

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 371**

51 Int. Cl.:

C07C 67/08 (2006.01)
C07C 69/013 (2006.01)
C07C 45/54 (2006.01)
C07C 49/385 (2006.01)
C07C 68/06 (2006.01)
C07C 69/96 (2006.01)
C07C 45/51 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2004 PCT/JP2004/016767**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2006 WO06051595**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2004 E 04799627 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 1845078**

54 Título: **Proceso para la producción de una cetona cíclica grande y compuestos intermedios para la misma**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.10.2017

73 Titular/es:
**TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION
(100.0%)
37-1, Kamata 5-chome, Ohta-ku
Tokyo-to 144-8721, JP**

72 Inventor/es:
**MATSUDA, HIROYUKI y
TANAKA, SHIGERU**

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 635 371 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

Proceso para la producción de una cetona cíclica grande y compuestos intermedios para la misma

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un método para producir una cetona muscona macrocíclica, en particular un método de producción de muscona por reacción de adición de metilo en conjugación 1,4 de 2-ciclopentadecenona

10 Estado de la técnica

Recientemente, la tendencia de las personas hacia los productos naturales ha ido aumentando y, en el campo de las fragancias, también suscita interés una fragancia con aroma de almizcle que tiene una propiedad de aroma más fuerte y que recuerda característicamente un entorno natural. Además, existe también la necesidad de desarrollar un nuevo material de fragancia derivado de un compuesto natural o igual o similar a un compuesto natural, desde el punto de seguridad para los seres humanos y el medio ambiente.

La muscona es el componente principal de la fragancia en el almizcle natural y está contenida en la cantidad de 0,5 a 2% en la misma. La muscona fue descubierta por Walbaum en 1906, y su estructura química fue determinada por Ruzicka en 1926. La muscona natural es (-)-(R)-3-metilciclopentadecanona, pero su producto comercial es un isómero sintético DL. Cuando se compara la fragancia del isómero (-)-(R) y el isómero (+)-(S), el isómero (R) tiene una fragancia con aroma de almizcle que se difunde en forma más fuerte (valor umbral: 3 ppm), mientras que el isómero (S) tiene una fragancia química con aroma de almizcle, menos difusiva, pobre y débil (valor de umbral: 10 ppm), y por lo tanto, se sabe que la intensidad de la fragancia del isómero (R) es tres veces mayor que la del isómero (S) (véase, por ejemplo, a continuación, el documento 1 que no es de patente y el documento 2 que no es de patente).

Documento 1 que no es de patente: Indo Motoichi, "Aromachemical Synthetic - Chemistry and Commodity knowledge", The Chemical Daily, 6 de marzo de 1996, páginas 492 a 497.

Documento 2 que no es de patente: "Recently technology on Synthetic Aromachemical", CMC Publishing, 1982, páginas 72 a 90.

Por las razones anteriormente expuestas, existen muchos informes de los estudios sobre el método de preparación de muscona, en particular, de (-)-(R)-muscona. Entre ellos, se considera prometedor un método para producir una muscona ópticamente activa por reacción de adición de metilo en conjugación 1,4 de 2-ciclopentadecenona, y recientemente se han publicado algunos informes sobre los métodos de preparación de (-)-(R)-muscona en una reacción de metilación asimétrica usando un ligando ópticamente activo. Por ejemplo, se ha informado que es posible obtener resultados favorables utilizando un compuesto que tiene un grupo auxiliar quiral aminoalcohol que contiene un esqueleto de bornano en la preparación (véase el documento 3 que no es de patente, a continuación). Sin embargo, el método reportado de producción de la (-)-(R)-muscona usando un grupo auxiliar quiral está aún en etapa de comercialización, porque tiene desventajas ya que requiere una temperatura de reacción extremadamente baja de -78°C, un tiempo de reacción prolongado, y el uso de un grupo auxiliar quiral en una cantidad en exceso de un equivalente o más. En otro ejemplo, hay un informe de que un compuesto de fosfito quiral particular produjo un resultado favorable cuando se examinaron diversos ligandos de fosfito quirales en una cantidad catalítica (véase el documento 4 que no es de patente, a continuación). Sin embargo, el método indicado muestra un rendimiento de 53% incluso a una concentración ineficientemente baja a una proporción de disolvente/sustrato de aproximadamente 50 y, por lo tanto, no es deseable. En otro ejemplo más, se describe una producción de alto rendimiento de muscona usando un complejo de cobre de 4-(cis-2,6-dimetilpiperidina)-(R)-dinaftodioxafosfepina o 4-(R,R-2,5-difenilpirrolidina)-(R)-dinaftodioxafosfepina como un ligando quiral (véase el documento 1 de patente, a continuación), pero la literatura no describe la reacción a una concentración mayor. Cuando la reacción se lleva a cabo a mayor concentración, los métodos convencionales causan un problema de rendimiento pobre del producto objetivo por generación de subproductos de alto peso molecular. Además, el empleo de una condición de reacción extrema tal como una temperatura extremadamente baja, una concentración baja o un período de reacción prolongado da como resultado un aumento del coste de producción. El bajo rendimiento de la reacción también conduce al aumento del coste de producción. Por lo tanto, existe una necesidad urgente por un método para producir la muscona económicamente con alto rendimiento sin emplear una condición de reacción tal como una temperatura extremadamente baja, una concentración baja, o un período de reacción prolongado.

Documento 3 que no es de patente: J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1193 (1992)

Documento 4 que no es de patente: Synlett 1999, No. 11, páginas 1181-1183

Documento 1 de patente: Solicitud de patente coreana abierta a consulta pública No. 2001-49811

65

El documento JP-A-7267 968 se refiere a un procedimiento para producir (Z) -3-metil-2-ciclopentadeceno-1-ona. Con este fin se hace reaccionar un enol-éter en presencia de un complejo de paladio divalente para obtener un precursor de musconas.

5 ALESAKIS, ALEXANDRE Et AL enseñan "Novel biphenol phosphoramidite ligands for the enantioselective coppercatalyzed conjugate addition of dialkyl zincs" en SYNLETT (9), 135 - 1378 CODEN: SYNLES, ISSN:09365214, 2001 pero no se refiere a musconas.

10 IULIANO, ANNA et al. describen " deoxycholic acid-based phosphites as chiral ligands in the enantioselective conjugate addition of dialkylzincs to cyclic enones for the preparation of (-)-(R)-muscone" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, 15 (16), 2533-2538 Coden: TASYE3; ISSN: 0957-4166, 2004 utilizando fosfitos basados en ácido desoxicólico para obtener una muscona estereoespecífica.

15 Sumario de la invención

Problemas a resolver por la invención

20 Un objeto de la presente invención, que se ha hecho en las circunstancias anteriores, es proporcionar un método para producir muscona con alto rendimiento mediante reacción de adición metilo en conjugación 1,4 de 2-ciclopentadecenona bajo una condición práctica sin emplear una condición de reacción tal como una temperatura extremadamente baja o una concentración baja.

Medios para resolver los problemas

25 Después de estudios intensivos para resolver los problemas anteriores, los inventores han descubierto que es posible obtener la muscona objetivo con alto rendimiento en una concentración más alta mediante etapas de formación de un nuevo derivado de enol atrapando un anión de enol generado por una reacción de adición de metilo en conjugación 1,4 de 2-ciclopentadecenona con un depurador adecuado mientras se restringe la generación de subproductos y luego se descompone el derivado de enol por un método común y después de estudios adicionales, se completa la presente invención.

La presente invención tiene los aspectos de las reivindicaciones 1 a 10.

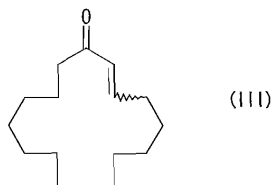
35 Efectos avanzados de la invención

De acuerdo con la presente invención, es posible producir una muscona objetivo con alta concentración y con alto rendimiento atrapando el anión de enol generado por la reacción de adición de metilo en conjugación 1,4 de 2-ciclopentadecenona para preparar un nuevo derivado de enol y luego someter a solvólisis la fracción enol.

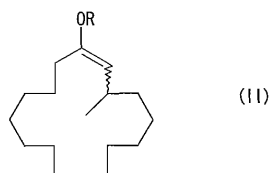
40 Mejor modo de llevar a cabo la invención

A continuación, se describirá en detalle la presente invención.

45 En la presente invención, como se ha descrito anteriormente, la 2-ciclopentadecenona representada por la fórmula general (III):



50 (en el que la línea ondulada representa un isómero cis y/o un isómero trans de doble enlace) se somete a reacción de adición en conjugación 1,4 con un reactivo de metilación de metal orgánico en presencia de un catalizador de cobre o níquel y un depurador de aniones enol para producir un derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno representado por la fórmula general (II):



55

(en la que R representa un grupo acilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, un grupo alquiloxycarbonilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, o un grupo sililo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, y la línea ondulada es la misma mencionada anteriormente).

Como ejemplo de la 2-ciclopentadecenona representada por la fórmula general (III), que se usa en esta reacción, se ilustra (E)-2-ciclopentadecenona, pero la 2-ciclopentadecenona utilizada en esta reacción no está limitada a la misma. Por ejemplo, se puede usar también (Z)-2-ciclopentadecenona o una mezcla de sus isómeros geométricos. (E)-2-ciclopentadecenona puede prepararse por un método conocido (véase, por ejemplo, los siguientes documentos 2 y 3 de patente y el documento 5 que no es de patente) y un método similar al de la misma. En la invención, cualquiera de los compuestos preparados por un método conocido o un método similar al mismo o que se encuentra disponible comercialmente, pueden usarse como 2-ciclopentadecenona.

