

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 213**

51 Int. Cl.:

C07C 67/00 (2006.01)

C07C 29/09 (2006.01)

C07C 29/124 (2006.01)

C07C 17/08 (2006.01)

C07C 253/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2014** **PCT/EP2014/072891**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2015** **WO15059293**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2014** **E 14796445 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018** **EP 3060542**

54 Título: **Preparación de compuestos homoalílicos mediante la reacción de precursores de ciclopropilvinilo con ácidos de Bronsted**

30 Prioridad:

25.10.2013 GB 201318894

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

24.05.2018

73 Titular/es:

GIVAUDAN SA (50.0%)
Chemin de la Parfumerie 5
1214 Vernier, CH y
AMYRIS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

SCHROEDER, FRIDTJOF

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 669 213 T3

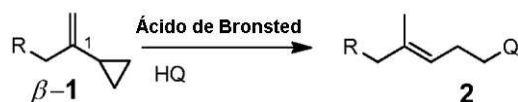
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Preparación de compuestos homoalílicos mediante la reacción de precursores de ciclopropilvinilo con ácidos de Bronsted

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de compuestos homoalílicos a partir de precursores de ciclopropilvinilo. La presente invención también se refiere a la utilización de los compuestos homoalílicos como intermediarios útiles en la preparación de ingredientes saborizantes y de fragancia.

La reacción de transposición de precursores de β -1 de ciclopropilvinilo 1-sustituido a compuestos de la estructura 2 utilizando diversas condiciones de reacción y reactivos se ha descrito en la bibliografía

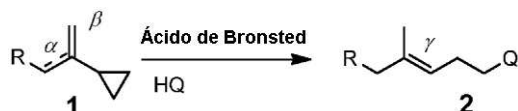


y para esta transformación se han utilizado bencenosulfonamidas sustituidas bajo catálisis con Au (I) o ácido triflico (A. Togni y otros, Adv. Synth. & Cat. 349, 1619 (2007)); trietilsilano o trietoxisilano y catalizador de Wilkinson (I.P. Beletskaya y otros, Tetrahedron Lett. 3, 7901, 1995); propiolato de etilo y diseleniuro de difenilo (A. Ogawa y otros, J. Org. Chem. 65, 7682, 2000); catalizador de Wilkinson en diclorometano o cloroformo (R.I. Khusnutdinov y otros, Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya, 1373, 1991) y haluros de trimetilsililo (W-D.Z.Li, J-H.Yang, Org.Lett. 6, 1849, 2004).

En todos estos ejemplos, sin embargo, se utilizan reactivos relativamente caros y/o peligrosos, que son problemáticos para su utilización a escala industrial. Además, son necesarias cantidades relativamente elevadas (10%) de catalizadores caros, tales como Au(I), Ag(I), ácido triflico, Rh(I) o cantidades estequiométricas de aditivos, tales como diseleniuro de difenilo.

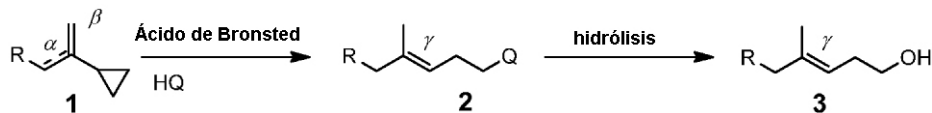
Los presentes inventores han descubierto, de manera sorprendente, que la reacción de transposición se puede llevar a cabo para conseguir una selectividad *E/Z* elevada utilizando reactivos relativamente simples y sin catalizador adicional.

Por consiguiente, la presente invención da a conocer, en un primer aspecto, un procedimiento de formación de compuestos homoalílicos 2 a partir de precursores de ciclopropilvinilo 1 en presencia de un ácido de Bronsted HQ

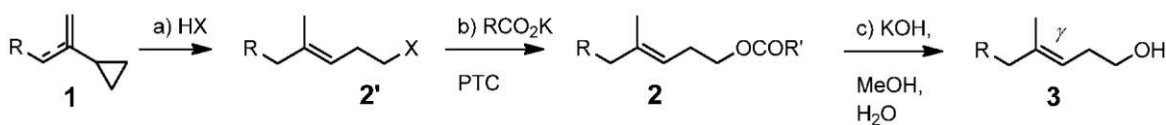


en el que, el ácido de Bronsted HQ se selecciona de $R'CO_2H$ y/o un haluro de hidrógeno seleccionado de HCl, HBr o HI, en el que R es un residuo de alquilo cíclico, policíclico o acíclico C_{1-30} , o un residuo de arilo o poliarilo, cada uno de los cuales puede ser saturado o insaturado, ramificado o lineal, y sustituido o no sustituido; R' es un residuo de alquilo o arilo C_{1-30} , que puede ser lineal o ramificado y puede estar sustituido o no sustituido, y en el que Q es un grupo éster y/o un átomo de haluro.

El compuesto 2 se puede hidrolizar en condiciones conocidas de la bibliografía a un alcohol homoalílico 3



Cuando se añaden haluros de hidrógeno ($HQ = HX$) a vinilciclopropano 1, los productos de transposición son haluros homoalílicos 2' (con $Q = X = Cl, Br, I$) que se pueden convertir fácilmente a través de sustitución nucleófila con carboxilatos de potasio $R'CO_2K^+$ a ésteres de la estructura general 2 ($Q = R'CO_2$) en presencia de un catalizador de transferencia de fase (PTC), tal como se describe, por ejemplo, para $X = Br$ en la bibliografía (Nefedov y otros, Org. Prep. Proc. Int. 22, 215, 1990). Los ésteres resultantes de la estructura general 2 ($Q = R'CO_2$) se pueden hidrolizar con una base acuosa a alcoholes homoalílicos de la estructura general 3. La secuencia completa (de 2' a 3) transcurre sin erosión de la proporción *E/Z*, de modo que la proporción *E/Z* de 3 es la misma que en 2' en las condiciones de reacción habituales.



Los alcoholes homoalílicos 4,4-disustituídos resultantes **3** y los ésteres **2** ($Q = R'CO_2$) tienen propiedades sensoriales interesantes y/o pueden servir como precursores para otros ingredientes saborizantes y de fragancia.

Particularmente sorprendente fue el hallazgo de que la reacción de transposición de la presente invención transcurre sin la necesidad de catálisis con metal de transición, o cualquier otro reactivo o disolvente (en particular, disolventes orgánicos no polares adicionales, tales como diclorometano) distintos de agua y/o HQ de ácido alcanoico.

Como ácidos orgánicos se pueden emplear HQ del tipo $R'CO_2H$, bis-ácidos, tales como ácido malónico, triácidos, tales como ácido cítrico y aminoácidos. Sin embargo, por razones de eficiencia de costes, es preferente utilizar ácidos de bajo peso molecular y bajo coste, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácido cloroacético.

Algunos de los HQ reactivos se han utilizado para la transposición de ciclopropilcarbinilo de vinilciclopropanos tetrasustituídos, por ejemplo haluros de hidrógeno (Y. Nagamoto, Y. Takemoto, K. Takasu y otros, Synlett 24, 120, 2013) o ácido trifluoroacético (A. G. Griesbeck y otros, J. Org. Chem. 60, 1952, 1995). Sin embargo, fue sorprendente que la adición de HX a β -**1** con transposición de precursores β -**1** de ciclopropilvinilo monosustituído a **2** podría transcurrir limpiamente, ya que se sabe que el grupo exometileno en β -**1** es más sensible a reacciones secundarias, tales como oligomerización y polimerización, que los alquenos de ciclopropano con dobles enlaces 1,2-disustituídos o un mayor grado de sustitución en la función alqueno. Además, la adición de ácido de Bronsted y la transposición de ciclopropilcarbinilo de vinilciclopropano α -**1** 1,2-disustituído, a **2** era completamente desconocida hasta ahora para el mejor conocimiento del presente solicitante.

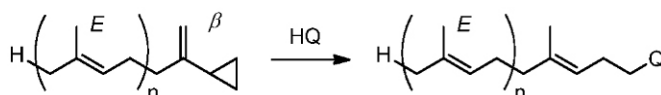
La técnica anterior enseña al experto en la materia que el resultado de reacciones de transposición de ciclopropilcarbinilo está generalmente afectado por el patrón de sustitución en el resto alqueno que es debido, en parte, a las propiedades estereoelectrónicas del catión de ciclopropilcarbinilo intermedio (G. A. Olah y otros, Chem Rev. 92, 69-95, 1992). Esto significa que las condiciones de reacción que dan un producto de transposición de ciclopropilcarbinilo deseado, no necesariamente proporcionarían un resultado similar sobre sustratos de diferente sustitución.

La reacción de transposición de la presente invención partiendo de sustratos sustituidos de vinilciclopropano **1**, proporciona haluros homoalílicos 4,4-disustituídos transpuestos y ésteres **2** con selectividades *E/Z* relativamente elevadas. Estas selectividades son, en general, aproximadamente de 75:25, pero, en general, son más elevadas que 70:30 y, de manera preferente, mayor que 80:20.

Los sustratos de ciclopropil alqueno utilizados, según la presente invención, pueden existir en forma del isómero β (β -**1**) o el isómero α (α -**1**). En presencia del ácido de Bronsted HQ, los isómeros podrían equilibrarse antes de la transposición a **2**. Por lo tanto, según la presente invención, se puede utilizar el isómero α o β o mezclas de ambos como sustratos.



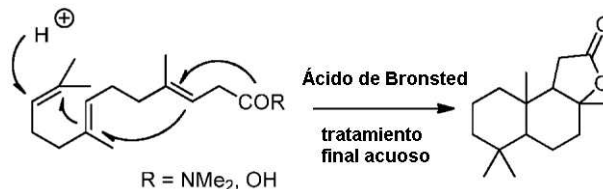
En una realización específica de la presente invención, el radical R en el sustrato **1** contiene una insaturación y puede ser lineal o ramificado, acíclico, cíclico y policíclico. En una realización aún más específica de la presente invención, el sustrato de vinil ciclopropano **1** puede derivar estructuralmente de poliprenoides, tales como mirceno, farneseno y poliprenoides superiores



en la que $n = 1, 2$ o 3 .

