

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 368**

51 Int. Cl.:

C07C 403/20 (2006.01)
C07D 307/92 (2006.01)
C07C 67/475 (2006.01)
C07C 57/26 (2006.01)
C07C 69/608 (2006.01)
C07C 51/38 (2006.01)
C07C 67/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2011** **PCT/EP2011/073550**
87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012** **WO12085056**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011** **E 11808849 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018** **EP 2655325**

54 Título: **Compuestos de ácido 2-(alcoxi o ariloxi carbonil)-4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)hex-2-enoico, su preparación y su utilización**

30 Prioridad:

21.12.2010 GB 201021584

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2018

73 Titular/es:

GIVAUDAN SA (100.0%)
Chemin de la Parfumerie 5
1214 Vernier, CH

72 Inventor/es:

SCHRÖDER, FRIDTJOF;
MUELLER, URS y
OETIKER, JÜRIG, DANIEL

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 676 368 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).

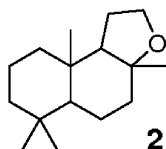
DESCRIPCIÓN

Compuestos de ácido 2-(alcoxi o ariloxi carbonil)-4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)hex-2-enoico, su preparación y su utilización

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos, su preparación y su utilización como intermedios en la síntesis de ingredientes de fragancias.

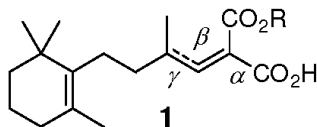
Muchos ingredientes de fragancias, que son utilizados por los perfumistas en la creación de nuevos y emocionantes acordes de fragancias son ingredientes básicos, es decir, no son de propiedad exclusiva y, versiones de los ingredientes, que pueden diferir en precio y calidad, están disponibles de muchos proveedores diferentes. La aceptación de una versión particular de estos ingredientes por los perfumistas puede basarse en consideraciones de costes y de rendimiento.

El 3a,6,6,9a-tetrametildodecahidronafto[2;1-b]furano **2**, del que se encuentran en el mercado ciertos isómeros o mezclas de isómeros, por ejemplo, Ambrox® (Givaudan), Ambroxan® (Kao), Cetalex® y Fixambrene® (ambos, Firmenich) es un ejemplo de dicho ingrediente de fragancia básico.



Sigue existiendo la necesidad de dar a conocer nuevos productos intermedios clave y nuevas síntesis que permitan que se produzcan ingredientes de fragancias clave con pureza elevada, buen rendimiento y de manera rentable.

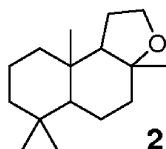
La presente invención da a conocer, en un primer aspecto, un compuesto de fórmula **1**



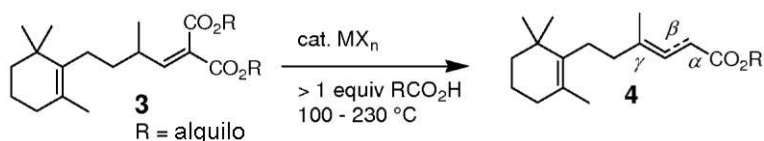
en la que, R es hidrógeno, alquilo o arilo, más particularmente R es hidrógeno, metilo o etilo.

El doble enlace en la cadena lateral del compuesto **1** puede estar en la posición α,β (conjugada), o en la posición β,γ (no conjugada).

El solicitante ha descubierto que los compuestos **1** son intermedios sintéticos útiles de ingredientes de fragancias, tales como 3a,6,6,9a-tetrametildodecahidro-nafto[2,1-b]furano **2**, de los que se encuentran en el mercado ciertos isómeros o mezclas de isómeros, por ejemplo, Ambrox® (Givaudan), Ambroxan® (Kao), Cetalex® y Fixambrene® (ambos, Firmenich).



Las síntesis del compuesto **2** son bien conocidas en la técnica. La transformación de malonatos conjugados **3** (R = alquilo) en ésteres β,γ -insaturados de configuración E **4** se describe en el documento WO 2007096791 (Firmenich). En este documento, se reivindica que dicha transformación está catalizada por sales de fórmula MX_n (siendo M un metal de los grupos I, II y III, y X un anión de un ácido HX) en cantidades estequiométricas de un ácido orgánico, tal como se muestra en el esquema a continuación. Los ésteres **4** son intermedios clave en la síntesis del importante compuesto de fragancia **2**.



Sin embargo, los ácidos malónicos α,β -insaturados, de los cuales son ejemplos los compuestos de fórmula **1**, se consideran generalmente como menos estables y más difíciles de manejar que los correspondientes malonatos α,β -insaturados **3**, por ejemplo, durante la preparación, destilación, y/o en condiciones acuosas de procesamiento, lo que puede hacer que su preparación, así como la posterior transformación en compuestos útiles, sean problemáticas. Esto podría explicar por qué la condensación del aldehído **5** (véase la estructura a continuación) con ácido malónico sólo ha producido el ácido **6** (véase la estructura a continuación) con relaciones *E/Z* (1:1) y $\alpha, \beta/\beta, \gamma$ insatisfactorias (G. Lucius, Angew. Chem. 68, 247, 1956 o R. L. Snowden, Siegfried Symposium, Universitat Zurich, 2006).

