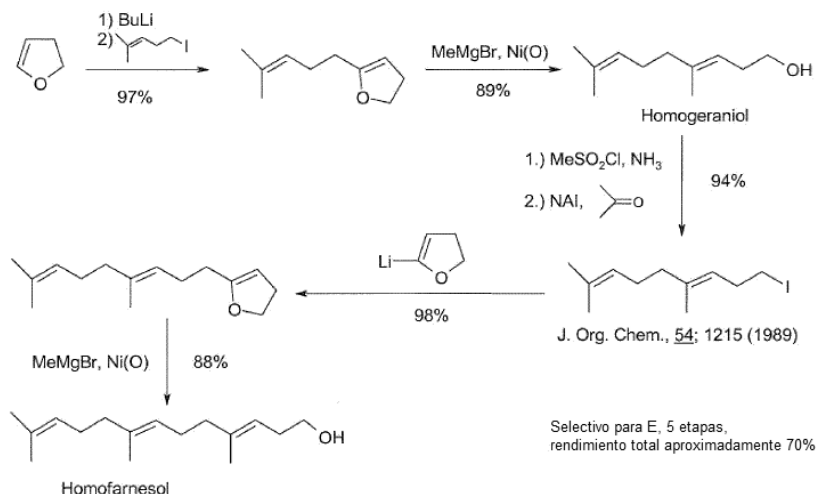
(2) Existe una alternativa conocida en la literatura para la síntesis de (3E,7E)-homofarnesol en el siguiente procedimiento (A. F. Barrero et al. *J. Org. Chem.* 1.996, 61, 2.215.): a) separación por destilación de (E/Z)-nerolidol, b) transformación de (E)-nerolidol con dimetilformamida-dimetilacetil (DMFDMA) en una transposición de Büchi hasta las correspondientes (3E/Z, 7E)-C₁₆-amidas, c) separación por cromatografía instantánea de las amidas estereoisoméricas y d) reducción de la (3E,7E)-amida hasta el correspondiente (3E,7E)-homofarnesol con trietilborohidruro de litio. Son desventajas de esta ruta los rendimientos moderados y la necesaria cromatografía instantánea para la separación de los estereoisómeros.



(3) En un documento de Henkel (WO 92/06063, Henkel Research Corporation) se describe la introducción de un grupo carbonilo en (E)-nerolidol por adición de cantidades catalíticas del compuesto relativamente costoso cloruro de paladio(II). Además, de manera desventajosa, para completarse la reacción tiene lugar a elevadas presiones de CO de aproximadamente 70 bares.



5 (4) Otro pasaje de literatura (P. Kocienski et al. J. Org. Chem. 1989, 54, 1.215) describe la síntesis de homofarnesol a partir de dihidrofurano. Cada ciclo requiere la introducción del grupo alquilo en 5-litio-2,3-dihidrofurano con un yoduro homoalílico seguido del acoplamiento catalizado con Ni(O) con bromuro de metilmagnesio. El homogeraniol puede ser transformado en el correspondiente yoduro y puede repetirse el ciclo. La síntesis es selectiva en E y provee el homofarnesol en 5 etapas con un rendimiento total de aproximadamente 70 %.



15 (5) Otro pasaje de literatura (M. Julia, S. Julia, R. Guegan Bulletin de la Societe chimique des France, 1.960, 1.072-1.079) describe la síntesis de homofarnesol partiendo de bromuro de metilo y acetilciclopropano, mediante una secuencia repetida de 1) formación de Grignard del bromuro, 2) adición de Grignard sobre acetilciclopropano, 3) apertura del anillo de ciclopropano y eliminación de agua mediante HBr hasta dar el correspondiente bromuro de tipo isopreno. Se afirma que se obtienen los correspondientes productos trans, sin embargo no se encuentra ninguna declaración sobre la relación de producto con la eliminación de agua (3 posibles direcciones de eliminación).

20 Con los primeros tres procedimientos descritos anteriormente no se llega nunca directamente al estado de oxidación de homofarnesol. Además, para la reducción del ácido homofarnesílico se requieren costosos reactivos de hidruro. Debido a los reactivos requeridos, el procedimiento (4) no es económicamente atractivo.

Por ello es objetivo de la invención la preparación de un procedimiento mejorado para la producción de homofarnesol, en particular (3E, 7E)-homofarnesol, y compuestos estructuralmente análogos.

25 **Resumen de la invención**

Este objetivo se logró en general mediante el procedimiento de acuerdo con la invención según la reivindicación 1 y en particular mediante una configuración especial de este procedimiento para la producción de (3E, 7E)-homofarnesol.

30 La estrategia de síntesis descansa en especial en el acoplamiento de los componentes C₁₃ y C₃ en una reacción de Wittig. Como componente C₃ sirve la sal ciclopropilfosfonio conocida en la literatura (A. Brandi et al. Chem. Rev. 1.998, 589 y la literatura allí citada). El componente C₁₃ geraniacetona está disponible a escala industrial como

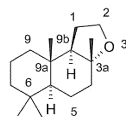
producto intermedio barato de la cadena de valor de citral. El isómero (E) deseado es obtenible vía destilación. Esta estrategia de acoplamiento puede ser transferida a homólogos del componente C₁₃ geranilacetona de cadena más corta o cadena más larga.

Descripción detallada de la invención

5 a) definiciones generales

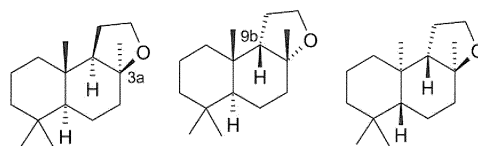
Si no se suministran datos en sentido contrario, entonces son válidos los siguientes significados:

"Ambrox" comprende en particular (-)-Ambrox de la fórmula



(-)-Ambrox

10 en forma estereoisoméricamente pura o dado el caso en mezcla con al menos uno de los siguientes diastereoisómeros:



3a-epi(-)-Ambrox 9b-epi(-)-Ambrox (+)-Ambrox

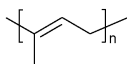
"Enantioméricamente puro" significa que aparte del enantiómero mencionado en especial, no es analíticamente detectable ninguna otra forma enantiomérica de un compuesto químico con por lo menos un centro de asimetría.