Documento 2 de patente: solicitud de patente japonesa abierta al público (JP-A) No. 1-321556

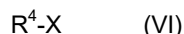
Documento 3 de patente: JP-A No. 2001-369422

Documento 5 que no es de patente: J. Korean Chem. Soc., 40, 243 (1996)

Como catalizador de cobre para uso en la reacción, se puede usar cualquiera de los catalizadores de cobre tradicionalmente utilizados en la reacción de adición de metilo en conjugación 1,4. Ejemplos de catalizadores de cobre incluyen triflato de cobre (II) (Cu(OTf)₂), triflato de cobre (I) (CuOTf), acetilacetato de cobre (II) (Cu(acac)₂), trifluoroacetato de cobre (II) (Cu(OCOCF₃)₂), acetato de cobre (II) (Cu(OAc)₂), sulfato de cobre (II) (CuSO₄), cloruro cuproso (CuCl), cloruro cúprico (CuCl₂), bromuro cuproso (CuBr), bromuro cúprico (CuBr₂), yoduro cuproso (CuI), yoduro cúprico (CuI₂), cianuro cuproso (CuCN), perclorato cuproso (CuClO₄), naftenato cúprico (Cu(OCOC₁₀H₉)₂), tetrafluoroborato de cobre (II) (Cu(BF₄)₂), y tetraclorocobre (II) dilitio (Li₂CuCl₄); y son preferibles triflato de cobre (II) (Cu(OTf)₂), triflato de cobre (I) (CuOTf), y similares.

Como catalizador de níquel para uso en la reacción, se puede usar cualquiera de los catalizadores de níquel tradicionalmente usados en la reacción de adición de metilo en conjugación 1,4. Ejemplos de los catalizadores de níquel incluyen acetilacetato de níquel (Ni(acac)₂), cloruro de níquel (NiCl₂), bromuro de níquel (NiBr₂), yoduro de níquel (NiI₂) y acetato de níquel Ni(OCOCH₃)₂; y son preferibles acetilacetato de níquel (Ni(acac)₂), cloruro de níquel (NiCl₂), y similares.

Ejemplos del depurador de aniones enol para uso en la reacción incluyen un depurador de aniones enol representado por la siguiente fórmula general (VI):



(en la que R⁴ representa un grupo acilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, un grupo alquiloxycarbonilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, o un grupo sililo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, y X representa un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, o OR' (en donde R' representa un grupo acilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, o un grupo alquiloxycarbonilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático)).

En la fórmula general (VI), los ejemplos de un grupo acilo de cadena lineal o ramificada en el R⁴, que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, incluyen grupos acilo que tienen de uno a tres átomos de hidrógeno del mismo que pueden estar sustituidos con un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, y un grupo terc-butilo), un grupo alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, y un grupo terc-butoxi), un átomo de halógeno (tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo), un grupo nitro y similares, tal como un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo cloroacetilo, un grupo dicloroacetilo, un grupo tricloroacetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo pivaloilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo hexanoilo, un grupo octanoilo, un grupo decanoilo, un grupo dodecanoilo, un grupo benzoilo, un grupo 4-trioilo, un grupo 4-terc-butylbenzoilo, un grupo 4-anisoilo, un grupo 4-clorobenzoilo y un grupo 4-nitrobenzoilo.

Ejemplos de un grupo alquiloxycarbonilo de cadena lineal o ramificada en el R⁴, que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, incluyen grupos alquiloxycarbonilo que tienen uno a tres átomos de

hidrógeno del mismo que pueden estar sustituidos con un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono (tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo y un grupo terc-butilo), un grupo alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi y un grupo terc-butoxi), un átomo de halógeno (tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo), un grupo nitro y similares, tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo aliloxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo p-clorobenciloxicarbonilo, un grupo p-bromobenciloxicarbonilo, un grupo p-metoxibenciloxicarbonilo y un grupo p-nitrobenciloxicarbonilo.

Ejemplos de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada en el R^4 , que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, incluyen grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo y un grupo octilo.

El grupo alquilo puede tener un sustituyente no participante en la reacción, y los ejemplos típicos de los sustituyentes incluyen grupos alquilo inferiores que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo y un grupo terc-butilo), grupos alcoxi inferiores que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi y un grupo terc-butoxi), átomos de halógeno (tales como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo) y un grupo nitro.

Ejemplos de un grupo sililo de cadena lineal o ramificada en el R^4 , que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, incluyen grupos tri-alquil C_{1-6} -sililo tales como un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo trisopropilsililo, un grupo dimetilisopropilsililo, un grupo dietilisopropilsililo, un grupo dimetil(2,3-dimetil-2-butil)sililo, un grupo terc-butildimetilsililo y un grupo dimetilhexilsililo), grupos dialquil C_{1-5} -aril C_{6-18} -sililo (tales como el grupo dimetilcumilsililo), grupos diaril C_{6-18} -alquil C_{1-6} -sililo (tales como un grupo terc-butildifenilsililo y un grupo difenilmetsililo), grupos tri-aril C_{6-18} -sililo (tales como un grupo trifenilsililo) y grupos sililo trisustituidos que incluyen grupos tri-aralquil C_{7-19} -sililo (tales como un grupo tribencilsililo y un grupo tri-p-xilil-sililo).

En la invención, entre los grupos en el R^4 : un grupo acilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, un grupo alquilocarbonilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático y un grupo sililo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, son preferibles el grupo acilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático y el grupo alquilocarbonilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático.

Ejemplos preferibles del depurador de aniones enol usados en la presente invención incluyen anhídridos de ácido tales como anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butanoico, anhídrido pentanoico y anhídrido benzoico; haluros de ácido tales como cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, cloruro de propionilo, bromuro de propionilo, cloruro de butirilo, bromuro de butirilo, cloruro de pentanoilo, bromuro de pentanoilo y cloruro de benzoilo; dicarbonatos tales como dicarbonato de dimetilo, dicarbonato de dietilo, dicarbonato de dipropilo y dicarbonato de dibencilo; cloruro de trimetilsililo; y triflato de trimetilsililo. Particularmente preferibles entre estos son anhídridos de ácido tales como anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butanoico, anhídrido pentanoico y anhídrido benzoico; dicarbonatos tales como dicarbonato de dimetilo, dicarbonato de dietilo, dicarbonato de dipropilo y dicarbonato de dibencilo; y similares.

Ejemplos del reactivo de metilación de metal orgánico utilizado en la reacción incluyen dimetilzinc ($ZnMe_2$), cloruro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio, yoduro de metilmagnesio, metil-litio y trimetilaluminio, y son preferibles dimetilzinc ($ZnMe_2$) y similares.

Como disolvente utilizado en la reacción, puede usarse cualquier disolvente inerte que no sea partícipe de la reacción. Ejemplos preferidos de los mismos son disolventes orgánicos que incluyen disolventes hidrocarbonados tales como pentano, hexano y heptano; disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y mesitileno; disolventes éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil-terc-butílico, éter dibutílico, éter ciclopentilmetílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano y 1,3-dioxolano; disolventes éster tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo; disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, dicloroetano y clorobenceno; y disolventes mezclados que comprenden dos o más de los mismos. Entre estos se prefieren disolventes hidrocarbonados tales como pentano, hexano y heptano; disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y mesitileno; y disolventes éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil-terc-butílico, éter dibutílico, éter ciclopentilmetílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano y 1, 3-dioxolano. La cantidad de disolvente utilizada es normalmente de una a 200 veces en volumen, preferiblemente de 5 a 100 veces

en volumen, particularmente preferiblemente de 10 a 50 veces en volumen, con respecto a 1 parte en peso de la 2-ciclopentadecenona representada por la fórmula general (III).

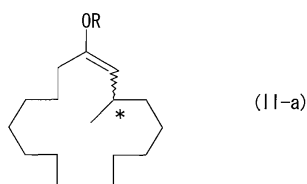
5 El catalizador de cobre y el catalizador de níquel se usan en la reacción en una cantidad de aproximadamente normalmente 0,1 a 20% en moles, preferiblemente aproximadamente 1,0 a 10% en moles, con respecto a 1 mol de la 2-ciclopentadecenona (III). El depurador de aniones de enol se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 moles, preferiblemente aproximadamente 1,2 a 3,0 moles, con respecto a 1 mol de la 2-ciclopentadecenona (III). El reactivo de metilación del metal orgánico se utiliza en una cantidad de normalmente 1,0 a 5,0 moles, preferiblemente de 1,2 a 3,0 moles, con respecto a 1 mol de la 2-ciclopentadecenona (III).

10 La reacción se lleva a cabo normalmente bajo una atmósfera de gas inerte tal como gas nitrógeno o gas argón. La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura de aproximadamente -80°C a 50°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente -30°C a 30°C, normalmente aproximadamente durante 10 minutos a 20 horas, preferiblemente aproximadamente durante 30 minutos a 10 horas. Sin embargo, estas condiciones pueden ser alteradas según sea necesario de acuerdo con los materiales reactivos usados y las cantidades del compuesto de cobre y otros.