Fue particularmente sorprendente que en las condiciones ácidas de la adición de ácido de Bronsted a un sustrato de vinil ciclopropano **1** que contiene una insaturación adicional, tal como en el caso de los poliprenoides, sólo el grupo alqueno del vinil ciclopropano se sometió a una reacción carbocatiónica y que los dobles enlaces distales trisustituídos no participaron en la transposición.

Este sorprendente hallazgo estaba en fuerte contraste con la enseñanza en la técnica anterior de que los poliprenos, en general, ciclan con ácidos de Bronsted fuertes de una manera completamente diferente, es decir, uno de los dobles enlaces trisustituídos distales, de manera preferente, el terminal (oeste), está primero protonado y el siguiente doble enlace se cicla en el carbocatión que aparece.

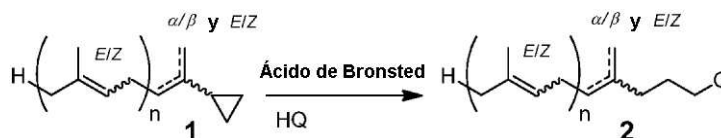


Esta ciclación, conocida de la bibliografía, transcurre en presencia de cantidades estequiométricas de ácidos de Bronsted, tales como

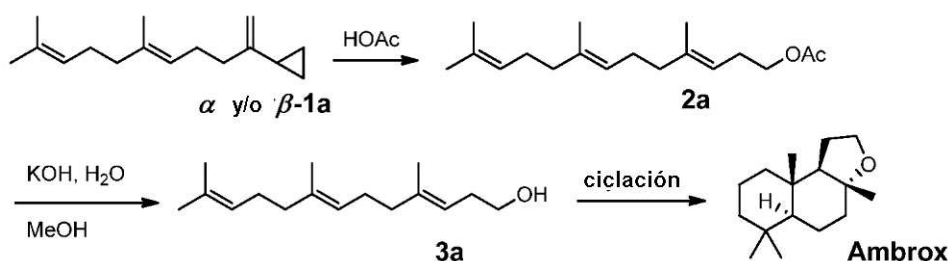
- ácido sulfúrico en ácido fórmico a 40 °C (G. Lucius, Chem. Ver. 93, 2663, 1960),
- ácido metanosulfónico en diclorometano a -15 °C (documento DE 4301555, Henkel KGaA, 1993)
- o ácido sulfúrico en tolueno a 0 °C (documento EP 2048139, Kao Corporation, 2006)

A la luz de esta enseñanza de la técnica anterior, fue totalmente sorprendente que en los sustratos de vinil ciclopropano **1** que contenían una insaturación adicional, tales como en el caso de los poliprenoides, los dobles enlaces trisustituídos permanecen inertes en presencia de ácidos de Bronsted, según las condiciones de la presente invención. Basándose en la enseñanza de la técnica anterior, el experto no habría considerado posible preparar los compuestos homoalílicos **2** y **3** de la presente invención.

Según un aspecto particular de la presente invención, dependiendo de la pureza de *E/Z* y α/β del sustrato de polipreno **1**, se pueden utilizar diferentes isómeros o mezclas de isómeros de doble enlace como materiales de partida para proporcionar después de la transposición de ciclopropilcarbinilo, los compuestos **2**.



Entre los ejemplos de compuestos de tipo polipreno que se pueden producir en un procedimiento, según la presente invención, está el acetato de homofarnesilo **2a**, así como el homofarnesol **3a**. El homofarnesol **3a** es un intermedio particularmente interesante porque especialmente la configuración *E,E* correcta de **3a** proporciona, después de ciclación en condiciones conocidas en la técnica, el ingrediente de fragancia muy valioso conocido como Ambrox con un alto contenido del isómero 3aR, 5aS, 9aS, 9bR olfativamente activo deseado.



Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un procedimiento de preparación de Ambrox, que comprende la etapa de ciclar *E,E*-homofarnesol **3a** utilizando una enzima bacteriana, tal como escualeno hopeno ciclasa, preparándose dicho *E,E*-homofarnesol **3a** a partir de *beta*-farneseno β -1a ciclopropanado utilizando un ácido de Bronsted, según un procedimiento definido en el presente documento.

El *beta*-farneseno β -1a ciclopropanado puede prepararse a partir del sesquiterpeno *beta*-farneseno (7,11-dimetil-3-metilen-1,6,10-dodecatrieno). Un ejemplo de una forma comercial de *beta*-farneseno se puede obtener bajo el nombre comercial BIOFENE®, de Amyris.

El *beta*-farneseno se encuentra en varias fuentes biológicas que incluyen, pero sin limitación a las mismas, ácidos y aceites esenciales, tales como aceite de menta. En algunas plantas, tales como patata silvestre, el *beta*-farneseno se sintetiza como un repelente de insectos natural. Bioquímicamente, el *beta*-farneseno se puede producir a partir de FPP mediante la *beta*-farneseno sintasa. Entre algunos ejemplos no limitantes de secuencias de nucleótidos adecuadas que codifican dicha enzima se incluyen (AF024615; *Mentha** *piperita*) y (AY835398; *Artemisia annua*).

Véase Picaud y otros, *Phytochemistry* 66(9): 961-967 (2005).

El *beta*-farneseno se puede derivar de cualquier fuente o se puede preparar mediante cualquier procedimiento conocido por un experto en la materia. En algunas realizaciones, el *beta* farneseno deriva de una fuente química (por ejemplo, petróleo o carbón) o se obtiene mediante un procedimiento de síntesis química. En otras realizaciones, se prepara mediante destilación fraccionada del petróleo o alquitrán de hulla. En realizaciones adicionales, se prepara mediante cualquier procedimiento sintético químico conocido. Un ejemplo no limitante de procedimiento de síntesis química adecuado incluye nerolidol deshidratante con cloruro de fosforilo en piridina.

En algunas realizaciones, se puede obtener o derivar de terpenos de origen natural que pueden producirse por una amplia variedad de plantas, tales como *Copaifera langsdorfii*, coníferas y tabaibas; insectos, tales como mariposas cola de golondrina, escarabajos de las hojas, termitas, moscas de sierra del pino; y organismos marinos, tales como algas, esponjas, corales, moluscos y peces.

El *Copaifera langsdorfii* o árbol *Copaifera* también se conoce como el árbol de diésel y el árbol de queroseno. Tiene muchos nombres en los idiomas locales, incluyendo *kupa'y*, *cabismo* y *copaúva*. El árbol *Copaifera* puede producir una gran cantidad de hidrocarburos terpénicos en su madera y hojas. En general, un árbol *Copaifera* puede producir de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 litros de aceite de terpeno por año.

Los aceites de terpeno también pueden obtenerse de coníferas y tabaibas. Las coníferas pertenecen a la división de plantas *Pinophyta* o *Coniferae* y, en general, plantas de semilla con piña con tejido vascular. La mayoría de coníferas son árboles, pero algunas coníferas pueden ser arbustos. Entre algunos ejemplos no limitantes de coníferas adecuados se incluyen cedros, cipreses, abetos de Douglas, abetos, enebros, kauris, alerces, pinos, secoyas, abetos y tejos. Las tabaibas, también conocidas como *Euphorbia*, son un género de plantas mundialmente muy diverso, que pertenece a la familia de tabaibas (*Euphorbiaceae*). Consiste aproximadamente en 2.160 especies, las tabaibas son uno de los géneros más grandes en el reino vegetal.

El *beta*-farneseno es un sesquiterpeno. Los sesquiterpenos son parte de una clase más amplia de compuestos llamados terpenos. Una clase grande y variada de hidrocarburos, los terpenos, incluyen hemiterpenos, monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, sesterterpenos, triterpenos, tetraterpenos, y politerpenos. Como resultado, el *beta* farneseno se puede aislar o derivar de aceites de terpeno para utilizar en la presente invención.

En ciertas realizaciones, el *beta* farneseno deriva de una fuente biológica. En otras realizaciones, se puede obtener a partir de fuentes de carbono renovables fácilmente disponibles. En realizaciones adicionales, se prepara poniendo en contacto una célula capaz de producir *beta* farneseno con una fuente de carbono en condiciones adecuadas para producirlo.

En el presente documento se puede utilizar cualquier fuente de carbono que se pueda convertir en uno o más compuestos isoprenoides. En algunas realizaciones, la fuente de carbono es un azúcar o una fuente de carbono no fermentable. El azúcar puede ser cualquier azúcar conocido para un experto en la materia. En ciertas realizaciones, el azúcar es un monosacárido, disacárido, polisacárido o una combinación de los mismos. En otras realizaciones, el azúcar es un azúcar simple (un monosacárido o un disacárido). Entre algunos ejemplos no limitativos de monosacáridos adecuados se incluyen glucosa, galactosa, manosa, fructosa, ribosa y combinaciones de los mismos. Entre algunos ejemplos no limitativos de disacáridos adecuados se incluyen sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa, celobiosa y combinaciones de los mismos. En aún otras realizaciones, el azúcar simple es sacarosa. En ciertas realizaciones, el componente combustible biodiseñado se puede obtener de un polisacárido. Entre algunos ejemplos no limitativos de polisacáridos adecuados se incluyen almidón, glucógeno, celulosa, quitina y combinaciones de los mismos.

El azúcar adecuado para la fabricación del *beta*-farneseno se puede encontrar en una amplia variedad de cultivos o fuentes. Entre algunos ejemplos no limitativos de cultivos o fuentes adecuadas se incluyen caña de azúcar, bagazo, miscanthus, remolacha azucarera, sorgo, sorgo en grano, pasto varilla, cebada, cáñamo, kenaf, patatas, batatas, mandioca, girasol, fruta, melaza, suero de leche o leche desnatada, maíz, rastrojo, grano, trigo, madera, papel, paja, algodón, muchos tipos de residuos de celulosa y otras biomásas. En ciertas realizaciones, entre los cultivos o fuentes adecuadas se incluyen caña de azúcar, remolacha azucarera y maíz. En otras realizaciones, la fuente de azúcar es el jugo de la caña de azúcar o la melaza.