15 "Hidrocarbilo" debe interpretarse ampliamente y comprende radicales hidrocarburo de cadena recta o con una o varias ramificaciones con 1 a 50 átomos de carbono, que dado el caso puede contener en su cadena heteroátomos adicionales, como por ejemplo O, N, NH, S. En particular hidrocarbilo representa radicales hidrocarburo de la longitud de cadena mencionada anteriormente, de cadena recta, y sobre todo con una o varias ramificaciones, sin embargo sin heteroátomos. Hidrocarbilo comprende por ejemplo los radicales alquilo o alquenilo definidos a continuación, en particular radicales alquilo C₁-C₂₀, C₁-C₁₀ o C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, o radicales alquenilo de cadena recta o ramificada, con una o varias, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 insaturaciones con dobles enlaces conjugados o en particular no conjugados.

25 "Alquilo" representa en particular radicales hidrocarburo saturados de cadena recta o ramificada con 1 a 4, 1 a 6, 1 a 8, 1 a 10, 1 a 14 o 1 a 20 átomos de carbono, como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metil-propilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo; así como n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, así como los análogos de ellos con una o varias ramificaciones.

30 "Alcoxi" representa los análogos O-alquilo de los radicales alquilo mencionados anteriormente, como por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxí, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletoxí; así como por ejemplo pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi o 1-etil-2-metilpropoxi.

40 "Alquenilo" representa en particular análogos de los radicales alquilo mencionados anteriormente, insaturados, de cadena recta o ramificada y exhibe en particular 2 a 4, 2 a 6, 2 a 8, 2 a 10, 2 a 14 o 2 a 20 átomos de carbono. En particular estos pueden tener una o varias insaturaciones como por ejemplo 2, 3, 4 o 5. Al respecto, los dobles enlaces son dobles enlaces no acumulados. En particular los dos dobles enlaces son conjugados o sobre todo no conjugados. A modo de ejemplo, un radical alquenilo adecuado comprende dado el caso elementos estructurales repetitivos de tipo isopreno



en el que n puede representar un valor numérico entero de 1 a 8, como por ejemplo 1,2,3 o 4.

"Acilo" (como tal o como componente de radicales "O-acilo") representa en particular radicales derivados de ácidos monocarboxílicos C₁-C₂₄ de cadena recta o ramificada, dado el caso con una o varias insaturaciones, dado el caso sustituido, como por ejemplo ácidos monocarboxílicos C₁-C₆ o C₁-C₄. Por ejemplo son útiles radicales acilo derivados de los siguientes ácidos carboxílicos: ácidos saturados, como ácidos fórmico, acético, propiónico y n- e i-butírico, n- e i-valerianoico, ácido caprónico, ácido onántico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido undecanoico, ácido láurico, ácido tridecanoico, ácido mirístico, ácido pentadecanoico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido nonadecanoico, ácido araquínico, ácido behénico, ácido lignocérico, ácido cerotínico y ácido melísico; ácidos monoinsaturados, como ácido acrílico, ácido crotónico, ácido palmitoleico, ácido oleico y ácido erúxico; y ácidos diinsaturados, como ácido sórbico y linoleico. Si en los ácidos grasos están presentes dobles enlaces, entonces estos pueden estar presentes tanto en forma cis como también en forma trans.

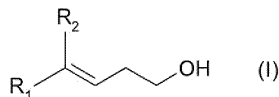
"Ariilo" representa en particular un radical aromático con 6 a 20 como por ejemplo 6 a 10 átomos de carbono en el anillo, mono o polinuclear, preferiblemente mono o dinuclear, en particular mononuclear, dado el caso sustituido, como por ejemplo fenilo, bifenilo, naftilo, como 1- o 2-naftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo, indenilo y fenantrenilo. Estos radicales ariilo pueden portar dado el caso 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes iguales o diferentes, a modo de ejemplo elegidos de entre halógeno, alquilo, en particular con 1 a 4 átomos de carbono, alquenoilo, en particular con 2 a 4 átomos de carbono, OH, alcoxi, en particular con 1 a 4 átomos de carbono, acilo, en particular con 1 a 4 átomos de carbono, NH₂ o NO₂.

"Halógeno" representa F, Cl, Br o I.

b) Elaboraciones especiales

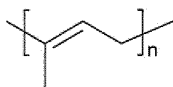
La presente invención se refiere en particular a las siguientes realizaciones:

1. Procedimiento para la producción de compuestos de la fórmula general I



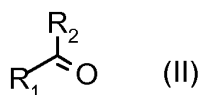
en la que

R₁ representa un radical hidrocarburo con 1 a 50 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, dado el caso con una o varias insaturaciones (como por ejemplo 1 o 2), por ejemplo radical hidrocarbilo C₁-C₂₀, C₁-C₁₁ o C₁-C₆, como en particular un radical alquenoilo C₁-C₂₀, C₁-C₁₁ o C₁-C₆ de cadena recta o ramificada o un radical alquenoilo C₂-C₂₀, C₂-C₁₀ o C₂-C₆ de cadena recta o ramificada con uno o varios dobles enlaces conjugados o en particular no conjugados, o por ejemplo representa un radical de tipo isopreno en la fórmula



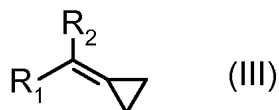
en la que n representa 1, 2, 3, 4 o 5, en la que dado el caso la cadena de hidrocarburo contiene heteroátomos; y R₂ representa H o alquilo C₁-C₆, en particular metilo o etilo, en el que

a) un compuesto carbonilo de la fórmula II



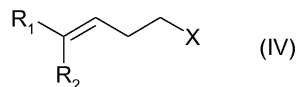
en la que R₁ y R₂ poseen los significados indicados anteriormente,

reacciona por medio de la formación de olefina de Wittig hasta dar un ciclopropano de la fórmula general (III)



en la que R₁ y R₂ poseen los significados indicados anteriormente,

b) el ciclopropano de la fórmula III reacciona con apertura de anillo hasta dar un compuesto de la fórmula IV



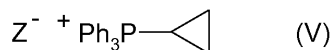
5 en la que R₁ y R₂ poseen los significados indicados anteriormente, y X representa halógeno, como por ejemplo Cl o Br, o O-R', en la que R' representa H, acilo, como acilo C₁-C₄, en particular acetilo, Tf-acetilo o SO₂-R'', en la que R'' representa alquilo, en particular alquilo C₁-C₄ o arilo dado el caso sustituido, en particular dado el caso fenilo sustituido;

y

c) transforma el compuesto de la fórmula general IV en el compuesto de la fórmula general I.

10 2. Procedimiento según la forma de realización 1, en el que para la transformación en olefina de Wittig después de la etapa a), se usa una sal de ciclopropilfosfonio.