15 Cuando se preparan derivados racémicos de 3-metil-ciclopentadeceno en la reacción, se puede añadir un ligando basado en fósforo tal como trifenilfosfina, tributilfosfina, tri-terc-butilfosfina, fosfito de trifenilo o fosfito de trietilo según sea necesario para un progreso más suave de la reacción. El ligando se utiliza en una cantidad de normalmente aproximadamente 1 a 10 moles equivalentes, preferiblemente aproximadamente 1,5 a 5 moles equivalentes, con respecto a 1 mol del catalizador de cobre o níquel.

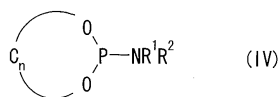
25 Un producto objetivo puede aislarse después de la reacción por tratamiento posterior común y según sea necesario por un método de purificación tal como destilación, recristalización o cromatografía en columna.

30 En la presente invención, cuando se produce un derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno representado por la fórmula general (II) a partir de la 2-ciclopentadecenona representada por la fórmula general (III) anterior, realizando la reacción en presencia de un ligando ópticamente activo, es posible preparar un derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno ópticamente activo representado por la fórmula general (II-a):



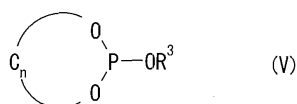
35 (en donde R representa un grupo acilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, un grupo alquilo carbonilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, o un grupo sililo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático; * representa un átomo de carbono asimétrico; y la línea ondulada representa un isómero cis y/o un isómero trans de doble enlace).

40 El ligando ópticamente activo no está particularmente limitado, si produce un 3-metil-1-ciclopentadeceno (II) ópticamente activo que es un compuesto objetivo. Ejemplos de los ligandos ópticamente activos usados en la presente invención incluyen un ligando ópticamente activo representado por la fórmula general (IV):



45 (en donde C_n representa un grupo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, que puede formar un anillo junto con dos átomos de oxígeno y un átomo de fósforo; R¹ y R² representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, una cadena o un grupo alquilo cíclico, arilo, alcanilo o aralquilo que pueden estar sustituidos con un sustituyente, o grupos que pueden formar un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R¹ y R²), y

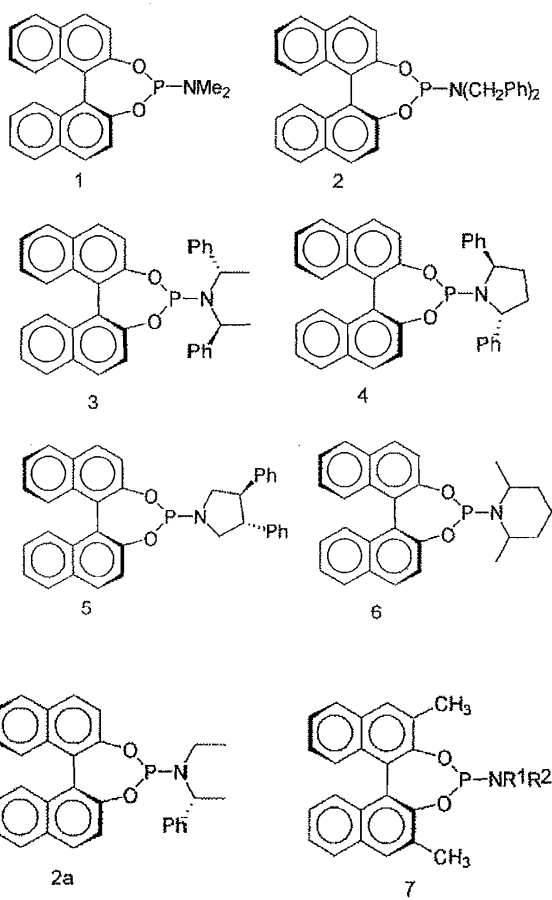
50 un ligando ópticamente activo representado por la fórmula general (V):



55

(en donde, C_n es el mismo que se mencionó anteriormente, R^3 representa un átomo de hidrógeno o una cadena o un grupo alquilo cíclico, arilo, alcanóilo o aralquilo que puede estar sustituido con un sustituyente).

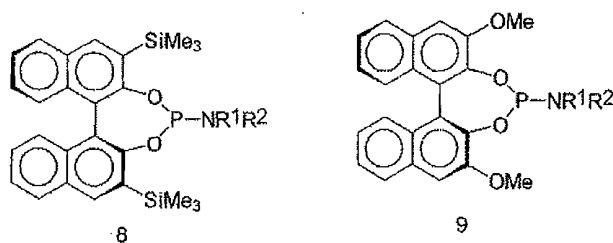
En los ligandos ópticamente activos representados por las fórmulas generales (IV) y (V), C_n y/o R^1 y/o R^2 y/o R^3 son grupos ópticamente activos o parte de un componente ópticamente activo. C_n representa una cadena C_4 (cadena de cuatro átomos de carbono que puede estar sustituida opcionalmente) predominantemente sustituida quiralmente en una configuración, que tiene un exceso de enantiómero de preferiblemente más del 95%, más preferiblemente más del 99%, particularmente preferiblemente más del 99,5%. Preferiblemente, C_n forma un anillo de 7 miembros que tiene cuatro átomos de carbono junto con dos átomos de O y un átomo de P y los dos pares de carbonos en los cuatro átomos de carbono forman respectivamente parte de un grupo arilo o un grupo naftilo. Ejemplos del ligando ópticamente activo representado por la fórmula general (IV) favorablemente utilizado en la presente invención incluyen los siguientes. Sin embargo, el ligando ópticamente activo representado por la fórmula general (IV) no está limitado a estos ejemplos típicos. El ligando ópticamente activo representado por la fórmula general (IV) incluye las constituciones de los enantiómeros de los compuestos representados como ejemplos y una constitución deseada de los enantiómeros se selecciona de acuerdo con la actividad óptica del producto objetivo.



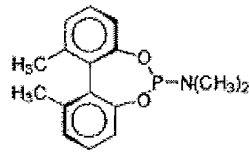
20

25

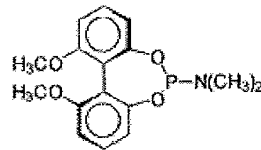
(R^1 y R^2 : Hace referencia a lo anterior)



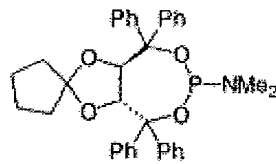
(R^1 y R^2 : Hace referencia a lo anterior) (R^1 y R^2 : Hace referencia a lo anterior)



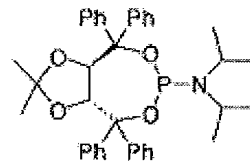
10



11

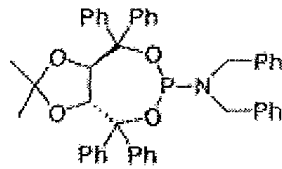


12

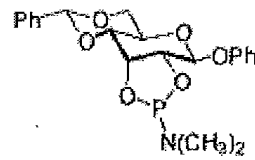


13

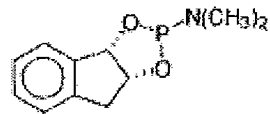
5



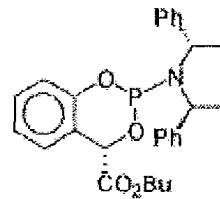
14



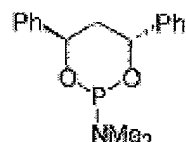
15



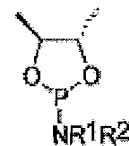
16



17



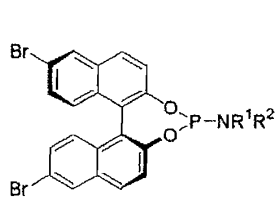
18



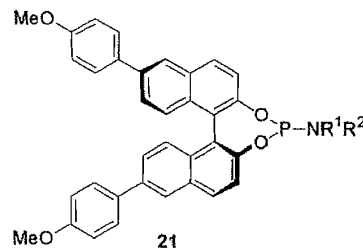
19

10

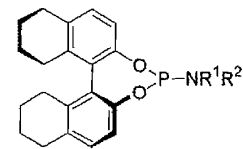
(R¹ y R²: Hace referencia a lo anterior)



20



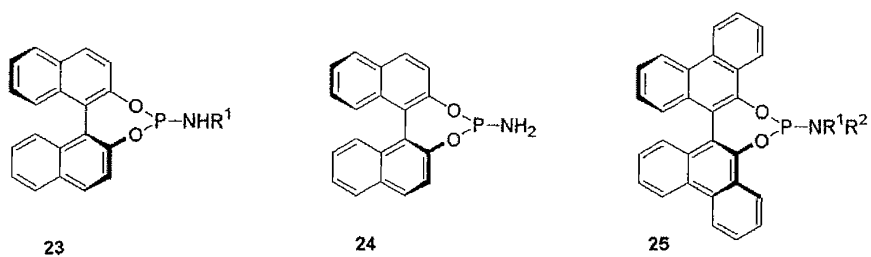
21



22

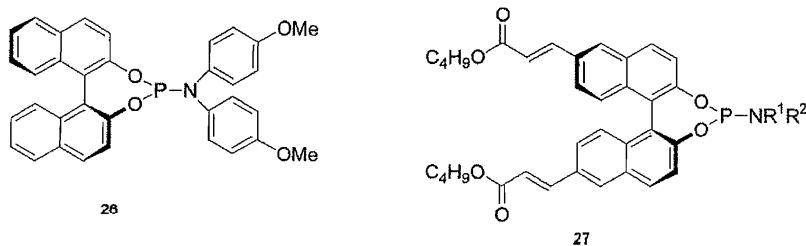
15

(R¹ y R²: Hace referencia a lo anterior) (R¹ y R²: Hace referencia a lo anterior) (R¹ y R²: Hace referencia a lo anterior)