Una fuente de carbono no fermentable es una fuente de carbono que no puede ser convertida por el organismo en etanol. Entre algunos ejemplos no limitativos de fuentes de carbono no fermentables adecuadas se incluyen acetato y glicerol.

En ciertas realizaciones, se puede preparar *beta* farneseno en una instalación capaz de la fabricación biológica de isoprenoides C15. La instalación puede comprender cualquier estructura útil para la preparación de los isoprenoides C15, tales como *beta*-farneseno, utilizando un microorganismo. En algunas realizaciones, la instalación biológica comprende una o más de las células descritas en el presente documento. En otras realizaciones, la instalación biológica comprende un cultivo celular que comprende, como mínimo, un isoprenoide C15 en una cantidad, como

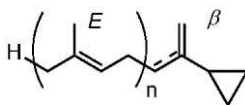
mínimo, de aproximadamente el 1% en peso, como mínimo, aproximadamente el 5% en peso, como mínimo, aproximadamente el 10% en peso, como mínimo, aproximadamente el 20% en peso o, como mínimo, aproximadamente el 30% en peso, basándose en el peso total del cultivo celular. En realizaciones adicionales, la instalación biológica comprende un fermentador que comprende una o más células.

En el presente documento, se puede utilizar cualquier fermentador que pueda proporcionar a las células o bacterias un entorno estable y óptimo en el que pueden crecer o reproducirse. En algunas realizaciones, el fermentador comprende un cultivo que comprende una o más de las células descritas en el presente documento. En otras realizaciones, el fermentador comprende un cultivo de células capaz de fabricar biológicamente pirofosfato de farnesilo (FPP). En realizaciones adicionales, el fermentador comprende un cultivo de células capaz de fabricar biológicamente difosfato de isopentenilo (IPP). En ciertas realizaciones, el fermentador comprende un cultivo celular que comprende, como mínimo, un isoprenoide C15 en una cantidad, como mínimo, de aproximadamente el 1% en peso, como mínimo, aproximadamente el 5% en peso, como mínimo, aproximadamente el 10% en peso, como mínimo, aproximadamente el 20% en peso o, como mínimo, aproximadamente el 30% en peso, basándose en el peso total del cultivo celular.

Las estrategias biosintéticas para fabricar beta farneseno a través de varias rutas se describen en el documento US 7.399.323. En particular, la producción de beta farneseno se describe a través del mecanismo de MEV en cepas huésped de *Escherichia coli*; a través del mecanismo de DXP en una cepa huésped de *Escherichia coli*; a través de cepas huésped de *Saccharomyces cerevisiae*; y a través de una cepa huésped de *Escherichia coli* en un cultivo de alimentación discontinua, aeróbico, limitado en nitrógeno. Otras estrategias se describen en el documento US 2008/0274523; y números de publicación PCT WO 2007/140339 y WO 2007/139924.

Los sustratos vinilciclopropanados **1**, muchos de los cuales son compuestos nuevos, forman otro aspecto de la presente invención.

En una realización particular de la presente invención, se dan a conocer isoprenos ciclopropanados, según la fórmula



en la que $n = 0, 1, 2$ ó 3 .

Entre los compuestos particulares se incluyen isopreno ciclopropanado, ocimeno, mirceno, farneseno. Dependiendo de la pureza de E/Z y α,β del doble enlace diferente de polipreno, se pueden utilizar isómeros o mezclas de isómeros como material de partida para una reacción de ciclopropanación.



El proceso de ciclopropanación de un doble enlace para proporcionar los sustratos vinilciclopropanados **1** puede transcurrir utilizando cualquier reactivo conveniente para llevar a cabo la ciclopropanación de múltiples enlaces carbono-carbono, tales como compuestos diazo, en particular diazometano. Se puede utilizar cualquier fuente de diazometano, sin embargo, debido a los peligros de la manipulación del diazometano, es preferente utilizar reactivos que producirán diazometano *in situ*. Entre dichos reactivos se incluyen N-metil-N-nitroso urea (MNU), o el compuesto menos tóxico N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida (Diazald®). En la presente invención se contempla la ciclopropanación utilizando cualquiera de estos reactivos según las técnicas de la técnica anterior.

En otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un nuevo procedimiento de formación de los sustratos vinilciclopropanados **1**.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un procedimiento de ciclopropanación de un sustrato de alqueno, comprendiendo el procedimiento las etapas de hacer reaccionar una solución orgánica del compuesto N-alquil-N-nitroso con el sustrato, en el que la solución del compuesto N-alquil-N-nitroso se genera *in situ* o en fase líquida, y sin aislarse en forma pura, antes de añadirse al sustrato.

El compuesto N-alquil-N-nitroso podría seleccionarse entre cualquier compuesto adecuado para generar diazometano (DAM). De manera preferente, el compuesto N-alquil-N-nitroso es un compuesto N-metil-N-nitroso (MNC). En particular, el compuesto podría seleccionarse del grupo que comprende N-metil-N-nitroso-urea (MNU), N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida (Diazald®), N-nitroso-dimetiluretano, nitroso-UEM y N-nitroso-(β-metilaminoisobutil) metil cetona (Liquizald®).

La presente invención no se limita a ningún compuesto N-alquil-N-nitroso en particular; sin embargo, se explicarán otros aspectos en el ejemplo de N-metil-N-nitroso-urea (MNU).

5 La MNU puede generarse *in situ* o en fase líquida a partir de un sistema bifásico que comprende una fase acuosa que contiene metilurea, NaNO_2 , un ácido; y un disolvente orgánico para recibir la MNU una vez que se forma. Alternativamente, en lugar de utilizar metilurea, se puede generar *in situ* o en fase líquida utilizando metilamina y urea.

10 Una vez formada la MNU, se divide en el disolvente orgánico provisto para ese propósito. Una vez que la conversión es completa, la fase orgánica se puede separar entonces de la fase acuosa en una etapa de separación de fases, antes de añadirse a un sustrato de alqueno, sin tener que aislar la MNU en forma sólida. Como la MNU está en un disolvente orgánico, se puede transferir de manera limpia y simple a un recipiente de reacción que contiene el sustrato de alqueno.

15 En una realización particular de la presente invención, se da a conocer un procedimiento de conversión de un doble enlace carbono-carbono en un anillo de ciclopropano, que comprende las etapas de:

I) hacer reaccionar una mezcla acuosa de urea, metilamina, NaNO_2 y un ácido para formar MNU,
 II) añadir un disolvente orgánico para el MNU para formar una mezcla bifásica, y dividir el MNU en el disolvente orgánico; y
 20 III) transferir la MNU disuelta en el disolvente orgánico sobre una mezcla que comprende un sustrato de alqueno, base acuosa y un catalizador, mediante lo cual se ciclopropana el sustrato de alqueno.

25 En una realización particular de la presente invención, el disolvente orgánico para la MNU es de menor densidad que la fase acuosa a efectos de que flotará por encima de la fase acuosa y permitirá que la fase acuosa inferior se elimine de manera eficaz bajo gravedad en una etapa de separación de fases. Los éteres son disolventes orgánicos particularmente útiles en este sentido.

30 A efectos de que la MNU se divida fácilmente en la fase orgánica, es preferente que el disolvente orgánico sea bastante polar. Por lo tanto, los disolventes adecuados son éteres polares, tales como tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano (MeTHF), dimetoxietano (DME), dimetilisorbida (DMIS) o mezclas de estos éteres con otros codisolventes, que todavía permitirán que tenga lugar la separación de fases entre la fase acuosa y la fase orgánica.

35 Aunque los éteres son disolventes orgánicos particularmente apropiados, se pueden utilizar otros disolventes. En particular, el presente solicitante ha encontrado que la MNU puede dividirse de manera eficaz en disolventes de tipo amida, tales como N-metil-2-pirrolidona (NMP). Sin embargo, las soluciones de MNU en N-alquilpirrolidonas o disolventes de amida similares son inherentemente inestables debido a las propiedades básicas de estos disolventes. De hecho, la MNU se descompondrá en disolventes básicos a diazometano. Si se utilizan estos
 40 disolventes, se utilizan mejor en reacciones en las que no se genera un inventario estacionario elevado de MNU en el disolvente. Por ejemplo, los disolventes de amida pueden ser particularmente eficaces para utilizar en la química de flujo, en la que sólo cantidades muy pequeñas de MNU en el disolvente se forman antes de que se consuma inmediatamente por reacción con un sustrato de alqueno.

45 El procedimiento descrito en el presente documento, que se lleva a cabo bajo condiciones de flujo en un reactor de flujo, representa un aspecto adicional de la presente invención.

Aunque la producción de MNU a partir de NaNO_2 , metilamina, urea y un ácido (por ejemplo en presencia de ácido sulfúrico concentrado) es conocida en la técnica, la reacción se lleva a cabo expresamente para formar MNU como un sólido y aislarla de la fase líquida por filtración. En contraposición, el medio por el cual se aísla la MNU en la presente invención es mediante separación de fases en un disolvente orgánico adecuado. La separación de fases se efectúa cuando se añade un disolvente orgánico adecuado a la fase acuosa. El disolvente orgánico puede ser introducido antes o después de la adición del ácido (por ejemplo ácido sulfúrico), a pesar de que la adición del disolvente orgánico antes de la acidificación evita la posibilidad de cualquier precipitación de MNU sólida, que
 55 tendría que disolverse posteriormente.

Teniendo en cuenta que el disolvente orgánico tiene que ser polar a efectos de inducir la división de la MNU en la fase orgánica, fue sorprendente que se podía conseguir una buena separación entre las capas orgánica y acuosa. Una buena separación es importante si la etapa de separación de fases se lleva a cabo de manera eficaz y con la
 60 seguridad de que en la fase acuosa no se quedan cantidades significativas de MNU, que se recoge como residuo. Por consiguiente, en una realización preferente, se añaden sales a la mezcla bifásica antes de llevar a cabo la separación de fases. Se pueden añadir sales inorgánicas y orgánicas o mezclas de sales para mejorar la separación de fases y la extracción de MNU en la fase orgánica. Además, se pueden añadir agua, disolventes orgánicos y líquidos iónicos para evitar la precipitación no deseada de los componentes de reacción durante el procesamiento.