3. Procedimiento según la forma de realización 2, en el que la sal de ciclopropilfosfonio es un compuesto de trifenilfosfonio de la fórmula

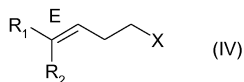


15 en la que Z⁻ representa el anión de un ácido fuerte, como en particular un halogenuro, como por ejemplo fluoruro, cloruro o bromuro, preferiblemente bromuro.

20 4. Procedimiento según la forma de realización 3, en el que se produce el compuesto de la fórmula V, por reacción de a) bromobutirilactona con trifenilfosfina y subsiguiente descarboxilación térmica o b) reacción de 1,3-dibromopropano con trifenilfosfina, en particular en presencia de una base, como en particular una base sin propiedades nucleofílicas (como por ejemplo PhLi, NaH, tert.-butilato de K), y a continuación se transforma en ciclo el producto de reacción.

25 5. Procedimiento según una de las formas de realización anteriores, en el que la apertura del anillo de la etapa b) ocurre en presencia de un ácido Lewis (como por ejemplo AlCl₃, BF₃, SiCl₄, PF₅, Sn(OTf)₂, Cu(OTf)₂) o bien ácido Brønstedt/ácido protónico (como por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido sulfúrico, ácido pivalico, ácido isobutírico, ácidos alquil y arilsulfónicos, por ejemplo ácido metanosulfónico o para-toluenosulfónico) y un nucleófilo (como por ejemplo OH⁻, formiato, acetato, propionato, pivalato, isobutirato, alquil- y arilsulfonato, por ejemplo metanosulfonato o para-toluenosulfonato, cloruro, bromuro), en el que tf representa trifluorometanosulfonilo.

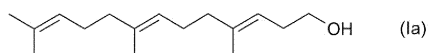
30 6. Procedimiento según la forma de realización 5, en el que la apertura del anillo ocurre de manera esencialmente estereoselectiva, en particular selectiva en E (respecto a R₁).



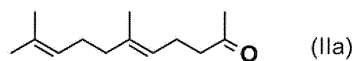
35 Al respecto, se da la selectividad en E en particular, cuando después de la apertura del anillo se forma un exceso cuantitativo (molar) de la forma E (es decir E: Z >1, como por ejemplo >1.01, como por ejemplo >1.5 o >2, como por ejemplo en el intervalo de 1,5 a 100, 2 a 50 o 2,2 a 10; o se forma E de manera cuantitativa, es decir la forma Z no es analíticamente detectable).

40 7. Procedimiento según una de las formas de realización anteriores, en el que en la etapa c) el compuesto de la fórmula general IV en el que, cuando X representa O-acilo, como por ejemplo O-acetilo, se ejecuta en una escisión de éster, o cuando X representa halógeno, como por ejemplo Cl o Br, el halogenuro se transforma en un éster, como por ejemplo con una sal del ácido fórmico (por ejemplo formiato de sodio) se transforma en el correspondiente éster de ácido fórmico, y a continuación se escinde este éster.

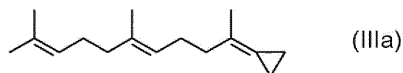
8. Procedimiento según una de las formas anteriores de realización, en las que se obtiene un producto que contiene un (3E, 7E)-homofarnesol de la fórmula la



9. Procedimiento según la forma de realización 8, en el que en la etapa a) reacciona E-geranilacetona de la fórmula IIa



con halogenuro de ciclopropilfosfonio, de modo que se obtiene el ciclopropano de la fórmula IIIa



5

10. Compuesto de la fórmula IIIa.

11. Procedimiento para la producción de Ambrox enantioméricamente puro o una mezcla de estereoisómeros de Ambrox, en el que se produce (3E, 7E)-homofarnesol según un procedimiento de acuerdo con una de las formas de realización 1 a 9 anteriores y el homofarnesol así formado reacciona de manera de por sí conocida por vía química o enzimática, hasta dar Ambrox enantioméricamente puro o racémico o cualquier mezcla de estereoisómeros de ellos.

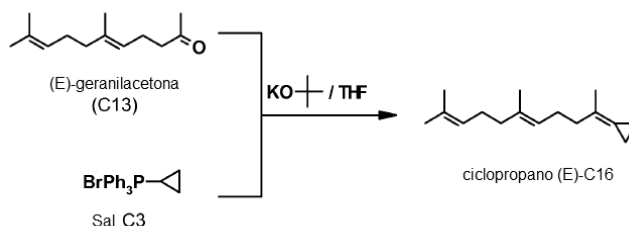
10

c) Descripción detallada del procedimiento de acuerdo con la invención

En virtud de una forma preferida de realización para la producción de homofarnesol todo-E, se ilustra en más detalle el principio del procedimiento de acuerdo con la invención, sin estar limitada a esta reacción especial. Por ello, las configuraciones especiales pueden ser transferidas a otros compuestos de partida usados.

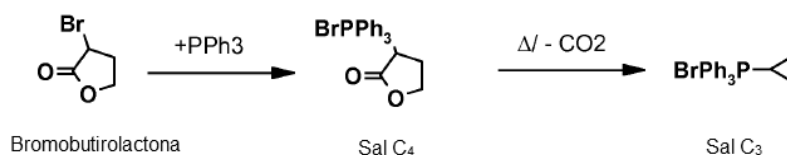
15

El componente C₁₆ ciclopropano (E)-C₁₆ puede ser obtenido mediante formación de olefina de Wittig de (E)-geranilacetona con la sal de ciclopropiltrifenilfosfonio como sigue:



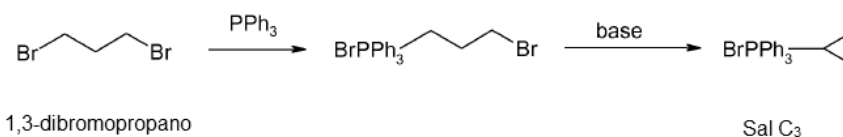
Puede producirse la sal C₃ siguiendo las prescripciones de la literatura, a partir de α-bromobutirolactona, en dos etapas mediante una sal C₄ como producto intermedio (S. Fliszár et al. Helv. Chim. Acta 1.963, 46, 1.580. H. J. Bestmann et al. Tetrahedron Lett. 1.966, 3.591. E. E. Schweizer et al. J. Chem. Soc., Chem. Comm. 1.966, 666. H. J. Bestmann et al. Angewandte Chemie 1.965, 77, 1.011.):

20



Una alternativa para la síntesis de la sal C₃ partiendo de 1,3-dibromopropano es así mismo conocida a partir de la literatura (K. Sisido et al. Tetrahedron Lett. 1.966, 3.267. A. Maercker et al. Tetrahedron 1.994, 50, 2.439. K. Utimoto et al. Tetrahedron 1.973, 29, 1.169., E. E. Schweizer et al. J. Org. Chem. 1.968, 33, 336.):