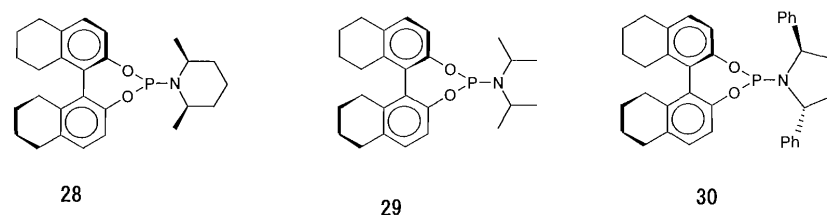
(R¹: Hace referencia a lo anterior)

(R¹ y R²: Hace referencia a lo anterior)

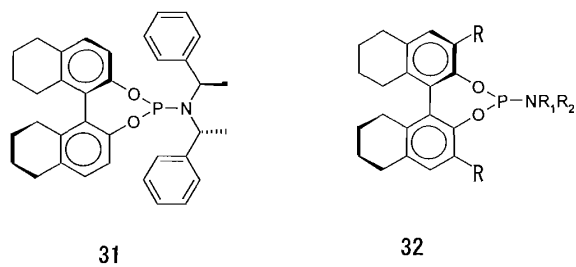


5

(R¹ y R²: Hace referencia a lo anterior)



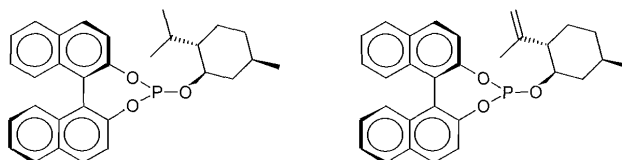
10

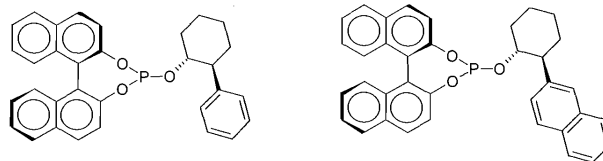


R: Me, OMe, SiMe₃, Br

15
20

Como ejemplos específicos de compuestos representados por la fórmula general (V), que es el ligando ópticamente activo favorablemente usado en la presente invención, se ilustran anteriormente compuestos de ligandos ejemplificados representados por la fórmula general (IV) en donde la fracción NR¹R² allí está sustituida con una fracción OR³. Ejemplos del ligando ópticamente activo representado por la fórmula general (V) incluyen los siguientes. Sin embargo, el ligando ópticamente activo representado por la fórmula general (V) no está particularmente limitado a esos ejemplos típicos. Los ejemplos también incluyen las constituciones de sus enantiómeros y una constitución deseable de los enantiómeros se selecciona de acuerdo con la actividad óptica del producto objetivo.



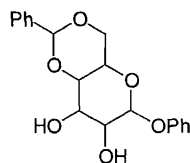


Los ligandos ópticamente activos representados por las fórmulas generales (IV) y (V) se preparan fácilmente por un método de producción conocido (véase, por ejemplo, el siguiente documento 6 que no es de patente).

5 Documento 6 que no es de patente: Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie Banda XII/2. Organische phosphorverbindungen. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1964, Parte 2 (4ª edición), páginas 99-105.

10 En el primer método de producción preferible descrito en el documento 6 que no es de patente, se deja reaccionar un compuesto HO-C_n-OH con P(NMe₂)₃ o P(NEt₂)₃ (Me: metilo y Et: etilo) y luego, con R¹R²NH o R³OH preferiblemente en un disolvente que tiene un punto de ebullición de 80°C o superior, tal como tolueno. Ejemplos del catalizador favorable para esta última reacción incluyen cloruro de amonio, tetrazol y triflato de benzimidazolío.

15 Ejemplos del compuesto HO-C_n-OH incluyen bisnaftoles quirales tales como (R)- o (S)-1,1'-bi(2-naftol); bisfenoles quirales tales como (R)- o (S)- 6,6'-dimetoxi-2,2'-bisfenol; dioles tales como (R, R)- o (S, S)-2,2'-dimetil-1,3-dioxolano- 4,5-bis-(1,1- difenil)-metanol (TADDOL) y (S, R)- o (R, S)-indano-1,2-diol; 1,2 o 1,3-dioles a base de azúcar, tales como los compuestos representados por la siguiente fórmula;



20 Ejemplos de la R¹R²NH incluyen bencilamina, dibencilamina, diisopropilamina, dicitclohexilamina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, (R)- o (S)-1-metil-bencilamina, piperidina, Cis-2,6-dimetilpiperidina, (R, R)- o (S, S)- 2,5- difenil-pirrolidina, (R, R)- o (S, S)-3,4- difenilpirrolidina, morfolina, y (R, R)- o (S, S)-bis-(1-metilbencil)amina.

25 Ejemplos del R³OH incluyen (1S, 2R)- o (1S, 2S)- o (1R, 2R)- o (1R, 2R)-2-fenilciclohexanol, (1S, 2R)- o (1S, 2S)- o (1R, 2R)- (1R, 2R)-2-(1-naftil)ciclohexanol, (1S, 2R)- o (1R, 2R)- o (1R, 2R)-2-(2-naftil)ciclohexanol, L- o D-mentol, L- o D-isopulegol, (R)- o (S)-1-feniletanol, terc-butanol, fencho1, borneol, (S)- o (R)-2-hidroxdimetil-4-terc-butil-1,3-oxazolína, y (S)- o (R)-2-hidroxdimetil-4-isopropil-1,3-oxazolína.

30 El ligando ópticamente activo también se puede preparar fácilmente mediante otro método de producción conocido (véase, por ejemplo, los documentos 7 y 8 que no son de patentes a continuación). En este segundo método de producción favorable, se deja reaccionar un compuesto HO-C_n-OH con PCl₃ en presencia de una base tal como Et₃N, y luego, con R¹R²NLi en presencia de un disolvente tal como Tolueno o con R¹R²NH o R³OH en presencia de una base tal como Et₃N. Ejemplos del HO-C_n-OH, R¹R²NH o R³OH son básicamente los mismos que los descritos en el primer método de producción favorable.

Documento 7 que no es de patente: Tetrahedron, 56, 2865 (2000)

Documento 8 que no es de patente: Tetrahedron Asymmetry, 9, 1179 (1998)

40 El ligando ópticamente activo puede prepararse fácilmente mediante otro método de producción conocido (véase, por ejemplo, documentos 9 y 10 que no son de patente, a continuación). En este tercer método de producción preferible, se permite que R¹R²NLi, R¹R²NH o R³OH reaccionen con PCl₃ y luego, con un compuesto HO-C_n-OH Preferiblemente en presencia de una base tal como Et₃N y también en presencia de un disolvente tal como tolueno. Ejemplos de HO-C_n-OH, R¹R²NH o R³OH son básicamente los mismos que aquellos descritos anteriormente en el primer método de producción preferible.

Documento 9 que no es de patente: J. Org. Chem., 58, 7313 (1993)

50 Documento 10 que no es de patente: Tetrahedron Asymmetry, 13, 801 (2002)

En las reacciones descritas anteriormente, el ligando ópticamente activo representado por la fórmula general (IV) o (V) se usa en una cantidad de normalmente aproximadamente 0,1 a 20% en moles, preferiblemente aproximadamente 1,0 a 10% en moles, con respecto a 1 mol de la 2-ciclopentadecenona (III).

55

El derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno (II) obtenido en la reacción de captura de aniones enol descrita anteriormente, es un nuevo compuesto desconocido en la técnica, y es un compuesto que es estable, normalmente aceitoso o en polvo, y almacenable. Por lo tanto, el derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno (II) obtenido en la reacción de captura de aniones enol puede purificarse, por ejemplo, por destilación, recristalización o cromatografía en columna o puede almacenarse sin purificación y utilizarse como tal a medida que se retira del recipiente de almacenamiento cuando se lleva a cabo el siguiente proceso de producción.

Ejemplos específicos del compuesto representado por la fórmula general (II) incluyen los siguientes compuestos. Sin embargo, estos compuestos se ilustran sólo como ejemplos, y los compuestos representados por la fórmula general (II) no se limitan a los siguientes compuestos.

(Ésteres de enol)

Formiato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, acetato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, propionato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, butirato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, isobutirato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, sec-butirato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, terc-butirato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, valerato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, isovalerato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, hexanoato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, heptanoato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, octanoato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, nonanoato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, decanoato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, undecanoato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, dodecanoato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, benzoato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, cloroacetato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, y fenoxiacetato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo.

(Carbonatos de enol)

Metil carbonato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, etil carbonato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo, terc-butil carbonato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo y bencil carbonato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo.