65 La MNU se obtiene fácilmente a partir de cantidades estequiométricas de clorhidrato de metilamina, urea, NaNO_2 y

ácido sulfúrico, o cualquier otro ácido orgánico o inorgánico y mezclas de ácidos. Estos compuestos pueden mezclarse en diferentes proporciones, pero lo ideal es entre 1:1:1:<1 y 3:3:1:<1. Con el propósito de facilitar la posterior separación de fases y la ciclopropanación, la proporción puede ser más particularmente 2:2:1:<1.

5 En una realización alternativa, cuando en lugar de utilizar un clorhidrato de metilamina y urea, se utiliza directamente metilurea, la proporción de alquil urea, NaNO_2 y ácido sulfúrico puede estar entre 1:1:<1 y 3:3:<1. Con el propósito de facilitar la posterior separación de fases y la ciclopropanación, la proporción puede ser más particularmente 2:2:<1.

10 Se puede utilizar una variedad de catalizadores de metales de transición en un procedimiento según la presente invención, aunque los catalizadores de paladio son particularmente útiles. Nefedov y otros en *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* 8, 1861-1869 (1989) describen ejemplos de catalizadores adecuados. Los catalizadores de paladio, por ejemplo $\text{Pd}(\text{acac})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o PdCl_2 son particularmente útiles cuando se ciclopropanan sustratos de alqueno monosustituídos o disustituídos. Los sustratos de alqueno monosustituídos o disustituídos pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente deseable, incluyendo, pero sin limitación a los mismos, grupos alquilo o arilo (ambos pueden estar sustituidos, ramificados o tensionados, e incluyen heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno, azufre o boro) o un grupo carbonilo (tal como en ésteres, cetonas o aldehídos).

20 La cantidad de catalizador utilizada en un procedimiento, según la presente invención, puede ser inferior al 0,5%, inferior al 0,1% molar, inferior al 0,05% molar y, de manera preferente, del 0,02% molar o menos. De este modo, en una realización particular de la presente invención, se utilizan catalizadores de Pd en cantidades menores que en la técnica anterior, que describe cantidades más bajas del 0,06% molar de $\text{Pd}(\text{P}(\text{OMe})_3)_4$ para la ciclopropanación *in situ* de un alqueno tensionado (Nefedov, vide supra 1992).

25 El hecho de que el presente solicitante fuera capaz de llevar a cabo una ciclopropanación catalizada con metal de transición con alta eficacia fue sorprendente. Un problema potencial de la utilización de MNU aislada mediante separación de fases de una capa acuosa que contiene aminas, es que algunas sales de amonio y sulfato se pueden transportar a la fase orgánica y en el recipiente de reacción que contiene sustrato de alqueno y el catalizador de metal de transición. Sin embargo, aunque es bien conocido que tales impurezas pueden afectar a la eficacia de las reacciones catalizadas por metales de transición, tal como ha señalado por Nefedov (vide supra, 1989), por ejemplo, el presente solicitante no encontró ningún deterioro.

35 La figura 1 es una representación esquemática de una realización específica que ilustra el procedimiento, según la presente invención. En un primer recipiente de reacción, el precursor I de MNU se forma a partir de una mezcla de NaNO_2 , metil amina y urea en un medio acuoso. Se añade un disolvente orgánico a esta fase acuosa y el conjunto se bombea en ácido concentrado a un segundo recipiente, en el que, después de la eliminación del agua, se forma MNU. Alternativamente, se puede añadir disolvente orgánico en esta etapa. La separación de fases se lleva a cabo en el mismo recipiente (2). La fase de solución acuosa de sal inferior se drena hasta el residuo, mientras que la capa orgánica superior que contiene la MNU generada se bombea a un tercer recipiente que contiene el sustrato de alqueno, fase básica acuosa y el catalizador. La reacción de ciclopropanación se desarrolla a medida que las dos fases se mezclan con agitación vigorosa, y después de completar la reacción, se recupera la fase orgánica que contiene el alqueno ciclopropanado.

45 Dado que el enfriamiento rápido de ácido del precursor I de MNU en el recipiente 2 es altamente exotérmico y la ciclopropanación en el recipiente 3 también es sensible a la temperatura, el enfriamiento se utiliza, de manera preferente, para estas dos etapas. En un primer aspecto, la descomposición no controlada de MNU debe evitarse, lo que podría ocurrir por encima de 20 °C y produce isocianato de metilo (MIC). Además, la ciclopropanación se lleva a cabo, de manera preferente, a temperatura más baja, para evitar la liberación del diazometano de bajo punto de ebullición (p.e. = -23 °C) a la atmósfera y/o la dimerización de este reactivo a etileno y nitrógeno, lo que disminuye la eficacia de la etapa de ciclopropanación. Ambas etapas se llevan a cabo, por tanto, de manera preferente, bajo enfriamiento, por ejemplo, de -20 °C a +10 °C, de manera más preferente, aproximadamente de 0 °C. Estas temperaturas, sin embargo, se mantienen y controlan fácilmente mediante la velocidad de adición del precursor I de MNU al ácido (etapa 1) o la tasa de adición de MNU al sustrato de alqueno. En reactores de flujo debería ser posible utilizar temperaturas de reacción más altas.

55 Esta configuración es relativamente no compleja y tiene la ventaja considerable de que evita la separación y la manipulación de MNU sólida y reduce la exposición humana a MNU y diazometano a un mínimo, ya que la MNU solamente se genera en el recipiente 2 y se destruye (mediante ciclopropanación) en el recipiente 3. Además, algunas etapas de la secuencia de reacción se pueden realizar en reactores de flujo, por ejemplo, la etapa de generación de MNU (recipiente 2) y la etapa de separación de fases se pueden automatizar.

60 Cualquier diazometano sin reaccionar se puede desactivar después de completar la reacción mediante la adición de un alqueno de sacrificio con alta reactividad (tal como etileno, estireno, limoneno, mirceno o farneseno) o, alternativa o adicionalmente, el ácido acético u otro ácido carboxílico, que en presencia de una base fuerte, descompondrá cualquier diazometano mediante metilación del ácido.

El procedimiento de ciclopropanación tiene la ventaja de que cualquier concentración estacionaria de DAM generada a partir de MNU o cualquier otro compuesto N-alkil-N-nitroso adecuado se mantiene cerca de cero. Esto mejora la seguridad del procedimiento de manera significativa y evita la formación de subproductos tóxicos.

La preparación de compuestos homoalílicos, tales como alcoholes homoalílicos, a través de los compuestos ciclopropanados, formados utilizando la química mediada por MNU a la que se hace referencia anteriormente en el presente documento, representa un medio muy eficaz de obtener compuestos valiosos, tales como homofarnesol, con alta selectividad E/Z. En particular, la metodología descrita en el presente documento representa una forma muy eficaz de producir E,E-homofarnesol. El E,E-homofarnesol es un intermedio químico muy valioso para muchas industrias. En particular, el E,E-homofarnesol posee el número correcto de átomos de carbono (16) y la correcta pureza E,E-isomérica para convertirse fácilmente al ingrediente de fragancia muy valioso conocido como Ambrox.

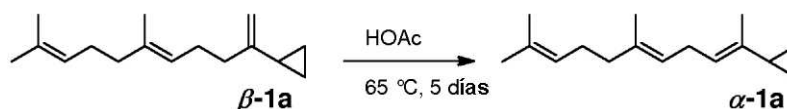
A continuación, se indican una serie de ejemplos que actúan adicionalmente para ilustrar la presente invención.

Condiciones generales de análisis:

CGEM no polar: 50 °C/2 min, 20 °C/min 200 °C, 35 °C/min a 270 °C. Sistema GC/MS Agilent 5975C MSD con HP 7890A Serie GC. Columna no polar: BPX5 de SGE, 5% de fenilo 95% de dimetilpolisiloxano 0,22 mm x 0,25 mm x 12 m. Gas portador: helio. Temperatura del inyector: 230 °C. División 1:50. Flujo: 1,0 ml/min. Línea de transferencia: 250 °C. EM-cuadrupolo: 106 °C. Fuente de EM: 230 °C.

Se utilizó CG no polar para determinar las proporciones E/Z (que fueron confirmadas mediante análisis por RMN). CG no polar: 100 °C, 2 min, 15 °C por min, 240 °C, 5 min. Columna: DB5 (Agilent) 30 m (l) x 0,32 (d) mm x 0,25 (grosor) µm. Portador: Helio (70 kPa). Inyector: 240 °C. División: 1:50. Detector (FID): 270 °C.

Ejemplo 1. Preparación de ((5E)-6,10-dimetilundeca-2,5,9-trien-2-il)ciclopropano α -1a

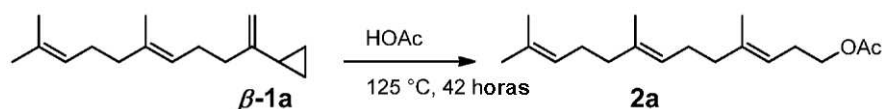


Para la síntesis del sustrato β -1a véase Y. Peng, J.-H. Yang, W.-D.Z. Li, Tetrahedron 62, 1209 (2006) y referencias en el mismo.

Se calienta con agitación a 65 °C una mezcla homogénea de (E)-6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano β -1a (0,5 g, 2,1 mmol), ácido acético (1 g, 17,5 mmol), tetrahydrofurano (2 ml) y agua (25 mg). Después de 5 días a esta temperatura, la CG revela el 11% de isómero β (t_R 8,0 min), el 69% de isómero α (t_R 8,2 min) y el 13% de acetato **2a** (t_R 9,75 (Z) y 9,9 (E) min, E/Z 79:21). La mezcla homogénea se enfría hasta 25 °C y se vierte sobre agua (20 ml) y *tert*-butil metil éter (20 ml). Después de la separación de fases, la fase orgánica se lava con una solución acuosa concentrada de Na₂CO₃ (20 ml) y agua (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida ("flash") sobre gel de sílice con hexano como eluyente para producir el α -1a puro como un líquido incoloro con una proporción α , β de 92:8 según CG y una proporción E/Z de 3:2 según RMN.