25

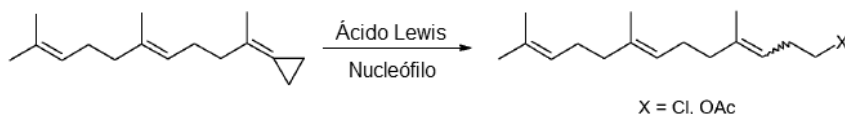


Las obtenciones de olefina según Wittig con bromuro de ciclopropiltrifenilfosfonio son descritas sólo poco en la literatura (A. Brandi et al. Chem. Rev. 1.998, 589 y la literatura allí citada. M. Giersig et al. Chem. Ber. 1.988, 525.). Los rendimientos para estas reacciones de Wittig con diversas cetonas (por ejemplo ciclohexanona,

30

benzofenona) están entre 43 % y 80 %. Para evitar las reacciones secundarias se usan bases sin propiedades nucleofílicas (PhLi, NaH, tert.-butilato de K), como en el caso presente las bases relativamente baratas tert.-butilato de K o NaH. En general, en las reacciones de Wittig los rendimientos para olefinas trisustituidas son bajos y para olefina tetrasustituidas, aún peores (H. G. Ernst, Carotenoids, volumen 2, Synthesis, pp. 80 y siguientes).

- 5 De modo sorprendente se determinó de acuerdo con la invención, que la formación de olefina de Wittig de bromuro de ciclo-propiltrifenilfosfonio con una cetona alifática como (E)-geranilacetona usando tert.-butilato de potasio hasta ciclopropano (E)-C₁₆, transcurre con rendimientos > 90 % (véase Ejemplo 1). La reacción de Wittig puede ocurrir con el uso de 2 equivalentes de NaH también partiendo de la sal TPP-bromopropano y con formación in situ de ciclo hasta la sal de ciclopropilfosfonio, en un muy buen rendimiento de > 90 % (véase Ejemplo 2).
- 10 El ciclopropano (E)-C₁₆ hasta ahora desconocido en la literatura, puede ser abierto en presencia de un ácido, por ejemplo un ácido Lewis como AlCl₃ o BF₃*Et₂O y un nucleófilo de manera regio- y estereoselectiva hasta derivados de homofarnesilo.



- 15 La apertura de anillo de derivados de alquilidenociclopropano había sido descrita en la literatura (H. Pellissier Tetrahedron 2.010, 66, 8.341 y literatura allí citada), sin embargo no se consideró como ocurre en nuestro caso ninguna cadena lateral con dobles enlaces (véase Ejemplos 3 y 4).

- 20 A continuación puede transformarse el cloruro de homofarnesilo en el homofarnesol, mediante sustitución clásica de acetato e hidrólisis. De modo alternativo, puede prepararse el homofarnesol siguiendo la literatura (H. A. Zahalka et al. Synthesis 1.986, 763.) partiendo del cloruro de homofarnesilo mediante el formiato y subsiguiente hidrólisis (véase Ejemplo 5).

Pueden separarse 3E,7E- y 3Z/7E-homofarnesol así como los correspondientes isómeros 3Z mediante destilación, de modo que se obtiene 3E,7E-homofarnesol puro.

El homofarnesol así formado puede ser transformado en ciclo entonces en una segunda etapa hasta Ambrox (véase Ejemplo 6).

- 25 Al respecto, esta formación de ciclo puede ocurrir de manera de por sí conocida o como se describe en los siguientes ejemplos de ejecución. Para ello entran en consideración tanto la formación de ciclo enzimática como también química.

Así, por ejemplo a partir del documento Wo 2010/139719 se conoce la formación enzimática de ciclo por medio de la ciclasa de escualeno-hopeno, sobre la cual se hace aquí expresa referencia.

- 30 Las reacciones de formación química de ciclo usando un superácido (ácido fluorosulfónico en 2-nitropropano) son conocidas por ejemplo a partir de P. F. Vlad et al. Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, Engl. Transl. 1.991, 746. Otros procedimientos comprenden una formación de ciclo que incluye la formación de ciclo enantioselectiva de polieno de homofarnesiltriethylsililéter en presencia de O-(o-fluorobencil)-binol y SnCl₄, como se describe en Yamamoto (H. Yamamoto et al. J. Am. Chem. Soc. 2.002, 3.647).

35 Parte experimental

A) materiales y procedimientos

Análisis por HPLC:

Procedimiento 1)

Ajustes del aparato y condiciones cromatográficas:

- 40 Aparato: Agilent Series 1100

Columna : Zorbax Eclipse XDB-C18 1,8 μm 50*4,6 mm combinada con una Zorbax Extend C18 1,8 μm 50*4,6 mm de Agilent®

Eluyente : -A: agua con 0,1 % vol H₃PO₄

ES 2 602 190 T3

-B: Acetonitrilo con 0,1 % vol H₃PO₄

Tiempo min	en	% B	Flujo
0,0		70	1
10,0		80	1
13,0		100	1
Tiempo min	en	% B	Flujo
17,0		100	1
17,1		70	1

Detector: Detector UV $\lambda=197$ nm, BW=4 nm

Rata de flujo: 1 ml/min

5 Inyección: 1 μ L

Temperatura: 50 °C

Duración: 20 minutos

Presión: aproximadamente 160 bares

Procedimiento 2)

10 Ajustes del aparato y condiciones cromatográficas:

Aparato: Agilent Series 1100

Columna: Chiralpak AD-RH 5 μ m 150*4,6 mm de Daicel®

Eluyente: -A: agua con 0,1 % vol H₃PO₄

-B: Acetonitrilo con 0,1 % vol H₃PO₄

Tiempo min	en	% B	Flujo
0,0		30	1,2
25,0		70	1,2
30,0		100	1,2
40,0		100	1,2
40,1		30	1,2

15

Detector: Detector UV $\lambda=205$ nm, BW=5 nm

Rata de flujo: 1,2 ml/min

Inyección: 5 μ L

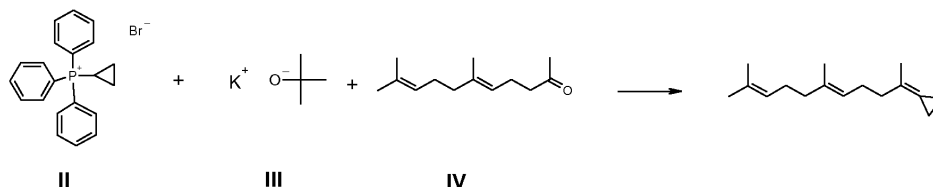
Temperatura: 40 °C

20 Duración: 45 minutos

Presión: aproximadamente 70 bares

B) Ejemplos de producción

Ejemplo 1: reacción de Wittig partiendo de sal de sal de ciclopropilfosfonio con tertbutilato de potasio