Se han descrito recientemente progresos en este sector por Breit y otros (Chem. EUR. J. 16, 3423, 2010). Sin embargo, los ácidos malónicos insaturados producidos por este procedimiento carecen del sustituyente γ , lo que daría, después de la descarboxilación, isómeros *E/Z* en caso de insaturación β, γ (aparte de una selectividad $\alpha, \beta/\beta, \gamma$ muy diferente). Además, esta denominada "reacción de descarboxilación de Knoevenagel" necesita cantidades estequiométricas de bases que contienen nitrógeno (especialmente cuando se dirigen a ácidos insaturados). Esto hace que el procedimiento sea caro a una escala mayor, ya que grandes cantidades de las bases (a menudo costosas) que contienen N (tales como piridina, DMAP, lutidina o DBU) tienen que ser recuperadas de las aguas residuales.

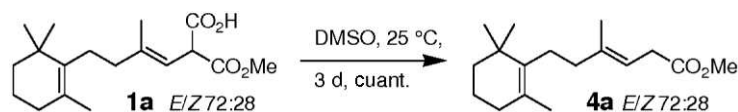
Por lo tanto, es sorprendente el descubrimiento de que el compuesto **1** es un intermedio útil para la preparación de ingredientes de fragancias valiosos, y que puede prepararse de manera económica.

Por consiguiente, la presente invención da a conocer, en otro de sus aspectos, la utilización de un compuesto de fórmula **1** en la preparación de un éster **4** o el ácido **6**, mediante la descarboxilación del compuesto de fórmula **1**.

Partiendo de los compuestos **1**, se pueden preparar los ésteres **4**, que exhiben buenas relaciones $\alpha, \beta/\beta, \gamma$ y *E/Z*, por ejemplo, aproximadamente, 80:20 o superior, utilizando sistemas de reactivos utilizados para la transformación *E*-selectiva de malonatos **3** a ésteres **4**, tal como se ha descrito anteriormente. Las buenas relaciones $\alpha, \beta/\beta, \gamma$ y *E/Z* pueden ser atribuibles al grupo ácido carboxílico libre en los compuestos **1**, lo que hace que la reacción global sea más fácil de conseguir, porque no es necesaria una etapa de transesterificación requerida en el documento WO 2007096791.

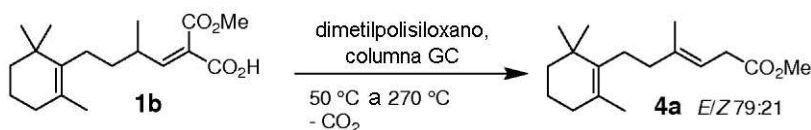
En una realización particular de la presente invención, la descarboxilación del compuesto **1** se lleva a cabo a temperatura ambiente, que puede ser de 0 a 130 grados, aproximadamente, por ejemplo, a 25°C para el propósito de la presente invención. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente, o en un sistema sin disolvente. Si se van a utilizar disolventes, es preferente que sean disolventes apróticos polares, por ejemplo, DMF, *N*-alquil-pirrolidinonas o dialquilsulfóxidos, más particularmente DMSO. La reacción puede avanzar de forma estereoespecífica y sin erosión de la relación *E/Z*.

Un ejemplo de esta reacción de descarboxilación se muestra en el siguiente esquema de reacción, en el que el compuesto **1a** se descarboxila en DMSO a temperatura ambiente, dando el correspondiente éster metílico **4a**. El éster **4a** puede producirse de este modo de forma estereoespecífica y sin erosión de la relación *E/Z* 72:28.



En otra realización particular de la descarboxilación de compuestos de fórmula **1**, la reacción avanza térmicamente, por ejemplo, entre 50 y 350°C en condiciones de flujo, por ejemplo, en una columna de cromatografía de gases (GC). La GC utiliza un flujo gaseoso, pero se contemplan otras condiciones de flujo, por ejemplo, la descarboxilación continua de un compuesto de fórmula **1** disuelto en un disolvente o sin disolvente en un reactor de bobina. Los químicos con experiencia en técnicas de flujo y análisis conocen los reactores de flujo apropiados (véase, por ejemplo, Ley, S. V., Baxendale, I. R. "New Tools for Molecule Makers: Emerging Technologies", Actas del Simposio "System Chemistry", Bolzano, Italia, 26-30 de mayo, 2008, Beilstein Institute).

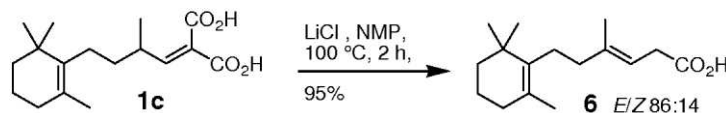
Un ejemplo particular de esta reacción en condiciones de flujo se muestra en el siguiente esquema de reacción en el que el compuesto **1b** (*Z* o *E/Z* 1:1) se convierte en el éster de fórmula **4a**.



El éster **4a** se puede producir de esta manera con buenas relaciones *E/Z*, por ejemplo, de aproximadamente 80:20.

En aún otra realización particular de la descarboxilación de compuestos de fórmula **1**, la descarboxilación se lleva a cabo en presencia de una sal de haluro de metal MX_n (por ejemplo, LiCl) en un disolvente aprótico polar, por ejemplo, N-metil-pirrolidona (NMP), para producir el ácido no conjugado correspondiente con relaciones *E/Z* elevadas.