Datos analíticos de α -1a: ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 5,1-5,2 (s x 3 H), 2,85 (dd, 1 H, 3,4-Z), 2,7 (dd, 1 H, 3,4-E), 1,95 - 2,1 (2 x 4 H), 1,7 (s, 2 x 3 H), 1,6 (2 s, 2 x 6 H), 1,5 (3 H, 3,4-E), 1,4 (3 H, 3,4-Z), 0,4-0,6 (5 H) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz) de la mezcla E/Z: 135,4 (f), 134,94 (f), 134,89 (f), 134,5 (f), 131,3 (2 f), 124,6 (d), 124,4 (d), 124,3 (d), 123,3 (d), 123,1 (d), 122,0 (d), 39,69 (t), 39,67 (t), 26,9 (t), 26,72 (t), 26,69 (t), 26,5 (t), 25,6 (2 c), 18,9 (d), 18,7 (c), 17,6 (2 c), 16,03 y 16,01 (2 c), 13,8 (c), 12,3 (d), 4,1 y 3,9 (2 t) ppm. CG/EM (superposición E/Z): 203 (3%), [M - 15]⁺, 175 (8%), 147 (24%), 134 (12%), 133 (14%), 121 (10%), 107 (45%), 105 (11%), 95 (14%), 93 (25%), 91 (20%), 81 (34%), 79 (40%), 69 (100 %), 67 (25%), 55 (18%), 53 (24%), 41 (86%), 39 (20%). IR (película): 2.967 (f), 2.916 (f), 2.855 (f), 1.443 (f), 1.377 (f), 1.170 (d), 1.105 (m), 1.044 (m), 1.017 (m), 972 (m), 883 (m), 815 (f), 734 (d).

Ejemplo 2 Preparación de acetato de E,E-homofarnesilo **2a** a partir de Δ -farneseno β -1a

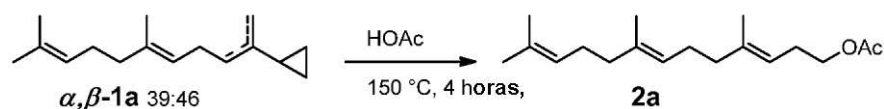


Se calienta con agitación a 125 °C una mezcla homogénea de (E)-6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano β -1a (1 g, 4,6 mmol) y ácido acético (1,4 g, 23 mmol) en un tubo de presión. Después de 5 horas, la CG revela el 5% de sustrato β -1a, el 41% de isómero α y el 54% de acetato **2a** (E/Z 74:26). Después de 42 horas a 125 °C, la CG revela una conversión completa al 3% de isómero α y el 97% de acetato **2a** (E/Z 74:26). Después de enfriar hasta

25 °C, se abre el tubo de presión y la mezcla homogénea se vierte sobre agua (50 ml) y *tert*-butil metil éter (50 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con *tert*-butil metil éter (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa concentrada de Na₂CO₃ (30 ml) y agua (2 x 50 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporaron a presión reducida para producir un líquido claro de color naranja-amarillo (1 g). La destilación de bulbo a bulbo a 130 °C/0,1 mbar produce 0,95 g (75%) de acetato de homofarnesilo **2a**.

Datos analíticos de acetato de homofarnesol **2a**: ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 5,1 (3 H), 4,03 (2 H), 2,35 (2 H), 2,05 (s, 3 H), 1,95-2,1 (8 H), 1,72, 1,68, 1,63, 1,6 (4 s, 12 H) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 171,1 (2 s, C=O), 138,3 y 138,2 (2 s), 135,4 (Z, s) y 135,1 (E, S), 131,2 (2 s), 124,32, 124,3, 123,9 y 123,8 (2 x 2 d), 119,8 (Z, d), 119,0 (E, d), 64,3 (Z, t), 64,1 (E, t), 39,7 y 39,6 (2 t), 39,1 (Z, t), 27,5, 27,4, 26,72, 26,66, 26,5, 26,4 (2 x 3 t), 25,6, 23,4, 21,0, 17,6, 16,1, 16,0, 15,9 (4 x 2 c) ppm. CG/EM: r_T 9,77 (2,3-isómero Z), 9,91 (3,4-isómero E) min. E/Z = 74:26. EM (isómero E): 278 (1%, M⁺), 175 (3%), 149 (6%), 136 (28%), 123 (9%), 121 (13%), 107 (16%), 95 (10%), 94 (10%), 93 (20%), 82 (10%), 81 (67%), 79 (13%), 69 (100%), 68 (13%), 67 (20%), 43 (42%), 41 (36%). Los datos de la EM del isómero Z son casi idénticos. IR (película): 2.966 (d), 2.915 (d), 2.855 (d), 1.740 (f), 1.442 (d), 1.382 (d), 1.363 (d), 1.230 (f), 1.032 (m), 975 (d), 891 (d), 836 (d), 636 (d).

Ejemplo 3. Preparación de acetato de *E,E*-homofarnesilo **2a** a partir de Δ -farneseno α,β -**1a**



Para la preparación de sustrato de α,β -**1a**, véase la bibliografía de patentes (prioridad de Givaudan, 2013). Pureza: 39% de isómero α , 46% de isómero β , 10% de farneseno.

El acetato **2a** se preparó tal como se describe en el ejemplo 4 (tabla 1, prueba 4) a partir de Δ -farneseno α,β -**1a** (0,65 g, 3 mmol) en ácido acético (0,9 g, 15 mmol). Después de 11 horas a 150 °C, tratamiento final y destilación de bulbo a bulbo se obtuvieron 0,64 g (89%) de acetato **2a** como un aceite incoloro transparente. Proporción E/Z de 73:27.

Ejemplo 4. Transposición de (*E*)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano β -**1a** en diferentes ácidos alcanóicos

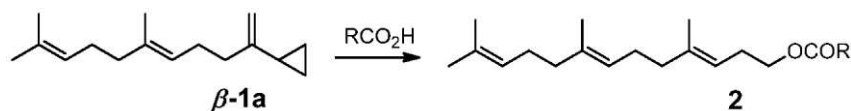
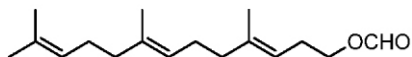


Tabla 1: Transposición de Δ -farneseno β -1a con ácidos alcanóicos. Condiciones: El Δ -farneseno β -1a se mezcla con ácido RCO₂H y se calienta bajo agitación en un tubo de presión a la temperatura indicada. Tratamiento final: la mezcla se vierte sobre agua y *tert*-butil metil éter, las fases se separan, la fase acuosa se extrae con *tert*-butil metil éter, las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa concentrada de Na₂CO₃ y agua, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida. a) Proporción R = H/Me 56:30 b) aislado, en bruto.

prueba	ácido RCO ₂ H	equivalente ácido	temperatura [°C]	tiempo [horas]	producto R =	% α -1a (CG) ^b	% 2 (GC)	E/Z
1	HCO ₂ H	12	10 °C	12 h	H	/	67%	72:28
2	HCO ₂ H/ HOAc	4/6	25 °C	22 h	H/Me ^a	/	86%	77:23
3	AcOH	24	110 °C	44 h	Me	3%	91%	74:26
4	AcOH	5	150 °C	11 h	Me	3%	93%	73:27
5	EtCO ₂ H	5	150 °C	20 h	Et	5%	91%	73:27
6	<i>t</i> BuCO ₂ H	8	180 °C	43 h	<i>t</i> Bu	9%	85%	74:26
7	ClCH ₂ CO ₂ H	5	80 °C	1 h	ClCH ₂	/	95%	73:27
8	ClCH ₂ CO ₂ H	1	40 °C	90 h	ClCH ₂	/	100%	75:25
9	Cl ₂ CHCO ₂ H	1,2	25 °C	73 h	Cl ₂ CH	/.	96%	75:25
10	Cl ₃ CO ₂ H	1,2	25 °C	3 h	CCl ₃	/.	100 %	75:25
11	NC- CH ₂ CO ₂ H	2	65 °C	5 h	NC-CH ₂		100%	73:27

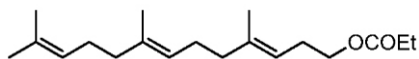
Ejemplo 5. Formiato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-ilo



Se preparó, tal como se describe en el ejemplo 4, tabla 1, prueba 1 a partir de (E)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano β -1a (0,5 g, 2,1 mmol) y ácido fórmico (1,2 g, 13 mmol). El tratamiento final después de 12 horas a 10 °C produjo formiato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-ilo (0,32 g, 57%) como un aceite en bruto.

Datos analíticos: ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,05 (1 H, HC=O), 5,1 (3 H, HC=), 4,15 (2 H, CH₂O), 2,4 (2 H), 1,95-2,15 (8 H), 1,72, 1,68, 1,63, 1,6 (4 s, 12 H) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz) los datos son consistentes. CG/EM: r_T 9,41 (2,3-isómero Z), 9,53 (3,4-isómero E) min. E/Z = 72:28. EM (isómero E): 264 (1%, M⁺), 175 (2%), 149 (4%), 137 (8%), 136 (24%), 123 (10%), 121 (11%), 107 (13%), 95 (10%), 94 (10%), 93 (13%), 81 (56%), 79 (11%), 69 (100%), 68 (10%), 67 (16%), 55 (9%), 53 (11%), 41 (43%). Los datos de la EM del isómero Z son casi idénticos.

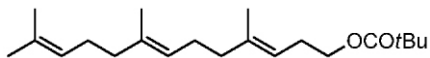
Ejemplo 6. Propionato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-ilo



Se preparó tal como se describe en el ejemplo 4 (tabla 1, prueba 5) a partir de (E)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano β -1a (1 g, 4,6 mmol) y ácido propiónico (1,7 g, 23 mmol). El tratamiento final después de 20 horas a 150 °C produjo propionato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-ilo (1,2 g, 88%) como un aceite amarillo en bruto.