(Enol éteres)

Metil 3-metil-1-ciclopentadecenilo éter, etil 3-metil-1-ciclopentadecenilo éter, propil 3-metil-1-ciclopentadecenilo éter, isopropil 3-metil-1-ciclopentadecenilo éter, butil 3-metil-1-ciclopentadecenil éter, isobutil 3-metil-1-ciclopentadecenilo éter, y bencil 3-metil-1-ciclopentadecenilo éter.

(Silil enol éteres)

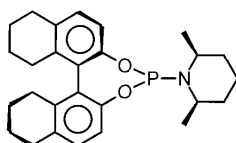
Trimetilsilil 3-metil-1-ciclopentadecenilo éter, trietilsilil 3-metil-1-ciclopentadecenilo éter y terc-butildietilsilil 3-metil-1-ciclopentadecenilo éter.

En los ejemplos de los compuestos, no se mencionan isómeros geométricos y ópticos, sino como el isómero (E), el isómero (Z) y una mezcla de sus isómeros (E) y (Z), así como el isómero (R), el isómero (S) y una mezcla de sus isómeros (R) y (S), se pueden ejemplificar los compuestos anteriores de manera similar.

En la reacción, la configuración en isomerismo geométrico del derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno representado por la fórmula general (II) se rige por la del 2-ciclopentadeceno representado por la fórmula general (III). Por ejemplo, cuando se utiliza el isómero (E) del 2-ciclopentadeceno representado por la fórmula general (III), se obtiene un derivado de (Z)-3-metil-1-ciclopentadeceno principalmente como el derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno representado por la fórmula general (II).

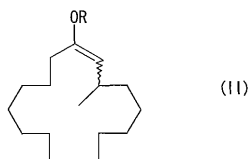
En la reacción, la configuración en el átomo de carbono asimétrico 3 en el derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno ópticamente activo representado por la fórmula general (II-a) obtenida en presencia de un ligando ópticamente activo se controla mediante la del ligando ópticamente activo utilizado en la reacción.

Como ejemplo favorable del ligando ópticamente activo, se ilustra 4-(cis-2,6-dimetilpiperidina)-(R)-ditetrahidronaftodioxafosfepina representada por la siguiente Fórmula:

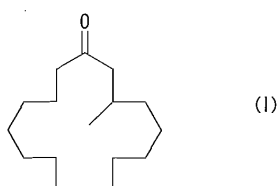


Cuando se utiliza, se obtiene un derivado de (R)-3-metil-1-ciclopentadeceno como el derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno ópticamente activo representado por la fórmula general (II-a). Otros ejemplos favorables del ligando ópticamente activo incluyen 4-(cis-2,6-dimetilpiperidin)-(R)-dinaftodioxafosfepina, 4-((R,R)-2,5-difenilpirrolidina)-(R)-dinaftodioxafosfepina, y 4-((R,R)-2,5-difenilpirrolidina)-(R)-ditetrahidronaftodioxafosfepina, y se obtienen resultados similares cuando se usan estos compuestos.

En la presente invención, la posterior solvólisis de la fracción enol del derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno representado por la fórmula general (II):



5 (en la que R representa un grupo acilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, un grupo alquilo carbonilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, o un grupo sililo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático; y la línea ondulada es la misma mencionada anteriormente) produce muscona representada por la Fórmula (I):



15 Se puede usar cualquier método común de solvólisis conocido para compuestos enol como el método de solvólisis de la invención. En el caso de ésteres de enol y carbonatos de enol, ejemplos de los métodos incluyen un método para llevar a cabo una reacción en un disolvente en presencia de un catalizador básico. Ejemplos del catalizador básico utilizado en esta solvólisis incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, alcóxidos de litio (tales como metóxido de litio, etóxido de litio y terc-butóxido de litio), alcóxidos de sodio (tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de sodio), y alcóxidos de potasio (tales como metóxido de potasio, etóxido de potasio y terc-butóxido de potasio). Los catalizadores básicos son preferiblemente hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares debido a que son más baratos y tienen flexibilidad favorable de uso, mayor selectividad en la reacción y alto rendimiento. Estos catalizadores básicos pueden usarse solos o en combinación de dos o más de los mismos, pero es preferible utilizarlos solos.

Alternativamente, en el caso de enol éteres, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente en presencia de un catalizador ácido. Ejemplos del catalizador ácido utilizado en la solvólisis incluyen ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido cloroacético, ácido trifluoroacético y resinas ácidas intercambiadoras de iones. Los catalizadores ácidos favorables incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido sulfónico porque son más baratos, con una flexibilidad favorable en el uso, y muestran una mayor selectividad de reacción y un alto rendimiento. Estos catalizadores ácidos se pueden usar solos o en combinación de dos o más de los mismos, pero es preferible que se utilicen solos.

Por ejemplo, en el caso de silil enol éteres, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente en presencia del catalizador ácido anterior, y ejemplos de catalizadores ácidos incluyen además compuestos de flúor tales como trifluoruro de boro y sales de fluoruro de amonio cuaternario.

El disolvente utilizado en la solvólisis no está particularmente limitado si es un disolvente que permite el progreso de la solvólisis, y ejemplos de los mismos incluyen agua, alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol, y disolventes mixtos de los mismos. Entre los disolventes anteriores, el metanol y el etanol son favorables porque son más baratos y tienen flexibilidad favorable en uso, mayor selectividad de reacción y alto rendimiento.

Además, se puede añadir un codisolvente cuando sea necesario. El codisolvente no está particularmente limitado si es inerte a la reacción, y ejemplos de tales disolventes orgánicos incluyen disolventes éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano y dioxano; disolventes de hidrocarburos tales como hexano, heptano y octano; y disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno.

El disolvente se usa en una cantidad de normalmente de 0,5 a 100 veces en volumen, preferiblemente de 1 a 30 veces en volumen, con respecto a 1 parte en masa del derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno (II). La reacción se lleva a cabo normalmente aproximadamente de 0 a 250°C, preferiblemente de aproximadamente 20 a 100°C, normalmente aproximadamente durante 10 minutos a 20 horas, preferiblemente aproximadamente durante 30

minutos a 10 horas, pero estas condiciones pueden ser alteradas apropiadamente de acuerdo con la cantidad de disolvente y catalizador usados.

5 El producto objetivo puede aislarse según sea necesario después de la reacción por postratamiento común tal como destilación o cromatografía en columna. La reacción puede llevarse a cabo de forma discontinua o continua en la invención.

10 La solvólisis de la fracción enol en el derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno representado por la fórmula general (II) ha sido descrita anteriormente en detalle. Y el catalizador, disolvente, estado de reacción y similares en la solvólisis del derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno ópticamente activo representado por la fórmula general (II-a) son los mismos que aquellos descritos anteriormente. De este modo, es posible preparar muscona ópticamente activa representada por la fórmula general (I-a) por solvólisis del derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno ópticamente activo representado por la fórmula general (II-a) en una forma similar.

15 En la reacción, la configuración del átomo de carbono asimétrico 3 sobre la muscona ópticamente activa representada por la Fórmula (I-a) retiene la del derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno ópticamente activo representado por la Fórmula general (II-a). De este modo, por ejemplo, cuando se utiliza un derivado de (R)-3-metil-1-ciclopentadeceno como el derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno representado por la fórmula general (II-a), se obtiene (R)-muscona como una muscona representada por la fórmula (I-a) en la retención de la pureza óptica. La configuración del 3-metil-1-ciclopentadeceno ópticamente activo es controlada por la del ligando ópticamente activo utilizado en la reacción.

Ejemplo

25 En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle con referencia a los Ejemplos y Ejemplos Comparativos, pero debe entenderse que la presente invención no está restringida por los mismos y son posibles varias modificaciones dentro del alcance de la presente invención.

30 En la siguiente descripción, "%" significa "% en masa" a menos que se especifique lo contrario.

El análisis en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos siguientes se llevó a cabo utilizando los siguientes instrumentos analíticos:

Potencia de rotación óptica:

35 Instrumento: P-1020 (fabricado por JASCO Corp.)

Espectro de resonancia magnética nuclear de protón (¹H-RMN):

40 Instrumento: DRX-500 (fabricado por Bruker Corp.)

Sustancia patrón interna: tetrametilsilano

Espectro de absorción infrarroja (IR):

45 Instrumento: Nicolet AVATAR 360 FT-IR (fabricado por Nicolet Japan Corporation)

Espectro de masas (MS):

50 Instrumento: GCMS-QP2010 (fabricado por Shimadzu Corporation)

Cromatografía de gases:

55 Instrumento: GC-14 A (fabricado por Shimadzu Corporation)

Columna: Rtx-1 (0,25 mm x 60 m) (fabricado por RESTEK Corporation)

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC):

60 Instrumento: Waters 2695 (fabricado por Japan Waters K.K.)

Columna: CHIRALPAK® AS-H (0,25 cm de diámetro × 25 cm) (Daicel Chemical Industries, Ltd.)