Un ejemplo particular de esta reacción de descarboxilación se muestra en el siguiente esquema de reacción, en el que el compuesto **1c** se descarboxila en presencia de una sal MX_n (por ejemplo, LiCl) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, NMP), dando el ácido no conjugado **6** con relaciones *E/Z* elevadas (por ejemplo 86:14).

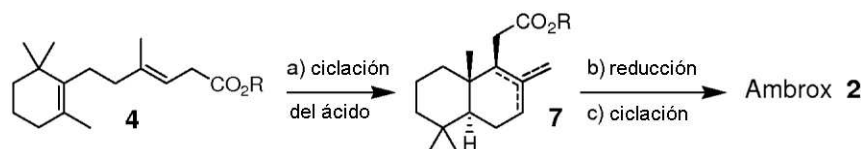


Por lo tanto, la presente invención da a conocer, en otro de sus aspectos, un procedimiento para la preparación de ácidos α,β -insaturados, disustituídos, por ejemplo el ácido **6**, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de reacción, a una temperatura de entre, aproximadamente, 50 y, aproximadamente, 200, más particularmente de, aproximadamente, 75 a, aproximadamente, 125 grados centígrados, de un ácido malónico conjugado de fórmula **1**, por ejemplo, el compuesto **1c** con una sal MX_n , opcionalmente en presencia de un disolvente polar, en la que MX_n es una sal inorgánica o un par de anión catión/haluro orgánico, X es un haluro y n es un número entero de 1 a 3, y M es un metal del grupo I, II o III cuando MX_n es una sal inorgánica, o M se selecciona del grupo que comprende piridinio, piperidinio, pirrolidinio, imidazolio, amonio, fosfonio y sulfonio, cuando MX_n es un par de catión orgánico/anión haluro. MX_n puede ser un líquido iónico, y en estos casos puede actuar como sal y como disolvente.

La reacción avanza con buen rendimiento y con buenas selectividades *E/Z* hasta 90:10 o incluso hasta 95:5.

Los ésteres de fórmula **4** y el ácido **6** son intermediarios importantes en el compuesto **2** y sus isómeros. Pueden obtenerse isómeros particularmente interesantes del compuesto **2** cuando los dobles enlaces de la cadena lateral del éster **4** o el ácido **6** están en la posición β, γ con la configuración *E*.

Los procedimientos para una transformación en 3 etapas de un éster de fórmula **4** a Ambrox a través de un éster bicíclico **7** son conocidos en la técnica de la química de fragancias, por ejemplo, a partir del documento WO 2006010287. Un ejemplo de esta ruta sintética se muestra en el esquema a continuación, en el que R es tal como se ha definido anteriormente.



La transformación comprende una serie de etapas de ciclación y reducción, procediendo con una primera etapa de ciclación, una etapa de reducción, y finalmente una segunda etapa de ciclación.

La primera y la segunda etapas de ciclación transcurren en presencia de un ácido, tal como se describe más completamente en el documento WO2006010287. Entre los ejemplos de agentes de ciclación adecuados se incluyen ácidos minerales, ácidos orgánicos y ácidos de Lewis. Ejemplos de ácidos minerales adecuados incluyen ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, heteropoliaácidos, tales como $H_3[P(W_3O_{10})_4]$, resinas ácidas tales como Dowex® 50 o Amberlyst®. Entre los ejemplos de ácidos protónicos adecuados se incluyen ácidos halohídricos tales como cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno. Entre los ejemplos de ácidos orgánicos se incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido clorosulfónico. Estos ácidos nombrados son puramente a modo de ejemplo. También es posible utilizar mezclas de los ácidos mencionados anteriormente.

Entre los ejemplos no restrictivos de ácidos de Lewis adecuados se incluyen productos tales como $AlCl_3/TiCl_4$, $SnCl_4$ y $MeAlCl_2$.

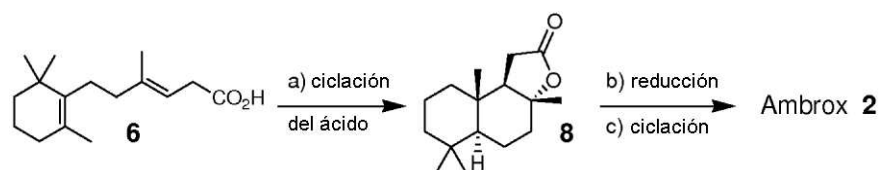
Las etapas de ciclación pueden llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte. La selección de un disolvente adecuado es bien conocida por los expertos en la materia, pero entre los ejemplos adecuados se incluyen éter de petróleo, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y tricloroetano, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y nitrobenzono, éteres tales como éter dietílico, éter terc-butilmetílico y tetrahidrofurano, ésteres, hidrocarburos que contienen nitrógeno tales como nitrometano, nitropropano y acetonitrilo.

La etapa de reducción b) se puede llevar a cabo con un agente reductor. Se puede utilizar cualquier agente reductor que sea capaz de realizar la transformación deseada, y el experto en la materia podrá identificar fácilmente un agente reductor adecuado. Entre los ejemplos no limitantes de agentes reductores adecuados están las fuentes de

hidruros, tales como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, Red-Al y silanos. La reducción se lleva a cabo en un disolvente inerte, cuya selección será evidente para un experto en la materia.