Datos analíticos: ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 5,1 (3 H, HC=), 4,05 (2 H, CH₂O), 2,3 (4 H), 1,9-2,1 (8 H), 1,72, 1,68, 1,65, 1,6 (4 s, 12 H), 1,15 (3 H) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz) los datos son consistentes. CG/EM: r_T 10,2 (2,3-isómero Z), 10,3 (3,4-isómero E) min. E/Z = 73:27. EM (isómero E): 292 (1%, M⁺), 203 (1%), 175 (3%), 149 (6%), 137 (8%), 136 (28%), 123 (7%), 121 (13%), 107 (19%), 95 (12%), 94 (12%), 93 (21%), 82 (15%), 81 (74%), 79 (13%), 69 (100%), 68 (12%), 67 (21%), 57 (33%), 41 (33%). Los datos de la EM del isómero Z son casi idénticos. IR (película): 2.967 (m), 2.919 (m), 1.737 (f), 1.450 (m), 1.380 (m), 1.348 (m), 1.273 (d), 1.179 (f), 1.082 (m), 1.015 (m), 836 (d), 807 (d).

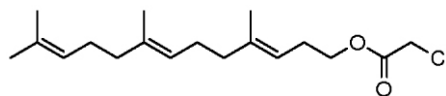
Ejemplo 7. Pivalato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-ilo



Se preparó tal como se describe en el ejemplo 4 (tabla 1, prueba 6) a partir de (E)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β -1a** (1 g, 4,8 mmol) y ácido pívico (2,3 g, 23 mmol). El tratamiento final después de 43 horas a 180 °C produjo pivalato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-ilo (1,46 g, 96%) como un aceite amarillento.

Datos analíticos: ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 5,1 (3 H, HC=), 4,03 (2 H, CH_2O), 2,3 (2 H), 1,9-2,1 (8 H), 1,72, 1,68, 1,65, 1,6 (4 s, 12 H), 1,24 y 1,2 (s, 9 H) ppm. ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) los datos son consistentes. CG/EM: r_T 10,45 (2,3-isómero Z), 10,63 (3,4-isómero E) min. E/Z = 74:26. EM (isómero E): 320 (0,5%, M^+), 218 (0,5%), 203 (1%), 175 (3%), 149 (8%), 137 (11%), 136 (27%), 123 (8%), 121 (13%), 107 (17%), 95 (12%), 94 (13%), 93 (21%), 82 (15%), 81 (76%), 69 (100%), 68 (12%), 67 (20%), 57 (40%), 41 (38%). Los datos de la EM del isómero Z son casi idénticos. IR (película): 2.967 (m), 2.928 (m), 1.729 (f), 1.480 (m), 1.451 (m), 1.380 (m), 1.397 (m), 1.377 (m), 1.284 (m), 1.150 (f), 1.036 (d), 975 (d), 939 (d), 838 (d), 770 (d).

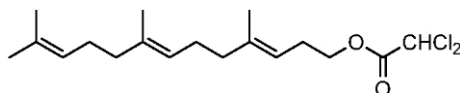
Ejemplo 8. 2-cloroacetato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-ilo



Se preparó tal como se describe en el ejemplo 4 (tabla 1, prueba 7) a partir de (E)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β -1a** (1 g, 4,6 mmol) y ácido 2-cloroacético (2,2 g, 23 mmol). El tratamiento final después de 1,5 horas a 80 °C produjo 2-cloroacetato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-ilo (1,4 g, 97%) como un aceite amarillento.

Datos analíticos: ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 5,1 (3 H, HC=), 4,15 (2 H, CH_2O), 4,1 (2 H, CH_2Cl), 2,4 (2 H), 1,9-2,1 (8 H), 1,72, 1,68, 1,63, 1,6 (4 s, 12 H) ppm. ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) los datos son consistentes. CG/EM: r_T 10,85 (2,3-isómero Z), 10,99 (3,4-isómero E) min. E/Z = 73:27. EM (isómero E): 312 (0,2%, M^+), 175 (1%), 149 (4%), 137 (7%), 136 (19%), 123 (10%), 121 (11%), 107 (12%), 95 (10%), 93 (13%), 82 (10%), 81 (60%), 79 (19%), 77 (15%), 69 (100%), 68 (10%), 67 (16%), 53 (10%), 41 (34%). Los datos de la EM del isómero Z son casi idénticos. IR (película): 2.963 (m), 2.916 (m), 1.737 (f), 1.448 (m), 1.414 (m), 1.379 (m), 1.308 (m), 1.289 (m), 1.257 (m), 1.167 (f), 989 (m), 929 (d), 836 (d), 788 (d), 697 (d).

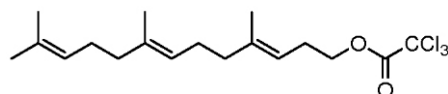
Ejemplo 9. 2,2-dicloroacetato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-ilo



Se preparó tal como se describe en el ejemplo 4 (tabla 1, prueba 9) a partir de (E)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β -1a** (1 g, 4,6 mmol) y ácido 2,2-dicloroacético (0,71 g, 5,5 mmol). El tratamiento final después de 6 horas a 25 °C produjo 2,2-dicloroacetato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-ilo (1,6 g, cuantitativo) como un aceite amarillento.

Datos analíticos: ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 5,9 (1 H, CHCl_2), 5,1 (3 H, HC=), 4,2 (2 H, CH_2O), 2,4 (2 H), 1,9-2,1 (8 H), 1,7-1,6 (4 s, 12 H) ppm. ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) los datos son consistentes. CG/EM: r_T 11,18 (2,3-isómero Z), 11,33 (3,4-isómero E) min. E/Z = 75:25. EM (isómero E): 346 (0,5%, M^+), 303 (0,5%), 175 (1%), 149 (4%), 137 (14%), 136 (32%), 123 (17%), 121 (18%), 107 (18%), 95 (15%), 93 (19%), 82 (12%), 81 (80%), 79 (15%), 77 (15%), 69 (100%), 68 (13%), 67 (24%), 53 (12%), 41 (42%). Los datos de la EM del isómero Z son casi idénticos.

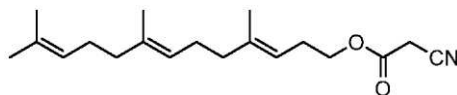
Ejemplo 10. 2,2,2-tricloroacetato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-ilo



Se preparó tal como se describe en el ejemplo 4 (tabla 1, prueba 10) a partir de (E)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β -1a** (1 g, 4,6 mmol) y ácido 2,2,2-tricloroacético (0,9 g, 5,5 mmol). El tratamiento final después de 4 horas a 25 °C produjo 2,2,2-tricloroacetato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-ilo (1,6 g, cuantitativo) como un aceite amarillento.

Datos analíticos: ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 5,1 (3 H, HC=), 4,3 (2 H, CH_2O), 2,45 (2 H), 1,9-2,1 (8H), 1,85-1,55 (4 s, 12 H) ppm. ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) los datos son consistentes. CG/EM: r_T 11,49 (2,3-isómero Z), 11,66 (3,4-isómero E) min. E/Z = 75:25. EM (isómero E): 380 (0,3%, M^+), 337 (0,2%), 149 (4%), 137 (10%), 136 (20%), 123 (10%), 121 (11%), 107 (10%), 95 (10%), 93 (10%), 82 (9%), 81 (59%), 69 (100%), 68 (13%), 67 (17%), 41 (31%). Los datos de la EM del isómero Z son casi idénticos.

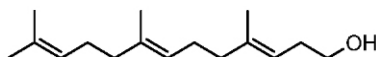
Ejemplo 11. 2-cianoacetato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-ilo



Se preparó tal como se describe en el ejemplo 4 (tabla 1, prueba 11) a partir de (E) (6,10 dimetilundeca 1,5,9 trien 2 il)ciclopropano β -1a (1 g, 4,6 mmol) y ácido 2-cianoacético (0,8 g, 9,2 mmol). El tratamiento final después de 5 horas a 65 °C produjo 2-cianoacetato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-ilo (1,37 g, 98%) como una resina amarillada.

Datos analíticos: ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 5,1 (3 H, HC=), 4,15 (2 H, CH_2O), 3,45 (2 H), 2,4 (2 H), 1,9-2,1 (8 H), 1,75-1,6 (4 s, 12 H) ppm. ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) los datos son consistentes. CG/EM: r_T 11,3 (2,3-isómero Z), 11,43 (3,4-isómero E) min. E/Z = 73:27. EM (isómero E): 303 (0,5%, M^+), 260 (1%), 149 (4%), 137 (8%), 136 (17%), 123 (14%), 121 (10%), 107 (12%), 95 (10%), 93 (13%), 81 (59%), 79 (10%), 69 (100%), 68 (21%), 67 (18%), 53 (10%), 41 (26%). Los datos de la EM del isómero Z son casi idénticos.

Ejemplo 12. (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-ol



Se calienta bajo agitación a 150 °C una mezcla de (E)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano β -1a (1 g, 4,6 mmol), dodecano (0,2 g, 1,15 mmol, patrón interno) y ácido L-(+)-tartárico (1 g, 6,9 mmol) en un tubo de presión. Después de 18 horas y conversión completa (según la CG) la mezcla se vierte en agua (50 ml) y tolueno (50 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con tolueno (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa concentrada de Na_2CO_3 (50 ml) y una solución concentrada de NaCl (2 x 50 ml), se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan a presión reducida para producir una resina amarillada (1,35 g), que se mezcla con una solución acuosa al 30% de KOH (4,3 ml) y se agita a 25 °C durante 2 horas. El análisis de CG revela la formación del 96% (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-ol, según el patrón interno. Proporción de E/Z 68:22. Los datos analíticos del isómero E son consistentes con los de la bibliografía, véase por ejemplo P. Kocienski, S. Wadman J. Org. Chem. 54, 1215 (1989).