[Ejemplo 1]

65 Síntesis del propionato de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilo

Se añadieron 0,47 g (1,3 mmol) de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ a un matraz de reacción de 1.000 ml de 1,32 g (2,9 mmol) de un ligando ópticamente activo de 4-(cis-2,6-dimetilpiperidina)-(R)-ditetrahidronaftodioxafosfepina, 115 ml (230 mmol) de una solución de tolueno dimetilzinc (2,0 mol/L) y 524 g de xileno, y se enfrió a -20°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron gota a gota durante 3 horas 20,6 g (158 mmol) de anhídrido propiónico y 32 g (144 mmol) de (2E)-ciclopentadecenona. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 4 horas hasta que se determinó que se completó la reacción mediante análisis por cromatografía de gases. La reacción se terminó por adición de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 5% después de completarse la reacción; la solución de la reacción se separó en sus fases y se lavó con agua; y después se evaporó el disolvente a presión reducida para producir 43,2 g de un producto crudo. La disolución concentrada se destiló (punto de ebullición: 112°C / 39,9 Pa) para producir 39,4 g (134 mmol) del compuesto del título (rendimiento: 93%). El análisis por cromatografía de gases dio un E/Z = 1,0/ 99,0.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0,90 (3H, d, J = 12, 5 Hz), 1,07 a 1,15 (2H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,26 a 1,40 (15H, m), 2,14 a 2,16 (1H, m), 2,30 a 2,39 (2H, m), 2,40 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,77 (1H, d, J = 9,6 Hz)

MS m/z: 293 (M^+5), 265(3), 238(90), 220(30), 209(27), 195(13), 180(11), 158(7), 142(7), 125(38), 117(28), 97(60), 84(55), 69(62), 57(100), 41(37)

IR $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2926, 2856, 1152

$[\alpha]_{\text{D}}$: $-79,2^\circ$ (c = 1,0 (en CHCl_3))

[Ejemplo 2]

Síntesis de (R)-muscona

A un matraz de fondo redondo de 200 ml se le añadieron y se agitaron 27,3 g (93 mmol) de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilpropionato obtenido en el Ejemplo 1 y 54,6 g de tolueno. Se añadieron gota a gota 17,9 g (93 mmol) de una solución metanólica de metóxido de sodio al 28% y se agitó la mezcla adicionalmente durante 1 hora hasta que se determinó que se completó la reacción mediante análisis por cromatografía de gases. La reacción se terminó por adición de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 5% después de completarse la reacción; la solución de la reacción se separó en sus fases y se lavó con agua; y después se evaporó el disolvente a presión reducida para producir 29,4 g de (R)-muscona cruda. La disolución concentrada se destiló (punto de ebullición: 110°C / 50,5 Pa) para producir 21,4 g (90 mmol) del compuesto del título (rendimiento: 97%). La pureza óptica del mismo, determinada por cromatografía líquida de alto rendimiento, fue 83% ee.

[Ejemplo 3]

Síntesis de acetato de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilo

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 3,30 g (7,25 mmol) de un ligando ópticamente activo 4-(cis-2,6-dimetilpiperidina)-(R)-ditetrahidronaftodioxafosfepina, 1,31 g (3,62 mmol) de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, 217 ml (0,43 mol) de una solución de tolueno dimetilzinc (2,0 mol/l) y 1.420 g de tolueno a un matraz de reacción de 2.000 ml y se agitó. A continuación, se añadieron 37,0 g (0,36 mol) de anhídrido acético a -20°C , y a continuación se añadieron gota a gota durante 1 hora 79,8 g (0,36 moles) de (2E)-ciclopentadecenona. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 6 horas hasta que se determinó que se completó la reacción por análisis de cromatografía de gases.

La reacción se terminó por adición de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 5% después de completarse la reacción; la solución de reacción se separó en sus fases y se lavó con agua; y luego, el disolvente se evaporó a presión reducida para producir 152 g de un producto crudo. La disolución concentrada se destiló (punto de ebullición: 103°C / 0,3 mm de Hg) para producir 94,8 g (0,34 moles) del compuesto del título (rendimiento: 94%). Su análisis por cromatografía de gases dio un E/Z = 0,3/99,7.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0,93 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,07 a 1,15 (2H, m), 1,20 a 1,60 (20H, m), 2,15 a 2,18 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,28 a 2,40 (2H, m), 4,79 (1H, d, J = 9,6 Hz)

MS m/z: 280 (M^+3), 265(3), 238(100), 220(30), 209(25), 195(18), 180(10), 156(9), 142(9), 125(48), 112(30), 97(85), 84(72), 69(98), 55(60), 43(82)

IR $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2927, 2856, 1755, 1458, 1214

$[\alpha]_{\text{D}}$: $-82,2^\circ$ (C = 1,0 (en CHCl_3))

[Ejemplo 4]

Síntesis de (R)-muscona

Se preparó la (R)-muscona bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 2 excepto que se sometió a solvólisis el acetato de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilo obtenido en el Ejemplo 3 en lugar del propionato de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilo en el Ejemplo 2. El rendimiento fue del 97%. La pureza óptica de la misma, determinada por cromatografía líquida de alta resolución, fue del 82% ee.

5

[Ejemplo 5]

Síntesis de acetato de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilo y (R)-muscona

10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota 55 mg (0,121 mmol) de un ligando ópticamente activo de 4-(cis-2,6-dimetilpiperidina)-(R)-ditetrahidronaftodioxafosfepina, 14,5 mg (0,04 mmol) de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, 2,55 mL (4,8 mmol) de una solución de tolueno dimetilzinc (1,88 mol/L) y 5 ml de tolueno a un matraz de reacción de 30 ml y se enfrió a -20°C . A continuación, se añadió gota a gota durante 5 minutos una solución mixta que contenía 410 mg (4 mmol) de anhídrido acético, 889 mg (4 mmol) de (2E)-ciclopentadecenona y 5 ml de tolueno y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 4 horas hasta que se determinó que se completó la reacción por análisis de cromatografía de gases. La reacción se terminó por adición de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 5% después de completarse la reacción para producir 1,2 g de acetato de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilo crudo.

15

20 La mezcla obtenida se sometió a solvólisis en una solución metanólica de metóxido de sodio al 28% para producir 0,88 g (3,7 mmol) de (R)-muscona (rendimiento: 92%).

[Ejemplo Comparativo 1]

Síntesis de (R)-muscona

25

Se preparó la (R)-muscona directamente bajo la misma condición de reacción que en el Ejemplo 5 excepto que no se usó anhídrido acético. El rendimiento fue del 53%.

30

Como resulta evidente a partir de la comparación entre el Ejemplo 5 y el Ejemplo Comparativo 1, el rendimiento de la reacción se incrementó definitivamente cuando se preparó la muscona a través de un derivado de isómero enol 3-metil-1-ciclopentadeceno (II) obtenido por la reacción provocada por la adición de un depurador de anión enol, anhídrido acético.

[Ejemplo 6]

35

Síntesis de butirato de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilo y (R)-muscona

A un matraz de reacción de 100 ml, se le añadieron gota a gota 45,8 mg (0,10 mmol) de un ligando ópticamente activo de 4-(cis-2,6-dimetilpiperidina)-(R)-ditetrahidronaftodioxafosfepina, 16,4 mg (0,045 mmol) de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, 8,0 ml (16 mmol) de una solución de tolueno dimetilzinc (2,0 mol/L) y 36 g de xileno y se agitó. A esta solución se añadieron 1,7 g (11 mmol) de anhídrido n-butanoico a -20°C y a continuación se añadieron gota a gota durante 1 hora 2,2 g (10 mmol) de (2E)-ciclopentadecenona. Después de la adición gota a gota, se agitó la mezcla adicionalmente durante 4 horas hasta que se determinó que se completó la reacción por análisis de cromatografía de gases. La reacción se terminó por adición de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 5% después de completarse la reacción; la solución de la reacción se separó en sus fases y se lavó con agua; y después se evaporó el disolvente a presión reducida para producir 3,0 g de un producto crudo. La solución concentrada se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para producir 2,8 g (9,1 mmol) de butirato de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilo (rendimiento: 91%). Su análisis por cromatografía de gases dio un E/Z = 3,8/96,2.

40

45

50 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0,92 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,09 a 1,43 (23H, m), 1,71 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,13 a 2,17 (1H, m), 2,29 a 2,38 (2H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,77 (1H, d, J = 9,6 Hz)

55

MS m/z: 307(M^+ 5), 265(3), 238(95), 220(27), 209(23), 195(10), 180(8), 156(5), 142(5), 125(45), 117(30), 97(53), 84(50), 71(100), 55(45), 43(96) IR $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2928, 2857, 1240, 1153, 1103

El butirato de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilo obtenido fue luego sometido a solvólisis en (R)-muscona, y la pureza óptica del mismo como se determinó por cromatografía líquida de alto rendimiento fue del 85,5% ee.

[Ejemplo 7]

60

Síntesis de isobutirato de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilo y (R)-muscona

Se preparó un producto en crudo bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 6, excepto que se utilizó anhídrido isobutanoico en lugar de anhídrido n-butanoico y se utilizó xileno en una cantidad de 14 g, y se purificó y aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 2,5 g (8,14 mmol) del isobutirato de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilo del título (rendimiento: 81%). Su análisis por cromatografía de gases dio un E/Z = 1,4/98,6.

65

^1RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0,91 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,06 a 1,40 (30H, m), 2,13 a 2,16 (1H, m), 2,30 a 2,40 (2H, m), 2,63 a 2,69 (2H, m), 4,77 (1H, d, $J = 9,6$ Hz)

MS m/z : 307(M^+5), 265(5), 238(35), 220(22), 209(12), 195(12), 180(3), 156(5), 142(5), 125(15), 117(8), 7(20), 84(20), 71(95), 55(23), 43(100)

IR $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2927, 2857, 1236, 1181, 1139, 1058

El compuesto se sometió a solvólisis a continuación en (R)-muscona de forma similar al Ejemplo 6, y la pureza óptica del mismo, determinada por cromatografía líquida de alto rendimiento, fue del 85,7% ee.