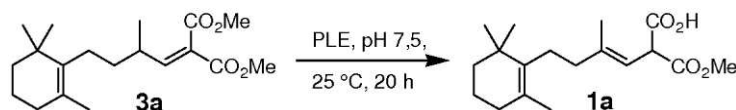
El ácido *E*-ciclohomofarnésico **6** es (tal como es el caso con los ésteres **4**) otro precursor valioso de Ambrox **2**. La ciclación de **6** a Sclareolide **8** y el posterior procesamiento de este intermediario clave (**8**) a Ambrox **2** se ha descrito en numerosos artículos y patentes conocidos por los expertos en la materia, y (como en el caso de los compuestos **4**) el doble enlace de **6** debe estar preferentemente en la posición β, γ con configuración *E* para acceder al Sclareolide **8** y a los isómeros olfativamente interesantes de Ambrox **2** con buena selectividad, por ejemplo, aproximadamente, el 90% o más.

Estas transformaciones pueden realizarse sustancialmente tal como se ha descrito anteriormente en relación con los ésteres **4**, o según los procedimientos descritos en los documentos EP 525579, EP 5500889, EP 165458 y DE 3240054.

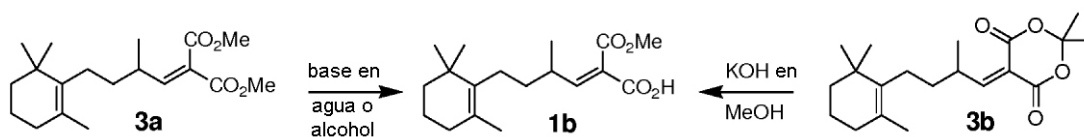


Los compuestos **1** se pueden formar de una manera bastante directa mediante la hidrólisis del correspondiente malonato conjugado **3**.

En un ejemplo de la síntesis de compuestos de fórmula **1**, el compuesto **1a** (doble enlace en la posición β, γ y R = Me) se obtiene a partir del compuesto **3a**, que se hidroliza enzimáticamente utilizando esterasa de hígado de cerdo (PLE) tal como se muestra en el esquema de reacción a continuación.

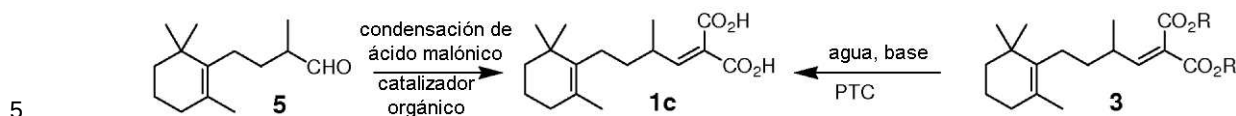


En otro ejemplo de la síntesis de compuestos de fórmula **1**, el compuesto **1b** se puede preparar mediante monohidrólisis de malonato de metilo conjugado **3a** en disolventes próticos, por ejemplo, agua y alcoholes ROH o mezclas de ambos, ROH que incluye monoalcoholes, dioles y trioles y R es cualquier resto orgánico, que puede ser ramificado o no ramificado, por ejemplo, metilo o etilo, y en presencia de una base, tal como hidróxidos de metales alcalinos y/o alcalinotérreos o del grupo III. Por ejemplo, el ácido de Meldrum conjugado **3b** se trata con KOH en metanol (véase el esquema de reacción a continuación) para dar el semimalonato **1b**:



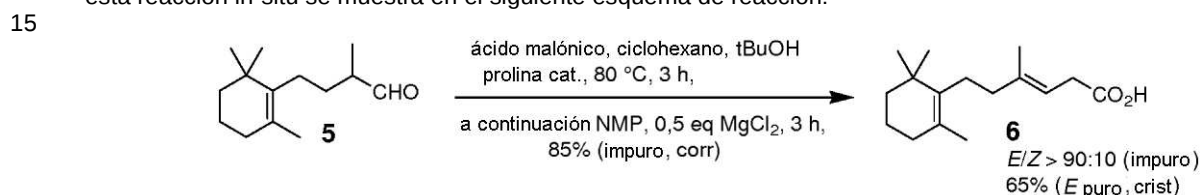
En otro ejemplo más de la síntesis de un compuesto de fórmula **1**, el compuesto **1c** se puede preparar mediante condensación del aldehído **5** con ácido malónico. Esta transformación puede llevarse a cabo con catalizadores orgánicos o líquidos iónicos o mezclas de ambos, utilizados en cantidades catalíticas o estequiométricas, pero son preferentes cantidades catalíticas. El término catalizador orgánico es bien conocido en la técnica. Los catalizadores orgánicos preferentes, según la presente invención, comprenden una función amino y una función ácido. Estas funciones pueden estar unidas covalentemente en la misma molécula, tal como en prolina y otros aminoácidos, o tal como en glicilglicina (H-Gly-Gly-OH, ácido 2-(2-aminoacetamido)acético) y otros péptidos. El componente de amina y el componente de ácido se pueden mezclar antes o durante la reacción de condensación para formar una sal de carboxilato de amonio. En estas sales, el carboxilato deriva de ácidos carboxílicos o policarboxílicos, tales como ácido acético, ácido malónico o ácido cítrico. El componente de amina deriva de amoníaco, una amina primaria, una secundaria o una poliamina. Son preferentes aminas secundarias, por ejemplo, piperidina, piperacina, pirrolidina y morfolina. Los catalizadores orgánicos se utilizan en un disolvente o sistema de disolventes que forman azeótropos con agua, tales como ciclohexano, benceno, tolueno, isopropanol o terc-butanol. Son preferentes los azeótropos con puntos de ebullición de 70-90°C, aproximadamente, ya que las reacciones de condensación que utilizan estos azeótropos avanzan y se elimina agua sin descarboxilación incontrolada del ácido malónico o del producto de condensación **1c**. En estas condiciones, cantidades relativamente bajas de 1-1,2 equivalentes de ácido malónico son suficientes para la conversión completa del aldehído **5** en el ácido **1c**.