5 Sustancias de entrada:

640 ml	(7.890,58 mmol	I	tetrahidrofurano	24,7 eq
598,96 g)			M = 72,11 g/mol	
122,6 g	(320 mmol)	II	sal de ciclopropilfosfonio	1 eq
			M = 383.27 g/mol	
10 35,91 g	(320 mmol)	III	tert-butilato de potasio	1 eq
			M = 112,21 g/mol	
48,6 g	(288 mmol)	IV	E-Geranylacetona	0,9 eq
			M = 194,32 g/mol	

15 Se enjuaga el reactor con nitrógeno. Se colocan 500 ml de THF (I) y se enfría a 0 °C. Se agrega al mortero sal de ciclopropilfosfonio (II) desmenuzada, se enjuaga adicionalmente con la cantidad residual (140 ml) de THF (I) y se agita a 0°C por 8 minutos. Se añade bajo atmósfera de N₂ tert-butilato de potasio (III), con ello aumenta la temperatura interior a 5 °C. Se agita enseguida la suspensión adicionalmente hasta que está roja-naranja, a continuación a aproximadamente 0°C por 2 horas.

20 Se añade gota a gota geranylacetona (IV) en un periodo aproximado de 10 minutos (¡ligera exotermia!), después se agita adicionalmente por 15 minutos con temperatura de aceite de -2 °C. A continuación se calienta la mezcla de reacción con delta 1°C (temperatura de aceite a temperatura interior). Cuando se alcanza la temperatura interior de 35 °C, se agita adicionalmente durante la noche con temperatura de aceite de 35 °C. Después de un tiempo total de agitación de 24 horas (control de rendimiento vía DC: n-heptano/EE = 10:1) se acondiciona la carga. Para la suspensión de la reacción se añaden a 35°C de temperatura interior 1000 ml de n-heptano y mediante regulación del vacío se retira tanto destilado, que la temperatura interior no supera 35 °C, se calienta con delta de 15°C frente a la temperatura interior. A una presión de 155 mbar se reduce la temperatura de aceite hasta 35 °C, a continuación se ventila con N₂. Se vacían el destilado y la trampa de condensación. (Fracción 1: 494 g, en ella 259 g de THF según % A por GC). Se aplica vacío al equipo hasta 150 mbar. Mediante regulación del vacío se retira tanto destilado que la temperatura interior no supera 35 °C, se calienta con delta 15°C frente a la temperatura interior. A una presión de 95 mbar se reduce la temperatura de aceite hasta 20 °C, a continuación se ventila con N₂. Se vacían el destilado y la trampa de condensación. (Fracción 2: 292 g, de ella 63 g de THF según % A GC). En total se separaron por destilación aproximadamente 320 g de THF (según % A GC, sin embargo se sobrevaloró n-heptano) de 569 g.

35 Con agitación se incorporan al contenido del reactor (suspensión, 20 °C) 530 g de agua, separación de fases después de aproximadamente 5 minutos. Se descarta la fase 1 inferior (UP1, 395 g, marrón pálido). Se agita la fase superior 1 con TPPO-Mulm con 500 ml de agua por 5 minutos, separación de fases después de 5 minutos. Se descarta la fase inferior 2 (UP2, 559 g, marrón pálido). Se agita la fase superior 2 con TPPO-Mulm con 500 ml de agua/metanol (1:1 partes en volumen, 455 g) 5 minutos, se desactiva el agitador. El TPPO no está completamente disuelto en el agua/MeOH. La separación de fases ocurre después de 5 minutos. Fase inferior 3 (UP3, 545 g, fase turbia). Se agita la fase superior 3 con TPPO-Mulm con 500 ml de agua/metanol (1:1 partes en volumen, 455 g) por 5 minutos, se desactiva el agitador. Ahora el TPPO está completamente disuelto, fases claras! La separación de fases ocurre después de 5 minutos. Fase inferior 4 (UP4, 557 g, fase turbia). Se agita una vez más la fase superior 4 con 500 ml de agua/metanol (1:1 partes en volumen, 455 g) por 5 minutos, se inactiva el agitador. Se observan fases casi claras! La separación de fases ocurre después de 5 minutos. Fase inferior-5 (UP5, 454 g, fase débilmente turbia). Se lava una vez más la fase superior 5 con 500 ml agua, se separan las fases. Se descarta la

fase inferior 6 (UP6, 509 g, fase clara). Se evapora la fase superior 6 (303 g) en el evaporador rotativo (baño a 45 °C, vacío total en la bomba de aceite.)

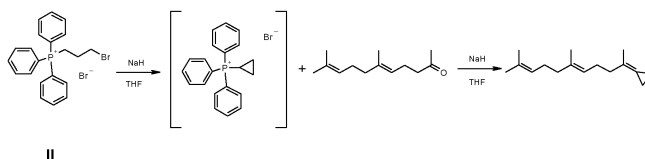
Se obtienen 60,4 g de producto valioso (aceite amarillo). El producto deseado pudo ser aislado con una pureza de aproximadamente 97,2 % A (E&Z) y aproximadamente 93 % de rendimiento, referido a la geranilacetona, respecto a la sal de C₃-fosfonio el rendimiento es de 84,0 %.

5

Procedimiento HPLC 2

RT	Sustancia	% FI
6,14	TPPO	1,51
10,7 9	E-Geranilacetona	0,24
RT	Sustancia	% FI
20,6 4	Z-C16-Ciclopropano	6,03
22,2 5	E-C16-Ciclopropano	91,2 1

Ejemplo 2: Reacción de Wittig partiendo de la sal de TPP-bromopropano con NaH



10

Sustancias de entrada:

250 ml	(3.082,3 mmol)	I	tetrahidrofurano	12,3 eq
222,25 g			M = 72,11 g/mol	
126,6 g	(250 mmol)	II	sal C ₄ HPLC - 91,67 % en peso	1 eq
22 g	(550 mmol)	III	hidruro de sodio en aceite mineral al 60 %	2,2 eq
			M = 24 g/mol	
48,6 g	240,1 mmol	IV	Geranilacetona	0,96 eq
	ref. a (E)		90 %(E) y 6 %(Z)	
	y (Z)		M = 194,32 g/mol	0,9
	225 mmol			eq
20	ref. a (E)			

25

Se coloca la sal C₄ (II) a temperatura ambiente en THF(I). Se lava tres veces el hidruro de sodio (III) con en cada caso 100 ml de n-hexano, se seca en corriente de nitrógeno y se agrega. Se agita adicionalmente la suspensión blanca por 4,5 horas a temperatura ambiente (control de rendimiento vía HPLC). Después se agrega geranilacetona (IV) y se calienta por 21 horas a 35 °C. Después se agregan a la suspensión amarillenta 500 ml de n-heptano. A continuación se elimina el THF en el evaporador rotativo. A la suspensión remanente se añaden 500 ml de agua/metanol y se separan las fases. Se realiza extracción a la fase acuosa por dos veces con 250 ml de n-heptano. Se lavan las fases orgánicas combinadas por seis veces con 250 ml de agua/metanol para separar NaBr y TPPO formados. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo a 50 °C/10 mbar. Se obtienen 50,6 g de producto valioso como un aceite marrón, claro.