Ejemplo 13. Transposición de (E)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano β -1a con haluros de hidrógeno

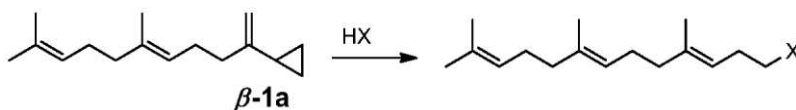
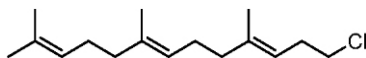


Tabla 2: Transposición de Δ -farneseno β -1a con haluros de hidrógeno. Conversión cuantitativa. a) Purezas finas según RMN del producto en bruto. b) Dodecilsulfato de sodio (SDS)

prueba	haluro de hidrógeno	equivalente ácido	aditivo, disolvente	temperatura [°C]	tiempo [horas]	producto X =	α -1a (CG) ^a	% 2 (CG) ^a	E/Z
1	HCl 32%	1	MeCN	25 °C	3h	Cl	/	100%	79:21
2	HCl 32%	1,2	HOAc	25 °C	3h	Cl		100%	77:23
3	HCl 32%	2	NMP	100 °C	2h	Cl		97%	78:22
4	HCl 32%	1	10% SDS ^b	25 °C	24 h	Cl	5%	89%	82:18
5	HBr 48%	1	MeCN	0 °C	2h	Br	2%	97%	78:22
6	HBr 48%	1	HOAc	25 °C	1 h	Br		100%	77:23
7	HBr 48%	1	10% SDS ^b	25 °C	2h	Br		100%	81:19
8	HI 67%	1,1	MeCN	0 °C	2h	I		100%	77:23

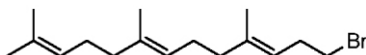
Ejemplo 14. (10E)-13-cloro-2,6,10-trimetiltrideca-2,6,10-trieno



Se añade gota a gota una solución acuosa al 32% de HCl (2,6 g, 23 mmol) a (E) (6,10 dimetilundeca 1,5,9 trien 2 il)ciclopropano **β-1a** (5 g, 23 mmol) en acetonitrilo (75 ml) a 0 °C. Después de 1 hora a esta temperatura, la mezcla homogénea se agita durante 3 horas a 25 °C, a continuación se vierte sobre una solución concentrada de Na₂SO₃ (50 ml). Después de la adición de acetato de etilo (100 ml) y la separación de fases, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa concentrada de NaCl, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida para producir 5,75 g (98%) de un aceite amarillento en bruto.

Datos analíticos: ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 5,1 (3 H, HC=), 3,45 (2 H, CH₂Cl), 2,45 (2 H), 1,95-2,15 (8 H), 1,75-1,6 (4 s, 12 H) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 138,3 y 138,2 (2 s), 135,5 y 135,3 (2 s), 131,3 y 131,2 (2 s), 124,35 y 124,3 (2 d), 123,9 y 123,7 (2 d), 120,6 y 119,8 (2 d), 44,5 y 44,3 (2 t), 39,7 (2 t), 39,6 (2 t), 32,0, 31,5 y 31,4 (4 t), 26,7 y 26,4 (2 t), 25,6 (2 c), 23,4 (c), 17,6 y 16,2 (2 c), 16,0 y 15,95 (3 c) ppm. CG/EM: r_T 9,17 (2,3-isómero Z), 9,29 (3,4-isómero E) min. E/Z = 79:21. EM (isómero E): 254 (0,5%, M⁺), 211 (1%), 185 (1%), 136 (14%), 123 (11%), 95 (13%), 81 (51%), 69 (100%), 68 (10%), 67 (17%), 55 (19%), 53 (12%), 41 (41%). Los datos de la EM del isómero Z son casi idénticos. IR (película): 2.964 (m), 2.916 (f), 2.854 (m), 1.719 (d), 1.667 (d), 1.443 (f), 1.377 (m), 1.315 (d), 1.293 (d), 1.239 (d), 1.151 (d), 1.107 (m), 1.047 (d), 983 (d), 888 (d), 832 (m), 718 (m), 657 (m).

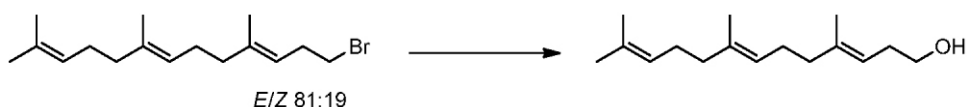
Ejemplo 15. (10E)-13-bromo-2,6,10-trimetiltrideca-2,6,10-trieno



Se añade gota a gota una solución acuosa al 48% de HBr (3,9 g, 28 mmol) a una mezcla de (E)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β-1a** (5 g, 23 mmol) y dodecilsulfato de sodio (0,25 g, 0,9 mmol) a 0 °C. Después de 30 minutos a esta temperatura, la mezcla homogénea se agita durante 3 horas a 25 °C, a continuación se vierte sobre agua (50 ml) y *tert*-butil metil éter (100 ml). Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrae con *tert*-butil metil éter (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa al 10% de Na₂CO₃ (2 x 50 ml) y agua (2 x 50 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida para producir 5,89 g (86%) de un aceite amarillento en bruto que se purifica adicionalmente mediante destilación de bulbo a bulbo a 140 °C/0,07 mbar para producir 4,9 g (72%) de (10E)-13-bromo-2,6,10-trimetiltrideca-2,6,10-trieno como un aceite amarillento. La pureza de la fracción principal: 89,1% (RMN con anisaldehído estándar).

Datos analíticos: ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 5,1 (3 H, HC=), 3,35 (2 H, CH₂Br), 2,55 (2 H), 1,95-2,15 (8 H), 1,55-1,7 (4 s, 12 H) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 138,7 y 138,6 (2 s), 135,5 y 135,2 (2 s), 131,3 (2 s), 124,4 y 124,3 (2 d), 123,9 y 123,7 (2 d), 121,6 y 120,9 (2 d), 39,7 y 39,6 (2 t), 32,9 y 32,8 (2 t), 32,0, 31,7 y 31,6 (4 t), 26,8 y 26,7 (2 t), 26,4 (2 t), 25,7 (2 c), 23,4 (c), 17,7 (c), 16,3 y 16,0 ppm (4 c). CG/EM: r_T 9,62 (2,3-isómero Z), 9,75 (3,4-isómero E) min. E/Z = 81:19. EM (isómero E): 298 y 300 (0,1%, M⁺), 255 y 257 (0,2%), 229 y 231 (0,5%), 187 y 188 (2%), 137 (10%), 136 (32%), 123 (15%), 121 (10%), 95 (14%), 93 (10%), 81 (53%), 69 (100%), 68 (10%), 67 (20%), 55 (11%), 53 (10%), 41 (39%). Los datos de la EM del isómero Z son casi idénticos. IR (película): 2.965 (m), 2.915 (f), 2.854 (m), 1.666 (d), 1.439 (f), 1.377 (f), 1.302 (m), 1.267 (m), 1.204 (m), 1.151 (d), 1.107 (d), 983 (d), 926 (d), 885 (d), 833 (m), 745 (d), 643 (m).

Ejemplo 16. Homofarnesol a partir de (10E)-13-bromo-2,6,10-trimetiltrideca-2,6,10-trieno

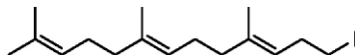


En condiciones descritas por Moiseenkov y otros (The New Journal for Organic Synthesis 22, 225-226, 1990), se pone a reflujo en acetonitrilo (15 ml) una mezcla de (10E)-13-bromo-2,6,10-trimetiltrideca-2,6,10-trieno (1,28 g, 4,3 mmol), KOAc (2,4 g, 24,4 mmol) y 16-corona-6 (80 mg, 0,3 mmol, 7%) bajo agitación y atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. A 25 °C, se añaden agua (50 ml) y *tert*-butil metil éter (50 ml), las fases se separan y la fase acuosa se extrae con *tert*-butil metil éter (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa concentrada de NaCl (50 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida para producir 1,12 g (85%) del acetato de homofarnesilo como aceite en bruto. Los datos analíticos de este intermedio son idénticos a los del mismo compuesto preparado en el ejemplo 2.

Se añade el acetato de homofarnesilo obtenido de este modo a KOH (0,5 g, 8,5 mmol) en MeOH (4 ml). La solución roja se agita durante 2 horas a 25 °C. El tratamiento final, tal como se describe para la primera etapa (adición de

HOAc), produce 0,85 g de homofarnesol (84% basado en el bromuro) como un líquido amarillento claro y *E/Z* 82:18. Los datos analíticos son idénticos a los del mismo compuesto preparado en el ejemplo 12.

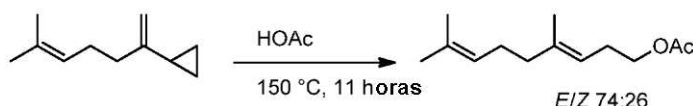
Ejemplo 17. (10*E*)-13-yodo-2,6,10-trimetiltrideca-2,6,10-trieno



Se añade gota a gota una solución acuosa al 67% de HI (0,53 g, 2,75 mmol) a (*E*)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β-1a** (0,5 g, 2,3 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 0 °C bajo agitación. Después de 2 horas a esta temperatura, se comprobó la conversión completa mediante CG y la mezcla naranja se vierte sobre una solución acuosa concentrada de Na₂SO₃ (20 ml). Después de la adición de acetato de etilo (50 ml) y la separación de fases, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa concentrada de NaCl (25 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida para producir 0,72 g (91%) de un aceite amarillento en bruto.