En otro ejemplo adicional de la síntesis de un compuesto **1**, el compuesto **1c** se puede preparar mediante hidrólisis del malonato conjugado **3** con una base inorgánica en agua y en presencia de catalizadores de transferencia de fase (PTC) tales como 18-corona-6 o cloruro de tetraetilamonio (TEBAC) con reflujo.



Los materiales de partida **3a**, **3b** y **5** son todos reactivos disponibles de forma habitual o pueden derivarse de materiales de partida disponibles de forma habitual, según procedimientos bien conocidos en la técnica. Una discusión más detallada de los materiales de partida y las síntesis se establece en los ejemplos, a continuación.

También se ha descubierto que no es necesario procesar y aislar el compuesto **1c** después de la condensación del ácido malónico con el aldehído **5**, dado que el compuesto **1c** puede descarboxilarse in situ a ácido ciclohomofarnésico **6** dando los mismos buen rendimiento y relación *E/Z* que a partir de **1c** aislado. Un ejemplo de esta reacción in-situ se muestra en el siguiente esquema de reacción:

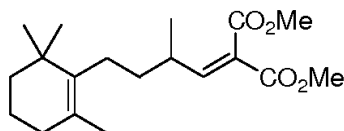


Dicho procedimiento representa una ventaja significativa sobre las síntesis previas del ácido *E*-ciclohomofarnésico **6**, dado que permite su preparación eficiente en un solo recipiente a partir del aldehído **5** con buen rendimiento y pureza, utilizando cantidades relativamente bajas de catalizadores, reactivos y disolventes de bajo coste, que pueden reciclarse.

La presente invención se describe adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos.

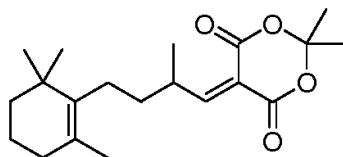
EJEMPLO 1 – no según la presente invención

2-(2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)butiliden)malonato de dimetilo **3a**:



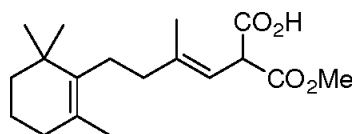
En condiciones secas, se añade cloruro de titanio (IV) (91 g, 0,5 mol) en tetraclorometano (120 ml) gota a gota en 45 min a tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla se agita durante otros 30 minutos a esta temperatura, a continuación, se añaden 2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohexil-enil)butanal **5** (50 g, 0,24 mol) (Matsui y otros, Agric. Biol. Chem. 50, 1475-1480, 1986) y malonato de dimetilo (31,7 g, 0,24 mol) en tetrahidrofurano (50 ml) en 15 min a 0°C, seguido de la adición gota a gota de piridina (76 g) en tetrahidrofurano (240 ml) durante 90 min a 0°C. La suspensión marrón anaranjada se agita durante 18 horas a 25°C, posteriormente se vierte sobre hielo/agua y se extrae con éter terc-butilmetílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y con NaCl concentrado y se secan sobre MgSO₄. Después de la filtración y evaporación de los disolventes, el producto impuro (75 g) se destila en un camino corto, dando 62,5 g de **3a** a 170°C/0,07 mbar (81% de rendimiento, pureza > 98%). Datos analíticos: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (s, 6 H), 1,1 (d, 3 H), 1,4-1,5 (4 H), 1,5-1,6 (2 H), 1,58 (s, 3 H), 1,8-2,0 (2 H), 2,5 (m, 1 H), 3,8 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 6,85 (d, 1 H) ppm. RMN de ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 19,45 (t), 19,55 (c), 19,75 (c), 26,4 (t), 28,5 (c), 32,7 (t), 34,8 (s), 35,7 (d), 36,8 (t), 39,7 (t), 52,1 (c), 52,2 (c), 126,7 (s), 127,1 (s), 136,8 (s), 154,9 (d), 164,4 (s), 166,0 (s). MS (EI): m/z (%) 322 (M⁺, 10), 307 ([M-15]⁺, 2), 275 (6), 259 (7), 243 (16), 215 (11), 200 (18), 187 (19), 175 (20), 173 (16), 172 (100), 153 (22), 145 (28), 140 (70), 137 (27), 135 (34), 123 (60), 122 (28), 121 (42), 109 (35), 108 (34), 95 (62), 93 (36), 81 (44), 79 (33), 55 (36), 41 (35). IR (película): 2950 (m), 2926 (m), 2865 (m), 1725 (f), 1642 (d), 1454 (d), 1433, 20 (m), 1363 (d), 1327 (d), 1246 (f), 1221 (f), 1204 (f), 1168 (d), 1104 (d), 1054 (m), 991 (d), 945 (d), 925 (d), 833 (d), 762 (d).