Geranilacetona	Rendimiento	Rendimiento (%) ref. a Σ	Rendimiento (%) ref.	Rendimiento (%) ref. a
----------------	-------------	--------------------------	----------------------	------------------------

ES 2 602 190 T3

a	100 %	E&Z % en peso		a Σ E&Z FI %		ciclopropano EC ₁₆ FI %	
[mmol] [g]	[g]		[%]	[g]	[%]	[g]	[%]
240	52,4	49,3	94,2	49,2	93,9		
225	49,1					46,1	94,0

Procedimiento HPLC 2:

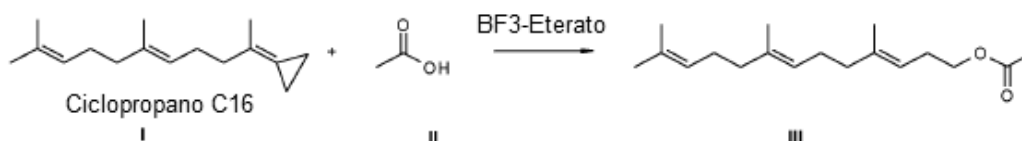
Ensayo :	36.257/	A	
RT	Sustancia	FI %	
2,68	Sal C ₃		
Ensayo :	36.257/	A	
3,27	Sal C ₄		
6,05	TPPO		
10,65	E-Geranylacetona	0,4	
20,57	Ciclopropano Z-C ₁₆	6,0	
RT	Sustancia	FI %	
22,16	Ciclopropano E-C ₁₆	91,2	

Procedimiento HPLC 1:

Ensayo :	36.257/	A	
RT	Sustancia	FI %	% en peso
1,05	Sal C ₃		
1,10	Sal C ₄		
1,27	TPPO		
3,64	Geranylacetona		
14,53	Ciclopropano C ₁₆	97,2	97,5

5

Ejemplo 3: Apertura de anillo con BF₃-eterato y ácido acético glacial



Sustancias de entrada:

Sustancia	Pureza %	Peso molecular g/mol	Masa g	Cantidad de sustancia en mol	Eq
Ciclopropano C ₁₆	90,3 (ref. a E- & Z)	218,38	109,2	0,452	1
Ácido acético glacial	100	60,05	1.914	31,875	70,5
BF ₃ - eterato	100	141,93	9,05	0,0638	0,14
Ácido acético glacial	100	60,05	204	3,4	7,5

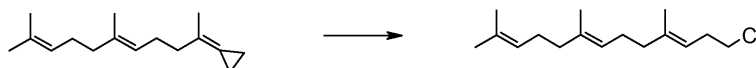
- 5 Se disuelve el ciclopropano C₁₆ (I) en ácido acético glacial (II) y surge una solución amarilla, clara. Se diluye previamente el BF₃-eterato en ácido acético glacial y se agrega dentro de 2 minutos a temperatura ambiente. La solución gradualmente oscura, ningún calor de reacción. Durante la noche se agita a temperatura ambiente. Se obtiene una solución clara, marrón oscuro (Análisis por HPLC). Después de 27 horas a temperatura ambiente se añaden a la solución clara, marrón oscuro, 2,5 litros de agua y 1 litros de ciclohexano y se separan las fases. Se realiza extracción dos veces a la fase acuosa con 0,5 litros de ciclohexano. Se lavan por cuatro veces sucesivamente las fases orgánicas combinadas, con 0,2 litros de agua, 0,25 litros de solución saturada de NaHCO₃ y nuevamente 0,25 litros de agua. Se seca la fase orgánica superior con sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo a 40 °C/4mbar. Se obtienen 122,5 g de producto valioso como producto crudo líquido, naranja (teoría 118,3 g) (Procedimiento analítico HPLC 2: A). Se obtiene el acetato de homofarnesilo en una relación 3Z,7E : 3E,7E de 1 : 2,45.
- 10
- 15 Para la primera fase acuosa, durante la noche separaron aproximadamente 150 ml de fase orgánica. Se aisló ésta y así mismo se lavó con agua y solución saturada de NaHCO₃. Se secó la fase orgánica superior con sulfato de sodio y se concentró en el evaporador rotativo a 40 °C/4mbar. Se obtuvieron otros 7,0 g de producto valioso (Procedimiento analítico HPLC 2: B).

Método HPLC 2.% de superficie										
min	10,70	14,10	15,18	16,61	17,78	18,84	20,13	20,68	22,27	>28
	Geranilacetona	Esteroisómero de 12-Acetoxi-Hofa-acetato	3E/Z, 7Z-Hofa-acetato	3E/Z, 7Z-Hofa-acetato	3Z, 7E-Hofa-acetato	3E, 7E-Hofa-acetato	Ciclopropano Z-C16	Ciclopropano E-C16		
Reactivo	5,1	0	0	0	0	0	0	5,7	84,6	0,1
A	3,6	3,4	7,1	2,8	6,8	17,2	42,1	0	0,2	7,9
B	3,0	2,6	6,6	2,1	6,9	16,1	40,5	0	0,3	8,3

El producto deseado pudo ser aislado con una pureza de aproximadamente 60 % y un rendimiento de aproximadamente 62 %. Una extracción posterior de la primera fase acuosa pudo elevar el rendimiento a 65 %.