[Ejemplo 8]

Síntesis de carbonato de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilmetilo y (R)-muscona

Se obtuvieron 2,36 g (0,80 mmol) del compuesto del título, carbonato de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilmetilo (rendimiento: 80%) preparando un producto crudo en las mismas condiciones que en el Ejemplo 7 excepto que se utilizó dicarbonato de dimetilo en lugar de anhídrido isobutanoico y purificándolo mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Su análisis por cromatografía de gases dio un $E/Z = 1,2 / 98,8$.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0,94 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,05 a 1,53 (22H, m), 2,12 a 2,19 (1H, m), 2,38 a 2,39 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,78 (1H, d, $J = 9,7$ Hz)

MS m/z : 296(M^+3), 281(3), 264(2), 237(5), 220(70), 205(8), 191(8), 178(10), 163(7), 149(20), 135(25), 121(32), 111(73), 94(100), 80(82), 69(90), 55(90), 41(78)

IR $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2928, 2857, 1760, 1457, 1440, 1241

Después, se sometió a solvólisis el compuesto en (R)-muscona de forma similar al Ejemplo 7, y la pureza óptica del mismo, determinada por cromatografía líquida de alto rendimiento, fue del 85,5% ee.

[Ejemplo 9]

Síntesis de trimetilsilil 3-metil-1-ciclopentadecenil éter

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 47,8 mg (0,154 mmol) de fosfito de trifenilo, 25,3 mg (0,07 mmol) de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, 9,5 ml (19 mmol) de una solución de tolueno dimetilzinc (2,0 mol/L), y 20 g de xileno a un matraz de reacción de 100 ml y se agitó. Se añadieron 0,84 g (7,7 mmol) de cloruro de trimetilsilano a -20°C y se añadieron gota a gota durante 1 hora 0,78 g (7,7 mmol) de trietilamina y 1,56 g (7,0 mmol) de (2E)-ciclopentadecenona. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó adicionalmente durante 4 horas hasta que se determinó que se completó la reacción por análisis de cromatografía de gases. La reacción se terminó por adición de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 5% después de completarse la reacción; la solución de la reacción se separó en sus fases y se lavó con agua; y después se evaporó el disolvente a presión reducida para producir 2,5 g de un producto crudo. La solución concentrada se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para producir 1,74 g (5,59 mmol) del compuesto del título (rendimiento: 80%). El análisis por cromatografía de gases dio un $E/Z = 25/75$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0,18 (9H, s), 0,91 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,03 a 1,09 (2H, m), 1,13 a 1,68 (20H, m), 1,98 a 2,06 (2H, m), 2,43 a 2,46 (1H, m), 4,20 (1H, d, $J = 9,3$ Hz)

MS m/z : 310(M^+28), 295(40), 281(5), 267(13), 253(5), 239(3), 225(5), 221(10), 197(20), 183(5), 169(68), 157(38), 43(25), 130(57), 109(2), 95(5), 73(100), 69(10), 55(13), 41 (12)

IR $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2926, 2857, 1670, 1457, 1251, 843

[Ejemplo 10]

Síntesis de propionato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 41,0 mg (0,13 mmol) de fosfito de trifenilo, 21,7 mg (0,06 mmol) de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, 4,84 ml (9,6 mmol) de una solución de tolueno dimetilzinc (2,0 mol/L), y 9 g de xileno a un matraz de reacción de 100 ml y se agitó. Se añadieron 0,86 g (6,6 mmol) de anhídrido propiónico y 1,33 g (6,0 mmol) de (2E)-ciclopentadecenona, gota a gota durante 3 horas a -20°C . Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó adicionalmente durante 4 horas hasta que se determinó que se completó la reacción por análisis de cromatografía de gases. La reacción se terminó por adición de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 5% después de completarse la reacción; la solución de reacción se separó en sus fases y se lavó con agua; y después, se evaporó el disolvente a presión reducida para producir 63 g de un producto crudo. La solución concentrada se purificó por

5 cromatografía en columna de gel de sílice para producir 1,59 g (5,4 mmol) del compuesto del título (rendimiento: 90%). El análisis por cromatografía de gases dio E / Z = 1,0 / 99,0.

[Ejemplo 11]

5 Síntesis de propionato de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilo y (R)-muscona

10 Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron 0,14 g (0,25 mmol) de un ligando ópticamente activo de 4-((R,R)-2,5-difenilpirrolidina)-(R)-dinaftodioxafosfepina (véase el documento 10 que no es de patente), 43,2 mg (0,12 mmol) de (CuOTf)₂-tolueno, 4,84 ml (9,6 mmol) de una solución de tolueno dimetilzinc (2,0 mol/L) y 15 g de tolueno a un matraz de reacción de 100 ml y se agitó. Se añadieron gota a gota 0,86 g (6,6 mmol) de anhídrido propiónico y 1,33 g (6,0 mmol) de (2E)-ciclopentadecenona a -40°C durante 3 horas. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó adicionalmente durante 4 horas hasta que se determinó que se completó la reacción por análisis de cromatografía de gases. La reacción se terminó por adición de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 5% después de completarse la reacción; la solución de reacción se separó en sus fases y se lavó con agua; y después, el disolvente se evaporó a presión reducida para producir 63 g de un producto crudo. La solución concentrada se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para producir 1,63 g (5,5 mmol) de propionato de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilo (rendimiento: 92%). Su análisis por cromatografía de gases dio un E/Z = 1,0/99,0.

20 El producto se sometió a solvólisis en (R)-muscona y la pureza óptica determinada fue del 95,0% ee.

[Ejemplo 12]

25 Síntesis de acetato de 3-metil-1-ciclopentadecenilo y (R)-muscona

30 Se obtuvo acetato de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilo con un rendimiento del 91% mediante la preparación de un producto crudo de la misma manera que en el Ejemplo 11 excepto porque se utilizó una cantidad equimolar de 4-(cis-2,6-dimetilpiperidina)-(R)-dinaftodioxafosfepina (véase el documento 1 de patente) en vez del ligando ópticamente activo utilizado en el Ejemplo 11, se utilizó una cantidad equimolar de anhídrido acético en lugar de anhídrido propiónico y la reacción se llevó a cabo a -30°C y aislando el producto por cromatografía en columna de gel de sílice. Su análisis por cromatografía de gases dio un E/Z = 0,3/99,7.

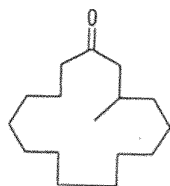
35 El producto se sometió a solvólisis en (R)-muscona y la pureza óptica del mismo, determinada por cromatografía líquida de alta velocidad, fue del 89,0% ee.

Aplicabilidad industrial

40 La muscona obtenida por el método de producción de acuerdo con la presente invención es un compuesto útil como fragancia, una materia prima para medicina, o similar.

REIVINDICACIONES

1. Un método de producción de muscona representada por la Fórmula (I):



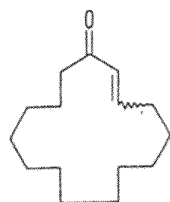
(I),

5

- que comprende:

- hacer reaccionar 2-ciclopentadecenona representada por la fórmula general (III):

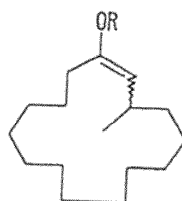
10



(III),

en la que la línea ondulada representa un isómero cis y/o un isómero trans del doble enlace, con un reactivo de metilación de metal orgánico por reacción de adición en conjugación 1,4 en presencia de un catalizador de cobre o níquel y un depurador de aniones enol para producir un derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno representado por la fórmula general (II):

15



(II),

20

en donde la línea ondulada representa un isómero cis y/o un isómero trans del doble enlace, y

R representa:

25

un grupo acilo que tiene de uno a tres átomos de hidrógeno, que puede estar sustituido con:
un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
un grupo alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono
un átomo de halógeno, y un grupo nitro;

30

un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
un grupo alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
un átomo de halógeno, y un grupo nitro;

35

grupos alquilo que tienen 1 a 8 átomos de carbono, que pueden tener un sustituyente que incluye: grupos alquilo inferior que tienen 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi inferiores que tienen 1 a 4 átomos de carbono, átomos de halógeno y un grupo nitro o

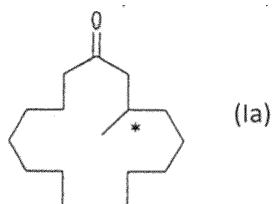
40

un grupo sililo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que comprende un heteroátomo y un anillo aromático; seleccionados entre el grupo que consiste en: un grupo sililo trisustituido, tal como: grupos tri-alquil C₁₋₆-sililo, un dimetilisopropilsililo, grupos dialquil C₁₋₅-aril C₆₋₁₈-sililo, grupos diaril C₆₋₁₈-alquil C₁₋₆-sililo, grupos tri-aril C₆₋₁₈-sililo y grupos sililo trisustituidos que incluyen grupos tri-aralquil C₇₋₁₉-sililo

45

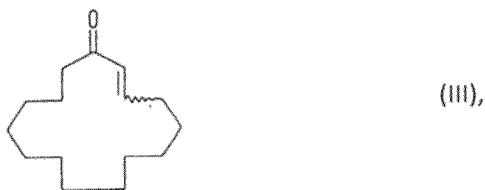
y solvatación de la fracción enol del derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno.