EJEMPLO 2 - no según la presente invención

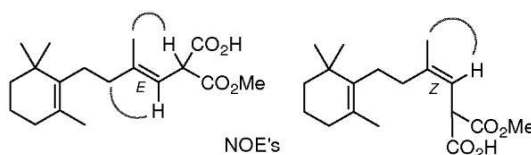
2,2-Dimetil-5-(2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)butiliden)-1,3-dioxano-4,6-diona **3b**:

Con agitación y bajo nitrógeno, se añaden en primer lugar L-prolina (0,26 g, 2,2 mmol), posteriormente 2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)butanal **5** (10 g, 45 mmol) (M. Matsui y otros, Agric. Biol. Chem. 50, 1475-1480, 1986) a 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (6,65 g, 45 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a 25°C. Después de 90 h a esta temperatura, se elimina el disolvente a presión reducida. Se añadieron al residuo éter terc-butilmetílico y HCl 2 M. La separación de fases, la extracción de la fase acuosa con éter terc-butilmetílico, el lavado de la fase orgánica combinada con agua, NaHCO₃ concentrado y agua, el secado sobre MgSO₄, la filtración y la evaporación a presión reducida da 16 g de un residuo oleoso. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/éter terc-butilmetílico 9:1) y la evaporación de los disolventes da 0,8 g (8%) de aldehído **5** y 12,8 g (87%) de **3b** en forma de aceites incoloros. Datos analíticos: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (s, 6 H), 1,15 (d, 3 H), 1,4 (3 H), 1,5-1,6 (3 H), 1,55 (s, 3 H), 1,75 (s, 6 H), 1,85-1,9 (3 H), 2,05 (m, 1 H), 3,7 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H); 7,7 (d, 1 H) ppm. RMN de ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 19,0 (c), 19,4 (t), 19,8 (c), 26,6 (t), 27,6 (2 c), 28,5 (c), 28,6 (c), 32,7 (t), 34,8 (s), 35,7 (d), 36,9 (t), 39,7 (t), 104,7 (s), 117,1 (s), 127,6 (s), 136,5 (s), 159,8 (s), 162,0 (s), 172,9 (d). MS (DIP, EI): m/z (%) 334 (M⁺, 4), 227 (26), 276 (79), 261 (12), 259 (47), 258 (100), 248 (72), 243 (81), 233 (28), 230 (21), 220 (26), 215 (34), 202 (41), 189 (31), 187 (24), 175 (28), 150 (55), 137 (19), 135 (71), 123 (31), 122 (33), 121 (26), 107 (17), 95 (16). IR (película): 2930 (m), 2866 (m), 1736 (f), 1624 (m), 1455 (d), 1367 (m), 1276 (f), 1201 (f), 1014 (m), 924 (m), 800 (m).

EJEMPLO 3

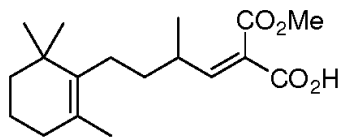
Ácido (E)-2-(metoxycarbonil)-4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)hex-3-enoico **1a**:

Se incubó el malonato conjugado **3a** (0,5 g, 1,5 mmol a partir de una solución madre al 5% en metanol) con 375 unidades de esterasa de hígado de cerdo (Sigma-Aldrich) en tampón de fosfato de potasio 100 mM pH 7,5, a 25°C y con agitación constante. Después de 20 h de incubación, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9 con NaOH al 30% seguido de incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación constante. La mezcla de reacción se extrajo posteriormente 3 veces con 250 ml de éter terc-butilmetílico. La fase orgánica se lavó dos veces con 125 ml de agua desionizada y una vez con solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y finalmente se evaporó a presión reducida a 45°C. Se recuperaron 0,4 g de malonato conjugado **3a**. El pH de la fase acuosa que quedó de la extracción básica (pH 9) se ajustó a 3 con HCl concentrado. La extracción con éter terc-butilmetílico, el lavado con agua y NaCl saturado, el secado sobre Na₂SO₄, la filtración y la evaporación a presión reducida a 45°C dieron 62 mg (13%) de semimalonato no conjugado como aceite incoloro y E/Z 72:28, según el RMN. La supresión del subproducto **1b** depende de la calidad de la PLE utilizada, con PLE envejecido (> 1 año) que da exclusivamente isómero **1a**. Datos analíticos del isómero E: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (s, 6 H), 1,56 (3 H), 1,67 (s, 3 H), 1,4 (2 H), 1,5 (2 H), 1,9 (2 H), 2,0 (4 H), 3,6 (s, 3 H, OMe), 4,2 (d, 1 H), 5,4 (d, 1 H) ppm. RMN de ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 16,4 (c), 19,1 (t), 19,6 (c), 27,2 (t), 28,4 (2 c), 32,3 (t), 34,6 (s), 39,3 (t), 39,7 (t), 50,9 (d), 52,2 (c), 116,3 (d), 126,8 (s), 136,3 (s), 141,0 (s), 169,1 (s), 169,6 (s). Configuración de los isómeros E/Z determinada por análisis de RMN en una solución recién preparada de **1a** en DMSO-D₆: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.