Ejemplo 4: Apertura de anillo con AlCl₃ y ácido acético glacial

5



Sustancias de entrada:

Sustancia	Pureza %	Peso molecular g/mol	Masa g	Cantidad de sustancia en mol	Eq
Ciclopropano C ₁₆	94,6 (ref. a E- & Z) 88,7 (ref. a E)	218,38	34,5	0,15	1
Ácido acético glacial	100	60,05	192,4	3,2	21
Sustancia	Pureza %	Peso molecular g/mol	Masa g	Cantidad de sustancia en mol	Eq
Cloruro de aluminio	100	133,34	7,27	0,055	0,36

10

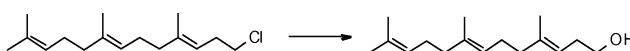
Se coloca el ciclopropano C₁₆ a temperatura ambiente en ácido acético glacial. Se añade tricloruro de aluminio. Se agita por 17,5 horas a temperatura ambiente (control de rendimiento vía cromatografía en capa delgada y HPLC). A continuación se añaden a la carga de reacción 600 ml de agua y se realiza extracción dos veces con 200 ml de ciclohexano. Se combinan las fases orgánicas (pH = 3-4) y se lavan con 120 g de NaOH (al 5 %). Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo a 50 °C/10mbar. Se obtienen 35,4 g de producto valioso como líquido naranja, es decir para una pureza de 96,4 de porcentaje de área por HPLC en un rendimiento de 90 %, respecto a la suma de los isómeros.

15

Procedimiento HPLC 2:

Ensayo :		A	Relación
RT	Sustancia	FI %	E/Z
10,65	E- Geranilacetona	0,4	
20,35	3Z, 7Z- Cloruro de homofarnesilo	1,8	1
20,69	Ciclopropano C ₁₆ Z		
21,29	3Z, 7E- Cloruro de homofarnesilo	4,4	2,4
22,27	Ciclopropano C ₁₆ E (ident. con 3E,7Z- Cloruro de homofarnesilo)		
22,27	3E, 7Z- Cloruro de homofarnesilo	24,1	1
23,79	3E, 7E- Cloruro de homofarnesilo	66,1	2,7
Σ 96,4 FI %			

Ejemplo 5: Sustitución de cloruro de homofarnesilo hasta homofarnesol



20

Sustancias de entrada:

Sustancia	Pureza [%]	Peso molecular [g/mol]	Masa / Volumen	Cantidad de sustancia [mol]	Eq

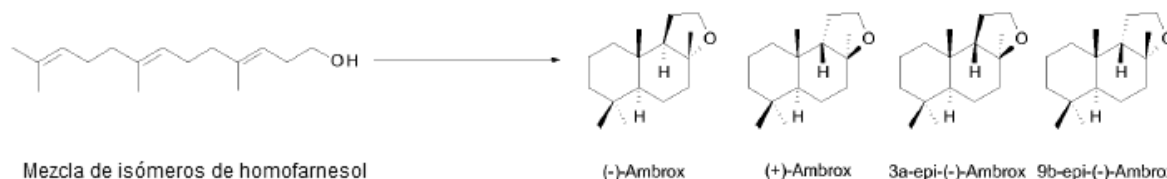
Cloruro de homofarnesilo	96,3 (referido a todos los isómeros de cloruro de homofarnesilo) 1 : 2,7 3E,7Z : 3E,7E 1: 2,4 3Z,7Z : 3Z,7E	254,842	12,6 g	0,0475	1
Tolueno			10 mL		
Formiato de sodio	97	68,01	19,4 g	0,285	6
Bromuro de tetrabutilamonio		322,38	2,28 g	0,0071	0,15
NaOH	25	40	7,6 g	0,0475	1

5 Se coloca cloruro de homofarnesilo a temperatura ambiente en tolueno. Se añaden formiato de sodio y bromuro de tetrabutilamonio. Se lleva la suspensión a 110 °C y se agita por 10 horas (control de rendimiento vía HPLC; procesamiento del ensayo: se agita 1 ml de mezcla de reacción con 1 ml de NaOH al 25 % por 1 hora a temperatura ambiente. Fase de tolueno → HPLC). A continuación se añade a la carga de reacción NaOH al 25 % y se agita por 60 minutos a temperatura ambiente (pH = 10 - 11). Después se añade la presente suspensión sobre 10 300 ml de agua destilada y se realiza extracción con 100 ml de tolueno. Se lava la fase orgánica una vez con 150 mL, una vez con 100 ml de agua totalmente desmineralizada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo a 50 °C / 10 mbar hasta que está seco. Se obtienen 11,1 g de producto valioso como aceite claro, marrón, es decir para una pureza de 71,4 por ciento de superficie por HPLC en un rendimiento de 70 %, referido a la suma de los isómeros 3E,7E- y 3E,7Z de homofarnesol.

Procedimiento HPLC 2:

Ensayo:			Relación
RT	Sustancia	FI %	E/Z
13,59	3E, 7Z- Homofarnesol	17,6	1
14,79	3E, 7E- Homofarnesol	53,8	3,1

Ejemplo 6: Formación química de ciclo de homofarnesol hasta el Ambrox



15

A continuación se describen diferentes variantes del procedimiento para una formación química de ciclo:

a) condiciones: 2-nitropropano, ácido sulfúrico concentrado, - 78 °C

Sustancias de entrada:

Sustancia	Pureza %	Peso molecular g/mol	Masa / volumen	Cantidad de sustancia mol	Eq
Homofarnesol	90,1	236,4	1 g	0,00423	1
	(3Z,7E: 5 % y 3E,7E: 85,1 % HPLC quiral)				
Ácido sulfúrico concentrado		98,08	3,9 g / 2,12 mL	0,04	9,4
2-Nitropropano		89,09	99,2 g / 100 mL		

5 Se colocó ácido sulfúrico concentrado en 50 ml de 2-nitropropano bajo atmósfera de nitrógeno a - 78 °C. Se añadió gota a gota una solución de 1 g de homofarnesol en 50 ml de 2-nitropropano a - 78 °C en un periodo de 30 minutos. El control de la reacción ocurrió vía DC: después de 2 horas estaba consumido el reactivo. Para el procesamiento se llevó la carga de reacción a 0 °C y a continuación se añadió lentamente a 200 ml de solución saturada de NaHCO₃. Se realizó extracción tres veces con 100 ml de dietiléter. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con 100 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en el evaporador rotativo hasta que estaba seco. Se obtuvo una mezcla de isómeros de al menos (-) y (+)-Ambrox y 9b-epi(-)-Ambrox y 3a-epi(-)-Ambrox (véase arriba).

b) Condiciones: 2-nitropropano, ácido trifluorometanosulfónico, - 78 °C

10 Sustancias de entrada:

Sustancia	Pureza %	Peso molecular g/mol	Masa / Volumen	Cantidad de sustancia mol	Eq
Homofarnesol	90,1 (3Z,7E: 5 % y 3E,7E: 85,1 % HPLC quiral)	236,4	1 g	0,00423	1
Sustancia	Pureza %	Peso molecular g/mol	Masa / Volumen	Cantidad de sustancia mol	Eq
Ácido trifluorometansulfónico		150,08	6 g / 3,54 mL	0,04	9,4
2-Nitropropano		89,09	99,2 g / 100 mL		