2. Un método para producir muscona ópticamente activa representada por la Fórmula (I-a):

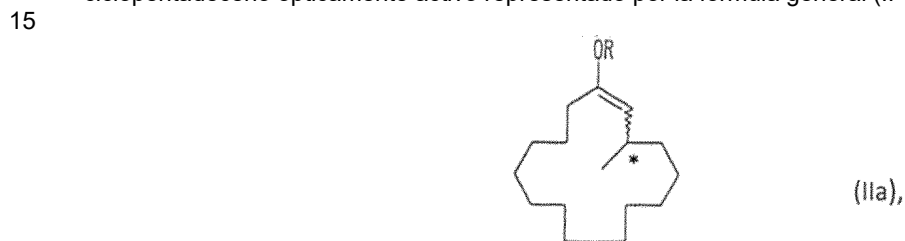


5 de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

- hacer reaccionar 2-ciclopentadecenonas representadas por la fórmula general (III):



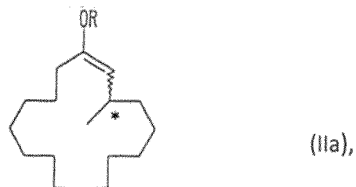
10 en donde la línea ondulada representa un isómero cis y/o un isómero trans del doble enlace, con un reactivo de metilación del metal orgánico por reacción de adición en conjugación 1,4 en presencia de un catalizador de cobre o níquel, un depurador de aniones enol y un ligando ópticamente activo para producir un derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno ópticamente activo representado por la fórmula general (II - a):



en donde

20 * representa un átomo de carbono asimétrico; y la línea ondulada representa un isómero cis y/o un isómero trans del doble enlace, en donde R es como se define en la reivindicación 1 y someter a solvólisis la fracción enol del derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno ópticamente activo.

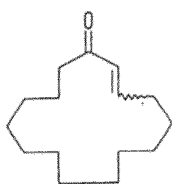
25 3. Un método para producir un derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno representado por la fórmula general (IIa):



en donde

30 * representa un átomo de carbono asimétrico; y la línea ondulada es un isómero cis y/o un isómero trans del doble enlace; y en donde R es como se define en la reivindicación 1, que comprende:

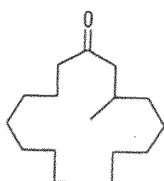
35 hacer reaccionar 2-ciclopentadecenona representada por la fórmula general (III):



(III),

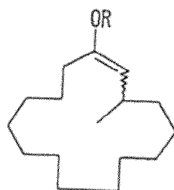
5 en donde la línea ondulada representa un isómero cis y/o un isómero trans del doble enlace, con un reactivo de metilación de un metal orgánico por reacción de adición en conjugación 1,4 en presencia de un catalizador de cobre o níquel y un depurador de aniones enol y un ligando ópticamente activo.

4. Un método para producir muscona representado por la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1:



(I),

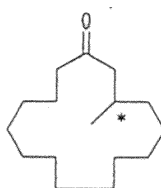
10 comprendiendo el método:
someter a solvólisis una fracción enol de un derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno representado por la fórmula general (II):



(II),

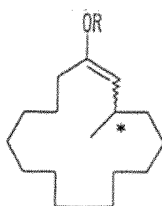
20 en donde la línea ondulada representa un isómero cis y/o un isómero trans del doble enlace y R es como se define en la reivindicación 1.

5. Un método para producir muscona ópticamente activa representada por la Fórmula (I-a) de acuerdo con la reivindicación 4:



(Ia)

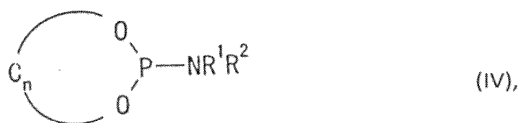
25 comprendiendo el método someter a solvólisis una fracción enol de un derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno ópticamente activo representado por la fórmula general (II-a):



(IIa),

30 en donde:
* representa un átomo de carbono asimétrico;
35 la línea ondulada representa un isómero cis y/o un isómero trans del doble enlace; y R es como se define en la reivindicación 1.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en el que el ligando ópticamente activo está representado por la fórmula general (IV):

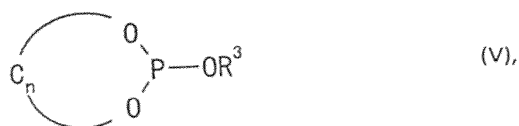


5 en donde C_n representa un grupo de anillos de 7 miembros que tienen 4 átomos de carbono junto con dos átomos de oxígeno y un átomo de fósforo, en donde los dos pares de átomos de carbono de los cuatro átomos de carbono forman respectivamente parte de un grupo arilo o un grupo naftilo; y

10 R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o una cadena o un grupo alquilo, arilo, alcanoilo o aralquilo cíclico, que puede estar sustituido con un sustituyente

R^1 y R^2 representan grupos que pueden formar un anillo heterocíclico junto con un átomo de nitrógeno conectado al mismo.

15 7. El método de acuerdo con la reivindicación 2 o 4, en el que el ligando ópticamente activo es un ligando ópticamente activo representado por la fórmula general (V):



20 en donde C_n representa un grupo de anillos de 7 miembros que tienen 4 átomos de carbono y dos átomos de oxígeno y un átomo de fósforo, en donde los dos pares de átomos de carbono de los cuatro átomos de carbono forman respectivamente parte de un grupo arilo o un grupo naftilo; y

25 R^3 representa un átomo de hidrógeno o una cadena o un grupo alquilo, arilo, alcanoilo o aralquilo cíclico que puede estar sustituido con un sustituyente.

8. Método de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en el que el ligando ópticamente activo es 4-(cis-2,6-dimetilpiperidina)-(R)-ditetrahidronaftodioxafosfepina, 4-(cis-2,6-dimetilpiperidina)-(R)-dinaftodioxafosfepina, 4-((R,R)-2,5-difenilpirrolidina)-(R)-dinaftodioxafosfepina, o 4-((R,R)-2,5-difenilpirrolidina)-(R)-ditetrahidronaftodioxafosfepina.

30 9. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el depurador de aniones enol está representado por la siguiente fórmula general (VII):



35 en donde R^5 representa:

un grupo acilo que tiene de uno a tres átomos de hidrógeno - que puede estar sustituido con:

un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono

un grupo alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono

40 un átomo de halógeno y

un grupo nitro;

un grupo alquilo carbonilo que tiene de uno a tres átomos de hidrógeno que pueden ser sustituidos con: un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo terc-butilo; un grupo alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono

45 un átomo de halógeno y

un grupo nitro;

X representa:

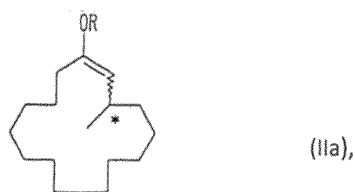
50 un átomo de halógeno,

un grupo alquilsulfoniloxi,

un grupo arilsulfoniloxi, o

OR^1 , en donde R^1 representa un grupo acilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático, o un grupo alquilo carbonilo de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente que contiene un heteroátomo o un anillo aromático.

55 10. Derivados de 3-metil-1-ciclopentadeceno ópticamente activos, que pueden prepararse de acuerdo con un método según las reivindicaciones 1 a 9, representado por la fórmula general (II-a):



en donde

* representa un átomo de carbono asimétrico;

5 la línea ondulada representa un isómero cis y/o un isómero trans del doble enlace; y R es como se define en la reivindicación 1.

11. El método de la reivindicación 1, en el que R es un grupo acilo seleccionado entre:

10 un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo cloroacetilo, un grupo dicloroacetilo, un grupo tricloroacetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo pivaloilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo hexanoilo, un grupo octanoilo, un grupo decanoilo, un grupo dodecanoilo, un grupo benzoilo, un grupo 4-trioilo, un grupo 4-terc-butilbenzoilo, un grupo 4-anisoilo, un grupo 4-clorobenzoilo y un grupo 4-nitrobenzoilo.

15 12. El método de la reivindicación 1, en el que R es un grupo alquilo carbonilo seleccionado entre:
un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo, un grupo terc-butoxycarbonilo, un grupo aliloxycarbonilo, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo p-clorobenciloxycarbonilo, un grupo p-bromobencil-oxycarbonilo, un grupo p-metoxibencil-oxycarbonilo, y un grupo p-nitro-benciloxycarbonilo.

13. El método de la reivindicación 1, en el que R es un grupo alquilo seleccionado entre:

25 un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, y un grupo octilo que puede tener un sustituyente que incluye: grupos alquilo inferiores que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi inferiores que tienen 1 a 4 átomos de carbono, átomos de halógeno y un grupo nitro.

14. El método de la reivindicación 1, en el que R es un grupo sililo seleccionado entre:

30 un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo dimetilisopropilsililo, un grupo dietilisopropilsililo, un grupo dimetil(2,3-dimetil-2-butil)sililo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo dimetilhexilsililo; un grupo dimetilcumilsililo; un grupo terc-butildifenilsililo, un grupo difenilmetilsililo, un grupo trifenilsililo, un grupo tribencilsililo y un grupo tri-p-xililsililo.

35