EJEMPLO 4

Ácido 2-(metoxicarbonil)-4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)hex-2-enoico **1b**:



Se agita vigorosamente el malonato conjugado **3a** (10 g, 29,5 mmol) en THF (130 ml) con NaOH (4,8 g, 118 mmol) en agua (120 ml) a 25°C durante 5 h. Después de la adición de NaHCO₃ concentrado, la mezcla se extrae con éter terc-butilmetílico. La fase orgánica, que contiene el aldehído **5**, se descarta. La fase acuosa se acidifica con HCl concentrado a pH 2 y se extrae con éter terc-butilmetílico. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida dando 7,5 g (82%) de **1b** impuro con configuración Z, que isomeriza al reposar lentamente a una mezcla E/Z 1:1. Datos analíticos del isómero Z: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (s, 6 H), 1,1 (d, 3 H); 1,4-1,6 (6 H), 1,56 (s, 3 H), 1,85-2,0 (4 H), 3,8 (m, 1 H), 3,9 (s, 3 H), 7,2 (d, 1 H) ppm. RMN de ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 19,41 (t), 19,42 (c), 19,8 (c), 26,4 (t), 28,56 (c), 28,57 (c), 32,7 (t), 34,8 (s), 36,0 (d), 36,8 (t), 39,7 (t), 52,6 (t), 124,0 (s), 127,3 (s), 136,7 (s), 161,0 (d), 166,6 (s), 167,3 (s). La configuración Z se determina en **1b** recién preparado por RMN de ¹³C no desacoplado (procedimiento descrito en J. Med. Chem. 50, 1322-1334, 2007), análisis HSQC y HMBC en DMSO-D₆. MS (DIP, EI): m/z (%) 308 (M⁺, 65), 290 (10), 275 (20), 259 (24), 243 (76), 215 (29), 190 (27), 175 (32), 158 (100), 140 (43), 123 (29), 121 (22).

EJEMPLO 5

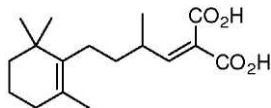
Preparación alternativa de semimalonato conjugado **1b**: Se agitan el malonato conjugado **3a** (10 g, 29 mmol) y KOH (1,9 g, 29 mmol) en metanol seco (60 ml) a 25°C durante 70 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con éter terc-butilmetílico. La fase orgánica, que contiene el aldehído **5**, el éster **4a** y el sustrato **3a** (4 g después de la evaporación de los disolventes) se descarta. La fase acuosa se acidifica a pH 2 y se extrae con éter terc-butilmetílico, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida para dar 6,7 g (76%) de **1b** impuro con una relación E/Z de 1:1 y datos analíticos idénticos a los obtenidos para la mezcla E/Z en el ejemplo 4.

EJEMPLO 6

Preparación alternativa de semimalonato conjugado **1b** a partir del derivado del ácido de Meldrum **3b**: Se agita el compuesto **3b** (10 g, 28,5 mmol) en metanol seco (60 ml) que contiene KOH (1,9 g, 28,5 mmol) a 65°C durante 4 h. Después de enfriar a 25°C, la mezcla se diluye con agua y se extrae con éter terc-butilmetílico. La fase orgánica (1,5 g después de la evaporación de los disolventes) se descarta. La fase acuosa se acidifica a pH 2 y se extrae con éter terc-butilmetílico, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida para dar 7,6 g (86%) de **1b** crudo en forma de una mezcla E/Z 1:1. Los datos analíticos son idénticos a los obtenidos para la mezcla E/Z en el ejemplo 4.

EJEMPLO 7

Ácido 2-(2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)butiliden)malónico **1c**:



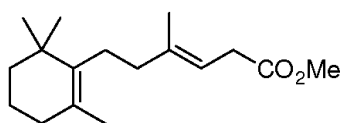
Se agitan el malonato de dimetilo **3a** (10 g, 28 mmol), el TEBAC (0,33 g, 1,4 mmol) (o 18-Corona 6) y el NaOH 1 N (120 ml) a 100°C durante 3 días. La mezcla se enfría a 25°C y se extrae con éter terc-butilmetílico y se descarta la fase orgánica que contiene el aldehído **5**. Se añaden 100 ml de HCl 2 N a la fase acuosa, que se extrae con éter terc-butilmetílico. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para dar 7,15 g del diácido **1c** (87%). Datos analíticos: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (s, 6 H), 1,13 (d, 3 H), 1,35-1,6 (6 H), 1,56 (s, 3 H), 1,85-2,1 (4 H), 3,5 (m, 1 H), 7,6 (d, 1 H) ppm. RMN de ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 19,1 (c), 19,4 (t), 19,8 (c), 26,5 (t), 28,5 (2c), 32,7 (t), 34,8 (s), 35,6 (d), 36,9 (t), 39,7 (t), 120,0 (s), 127,3 (s), 136,8 (s), 168,3 (s), 169,2 (d), 1669,7 (s). MS (DIP, EI): m/z (%) 294 (M⁺, 67), 279 (8), 276 (14), 261 (18), 258 (17), 243 (100), 233 (12), 215 (22), 190 (16), 187 (15), 175 (32), 151 (14), 144 (44), 135 (32), 126 (14), 123 (31), 121 (16), 107 (9), 95 (9). IR (película): 2969 (m), 2929 (m), 2867 (m), 1701 (f), 1367 (m), 1262 (m), 1237 (m), 1199 (f), 1172 (m), 1067 (m), 842 (m), 761 (m).