15 Se colocó ácido trifluorometanosulfónico en 50 ml de 2-nitropropano bajo atmósfera de nitrógeno a - 78 °C. Se añadió gota a gota una solución de 1 g de homofarnesol en 50 ml de 2-nitropropano - 78 °C en un periodo de 30 minutos. El control de la reacción ocurrió vía DC: después de 2 horas estaba consumido el reactivo. Para el procesamiento se llevó la carga de reacción a 0 °C y a continuación se añadió lentamente a 200 ml de solución saturada de NaHCO₃. Se realizó extracción tres veces con 100 ml de dietiléter. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con 100 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en el evaporador rotativo hasta que estaba seco. Se obtuvo una mezcla de isómeros de al menos (-) y (+)-Ambrox y 9b-epi(-)-Ambrox y 3a-epi(-)-Ambrox (véase arriba).

20 **c) Condiciones: 2-nitropropano, ácido fluorosulfónico, -78 °C**

(véase P. F. Vlad et al. Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii, Engl. Transl. 1991, 746)

Sustancias de entrada:

Sustancia	Pureza %	Peso molecular g/mol	Masa / Volumen	Cantidad de sustancia mol	Eq
Homofarnesol	83,3 (3Z,7E: 3E,7E = 1 : 15,1)	236,4	1 g	0,00423	1
Ácido fluoro sulfónico		100,07	4g	0,04	9,4
2-nitropropano		89,09	99,2 g / 100 mL		

25 Se colocó ácido fluorosulfónico en 50 ml de 2-nitropropano bajo atmósfera de nitrógeno a - 90 °C. Se añadió gota a gota una solución de 1 g de homofarnesol en 50 ml de 2-nitropropano a - 90 °C. Se agita por otras 25 horas a - 78 °C. Para el procesamiento se llevó la carga de reacción a 0 - 5 °C y a continuación se añadió lentamente a 200 ml de solución saturada de NaHCO₃. Se realizó extracción tres veces con 100 ml de dietiléter. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con 100 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en el evaporador rotativo hasta que estaba seco. Se obtuvo una mezcla de isómeros de al menos (-) y (+)-Ambrox y 9b-epi(-)-Ambrox y 3a-epi(-)-Ambrox (véase arriba) y se separó por destilación en un tubo de

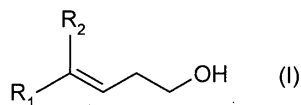
30

bolas.

Se hace expresa referencia sobre la divulgación de los documentos impresos aquí mencionados.

REIVINDICACIONES

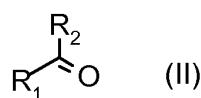
1. Procedimiento para la producción de compuestos de la fórmula general I



en la que

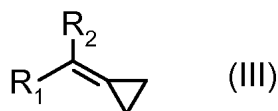
5 R_1 representa un radical hidrocarburo con 1 a 50 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, dado el caso con una o varias insaturaciones, conteniendo la cadena de hidrocarburo dado el caso heteroátomos y R_2 representa H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en el que

a) un compuesto carbonilo de la fórmula II



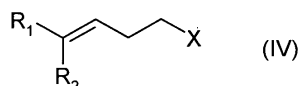
10 en la que R_1 y R_2 poseen los significados indicados anteriormente,

se hace reaccionar por medio de la formación de olefina de Wittig hasta dar un ciclopropano de la fórmula general (III)



en la que R_1 y R_2 poseen los significados indicados anteriormente,

15 b) se hace reaccionar el ciclopropano de la fórmula III con apertura de anillo hasta dar un compuesto de la fórmula IV



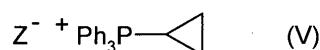
en la que R_1 y R_2 poseen los significados indicados anteriormente, y X representa halógeno o representa $\text{O-R}'$, en donde R' representa H, acilo, Tf-acetilo o $\text{SO}_2\text{-R}''$, en donde R'' representa alquilo o arilo;

20 y

c) se transforma el compuesto de la fórmula general IV en el compuesto de la fórmula general I.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que para la producción de olefina de Wittig según la etapa a) se usa una sal de ciclopropilfosfonio.

25 3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la sal de ciclopropilfosfonio es un compuesto de trifenilfosfonio de la fórmula V



en la que Z^- representa el anión de un ácido fuerte, como en particular un halogenuro, preferiblemente bromuro.

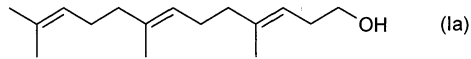
30 4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que se produce el compuesto de la fórmula V en lo cual a) se hace reaccionar bromobutirolactona con trifenilfosfina y a continuación se descarboxila térmicamente o b) se hace reaccionar 1,3-dibromopropano con trifenilfosfina y a continuación se cicla el producto de reacción.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la apertura del anillo de la etapa b) ocurre en presencia de un ácido Lewis o bien ácido Brønstedt/ácido protónico y un nucleófilo.

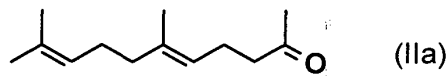
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la apertura del anillo es esencialmente estereoselectiva, en particular selectiva para E (respecto a R_1).

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa c) se transforma el compuesto de la fórmula general IV en un compuesto de la fórmula general I en el cual, cuando X representa OR', se lleva a cabo una escisión de éster, o, cuando X representa halógeno, se transforma el halogenuro en un éster, preferiblemente el éster de formiato, y a continuación se escinde este éster.

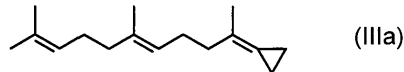
- 5 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que se obtiene un producto que contiene un (3E, 7E)-homofarnesol de la fórmula la



- 10 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que en la etapa a) se hace reaccionar E-geranilacetona de la fórmula IIa



con halogenuro de ciclopropilfosfonio, de modo que se obtiene el ciclopropano de la fórmula IIIa



10. Compuesto de la fórmula IIIa.

- 15 11. Procedimiento para la producción de Ambrox enantioméricamente puro o de una mezcla de estereoisómeros de Ambrox, en el que se produce (3E, 7E)-homofarnesol según un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 y el homofarnesol así formado es transformado de manera de por sí conocida por vía química o enzimática en Ambrox enantioméricamente puro o en una mezcla de estereoisómeros de Ambrox.