Datos analíticos: ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 5,1 (3 H, HC=), 3,1 (2 H, CH₂I), 2,55 (2 H), 1,95-2,15 (8 H), 1,6-1,7 (4 s, 12 H) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 138,2 y 138,1 (2 s), 135,5 y 135,2 (2 s), 131,3 y 131,2 (2 s), 124,4, 124,3, 123,9, 123,72, 121,7 y 123,0 (6 d), 39,7 y 39,6 (2 t), 32,4, 32,3 y 32,1 (4 t), 26,75 y 26,7 (2 t), 26,4 (2 t), 25,7 (2 c), 17,7 (c), 16,3 y 16,0 (3 c), 6,0 y 5,9 (2 t) ppm. CG/EM: r_T 10,14 (2,3-isómero Z), 10,28 (3,4-isómero E) min. *E/Z* = 77:23. EM (isómero E): 346 (0,2%, M⁺), 303 (0,4%), 149 (2%), 137 (8%), 136 (28%), 123 (12%), 121 (8%), 95 (18%), 81 (55%), 69 (100%), 67 (30%), 55 (16%), 53 (12%), 41 (43%). Los datos de la EM del isómero Z son casi idénticos. IR (película): 2.964 (m), 2.914 (f), 2.853 (m), 1.741 (d), 1.664 (d), 1.441 (f), 1.376 (m), 1.245 (m), 1.210 (d), 1.164 (f), 1.108 (d), 983 (d), 833 (m), 741 (d).

Ejemplo 18. Preparación de acetato de *E*-homogeraniol a partir de Δ-mirceno

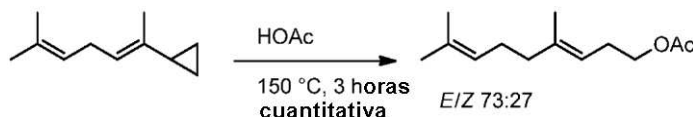


Para la preparación del sustrato de Δ-mirceno, véase la bibliografía de patentes (prioridad de Givaudan, 2013).

Se calientan Δ-mirceno (1 g, 6,7 mmol) y ácido acético (2 g, 33,3 mmol) en un tubo de presión durante 12 horas a 150 °C. Después de la conversión completa (CG), la mezcla homogénea se vierte sobre agua (100 ml) y *tert*-butil metil éter (50 ml). Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrae con *tert*-butil metil éter (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa al 10% de Na₂CO₃ (50 ml) y agua (2 x 50 ml), se secan sobre MgSO₄ y se evaporan a presión reducida. El producto en bruto (1,4 g) contiene un 68% de acetato de *E*-homogeraniol, un 25% de acetato de *Z*-homogeraniol y un 4% de Δ-ocimeno.

Datos analíticos del acetato de homogeraniol: ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 5,1 (2 H), 4,0 (2 H), 2,3 (2 H), 2,05 (s, 3 H), 1,95-2,1 (2 H), 1,72, 1,7, 1,61, 1,605, 1,6 (5 s, 9 H) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 171,1 (2 s, C=O), 138,3 y 138,2 (2 s), 131,7 y 131,5 (2 s), 124,1 y 124,0 (2 d), 119,9 (Z, d), 119,0 (E, d), 64,3 (Z, t), 64,1 (E, t), 39,6 (t), 32,0 (t), 27,5 y 27,4 (2 t), 27,0 (c), 25,6 y 25,5 (2 t), 25,7, 23,4, 21,0, 17,7, 17,6 y 17,1 (6 c) ppm. CG/EM: r_T 7,2 (2,3-isómero Z), 7,34 (3,4-isómero E) min. *E/Z* = 74:26. EM (isómero E): 210 (0,1%, M⁺), 150 (20%), 135 (12%), 121 (8%), 107 (19%), 82 (18%), 81 (48%), 69 (100%), 67 (21%), 43 (48%), 41 (37%). Los datos de la EM del isómero Z son casi idénticos. IR (película): 2.966 (d), 2.916 (d), 1.739 (f), 1.446 (d), 1.364 (m), 1.230 (f), 1.108 (d), 1.032 (m), 975 (d), 894 (d), 836 (d), 635 (d).

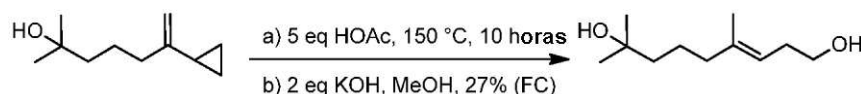
Ejemplo 19. Preparación de acetato de *E*-homogeraniol a partir de Δ-ocimeno



Para la preparación del sustrato de Δ-ocimeno, véase la bibliografía de patentes (prioridad de Givaudan, 2013).

Se calientan Δ-ocimeno (3 g, 20,2 mmol) y ácido acético (5 g, 0,1 mol) en un tubo de presión 3 horas a 150 °C. El tratamiento final, tal como se ha descrito en el ejemplo 17, produce 3,5 g de un líquido de color rojo oscuro que contiene el 73% de acetato de *E*-homogeraniol y el 27% de acetato de *Z*-homogeraniol según CGEM. La destilación de bulbo a bulbo a 100 °C/0,05 mbar produce 2,2 g (52%) de acetato de homogeraniol como un líquido incoloro, cuyos datos analíticos son idénticos a los obtenidos a partir de acetato de homogeraniol, tal como se ha preparado en el ejemplo 18.

Ejemplo 20. Preparación de (E)-4,8-dimetilnon-3-eno-1,8-diol a partir de Δ -mircenol



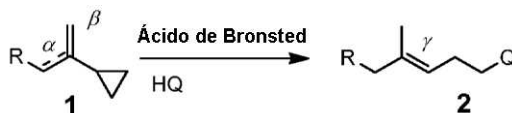
Para la preparación del sustrato de Δ -hidroximircenol, véase la bibliografía de patentes (prioridad de Givaudan, 2013).

Se calientan Δ -hidroximircenol (0,5 g, 3 mmol) y ácido acético (0,9 g, 15 mmol) durante 10 horas a 150 °C. El tratamiento final, tal como se ha descrito en el ejemplo 17, produce 0,6 g del acetato en bruto (E/Z 72:28) con una pureza del 75%, según la CG. Se añaden metanol (6 ml) y una solución acuosa al 30% de KOH (1,7 ml) al residuo. Después de 1 hora de agitación a 25 °C, se añaden una solución acuosa concentrada de NaCl (50 ml) y *tert*-butil metil éter (50 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con *tert*-butil metil éter (50 ml). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua (50 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida para producir 0,44 g del diol en bruto (E/Z 72:28), que se purifica mediante cromatografía ultrarrápida ("flash") sobre gel de sílice con el eluyente hexano/*tert*-butil metil éter 1:1 para producir (E)-4,8-dimetilnon-3-eno-1,8-diol (0,28 g, 50%) como un aceite incoloro.

Datos analíticos: ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 5,1 (1 H), 3,65 (2 H), 2,3 (2 H), 2,1 (2 H), 1,45 (4 H), 1,23 (s, 6 H), 1,21 (s, 1 H) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 138,3 (f), 120,05 (d), 71,0 (s, tBuOH), 62,5 (t), 43,4 (t), 40,1 (t), 31,5 (t), 29,3 (c), 22,6 (2 t), 16,1 (c) ppm. CG/EM: r_T 7,29 (2,3-isómero Z), 7,38 (3,4-isómero E) min. E/Z = 94:6. EM (isómero E): 168 (3%, M⁺), 153 (4%), 135 (10%), 124 (15%), 112 (37%), 110 (13%), 97 (21%), 82 (18%), 81 (100%), 79 (33%), 69 (38%), 66 (25%), 67 (39%), 59 (53%), 55 (19%), 43 (38%), 41 (29%), 30 (24%). Los datos de la EM del isómero Z son casi idénticos.

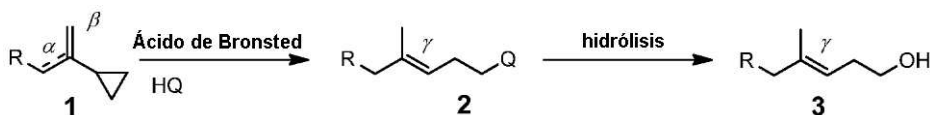
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de formación de compuestos homoalílicos **2** a partir de precursores de ciclopropilvinilo **1** en presencia de un ácido de Bronsted HQ



en el que, el ácido de Bronsted HQ se selecciona de R'CO₂H y/o un haluro de hidrógeno seleccionado de HCl, HBr o HI, en el que R es un residuo de alquilo cíclico, policíclico o acíclico C₁₋₃₀, o un residuo de arilo o poliarilo, cada uno de los cuales puede ser saturado o insaturado, ramificado o lineal, y sustituido o no sustituido; R' es un residuo de alquilo o arilo C₁₋₃₀, que puede ser lineal o ramificado y puede estar sustituido o no sustituido, y en el que Q es R'CO₂ y/o un átomo de haluro.

2. Procedimiento de formación de un alcohol homoalílico, según la reivindicación 1

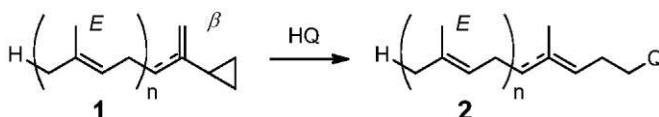


mediante la hidrólisis del producto de transposición **2**.

3. Procedimiento de formación de un alcohol homoalílico, según la reivindicación 2, en el que la proporción E/Z es mayor que 70:30.

4. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el residuo R contiene una insaturación carbono-carbono.

5. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sustrato **1** es un poliprenoide



en el que n es 1, 2 ó 3.

6. Procedimiento, según la reivindicación 5, en el que el sustrato **1** es un farneseno ciclopropanado.

7. Procedimiento de formación de Ambrox que comprende la etapa de formar E,E-homofarnesol, según un procedimiento definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y ciclar el E,E-homofarnesol así formado utilizando la enzima bacteriana escualeno hopeno ciclasa.

8. Procedimiento de formación de un alcohol homoalílico, según la reivindicación 2, en el que la proporción E/Z es mayor que 75:25.

9. Procedimiento de formación de un alcohol homoalílico, según la reivindicación 2, en el que la proporción E/Z es mayor que 80:20.

10. Procedimiento de formación de un alcohol homoalílico, según la reivindicación 1, mediante transesterificación, y/o sustitución nucleófila del producto de transposición **2'** a ésteres de la estructura general **2**, siendo dichos ésteres hidrolizados con una base acuosa a alcoholes homoalílicos de la estructura general **3**.