EJEMPLO 8

Preparación alternativa de **1c** a partir del aldehído **5** mediante condensación con ácido malónico: El aldehído **5** (50 g, 0,24 mol), el ácido malónico (31 g, 0,3 mol) y la piperidina (1 g, 12 mmol) en 100 ml/ml de isopropanol se calientan a 95°C. El azeótropo isopropanol/agua se separa por destilación de forma continua a 80°C y se reemplaza con isopropanol seco. Después de 7 h, el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se disuelve en ciclohexano y se lava con HCl acuoso 2 M. La fase orgánica se concentra a presión reducida para dar 75 de un residuo viscoso, que se disuelve en hexano (400 ml), se calienta a reflujo y se enfría lentamente a 25°C. El precipitado se filtra, se lava con hexano frío y se seca para dar 31,5 g (45%) de **1c** en forma de cristales blancos. Pf 110°C. Los datos analíticos son idénticos a los obtenidos para este compuesto en el ejemplo 7.

EJEMPLO 9

4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)hex-3-enoato de (E)-metilo **4a**:



Se calientan el malonato conjugado **3a** (0,5 g, 1,5 mmol), cloruro de litio anhidro (93 mg, 2,2 mmol) y agua (53 mg, 3 mmol) en N-metil-pirrolidona (2,9 g, 29 mmol) con agitación a 130°C. Después de 4 horas a esta temperatura, la mezcla se vierte sobre HCl 2 M y se extrae con éter terc-butilmetílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con NaHCO₃ concentrado, NaCl concentrado y se secan sobre MgSO₄. Después de la filtración y la evaporación del disolvente, el producto impuro (0,64 g) se destila de balón a balón para dar 0,4 g de **4a** a 120°C/0,1 mbar. Relación *E/Z* 82:18. Datos analíticos del isómero *E*: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,0 (s, 6 H), 1,4 (m, 2 H), 1,55 (m, 2 H), 1,6 (s, 3 H), 1,7 (s, 3 H), 1,9 (m, 2 H), 2,1 (4 H), 3,05 (d, 2 H), 3,7 (s, 3 H), 5,35 (t, 1 H) ppm. RMN de ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 16,35 (t), 19,5 (t), 19,8 (c), 27,5 (t), 28,6 (c, 2 C), 32,8 (t), 33,5 (t), 34,95 (s), 39,8 (t), 40,0 (t), 51,6 (c), 115,0 (d), 127,1 (s), 136,9 (s), 139,9 (s), 172,9 (s). MS (EI): m/z (%) 264 (M⁺, 4), 249 ([M-15]⁺, 1), 190 (3), 175 (3), 138 (10), 137 (100), 136 (21), 121 (12), 106 (11), 95 (73), 81 (45), 55 (19), 41 (21). Tiempos de retención (GC): 9,47 (Z), 9,56 (α,β), 9,62 (*E*) min. Los espectros de masas de los isómeros *E* y *Z* son idénticos. IR (película): 2972 (m); 2865 (m), 1738 (f), 1434 (m), 1258 (m), 1199 (m), 1148 (m).

EJEMPLO 10

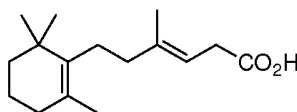
Preparación alternativa del éster *E*-ciclohomo-farnesilo **4a** mediante descarboxilación de **1b** en la columna GC: Se disuelve el semimalonato **1b** al 0,1% en éter terc-butilmetílico y se inyecta. Programa de temperatura: 50°C/2 min, 20°C/min → 200°C, 35°C/min → 270°C. GC/MS: Agilent 5973 MSD con sistema HP GC9090 Series GC. Columna no polar: BPX5 de SGE, 5% de fenilo, 95% de dimetilpolisiloxano, 0,2 mm x 0,25 μm x 12m. Gas portador: helio. Temperatura del inyector: 230°C. Split 1:50. Caudal: 1,0 ml/min. Línea de transferencia: 250°C. Cuadrupolo-MS: 106°C. Fuente-MS: 230°C. Tiempos de retención: 9,48 (15%, *Z*-**4a**), 9,63 (57%, *E*-**4a**), 9,87 (12%, isómero α,β). Los espectros de masas del *Z*-**4a** y el *E*-**4a** son idénticos. Los datos analíticos son idénticos a los obtenidos para la mezcla *E/Z* en el ejemplo 9.

EJEMPLO 11

Preparación alternativa del éster *E*-ciclohomo-farnesilo **4a** mediante descarboxilación de **1a** en DMSO: El tubo de RMN que contiene la solución de **1a** en DMSO-D₆, preparado en el ejemplo 3 para análisis de RMN, se deja tal cual a 25°C. El análisis de RMN repetido después de 3 días muestra una descarboxilación completa a **4a** (relación *E/Z* de 78:22). Los otros datos analíticos son idénticos a los obtenidos para la mezcla *E/Z* del ejemplo 9.

EJEMPLO 12

Ácido (E)-4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)hex-3-enoico **6**: descarboxilación de **1c** en presencia de LiCl.



Se calientan el ácido malónico conjugado **1c** (2 g, 6,7 mmol) y cloruro de litio anhidro (0,3 g, 6,7 mmol) en N-metilpirrolidona (4,5 g, 45 mmol) con agitación a 100°C. Después de 2 horas a esta temperatura, la mezcla se vierte a 25°C en HCl 2 M y se extrae con éter terc-butilmetílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, NaHCO₃ concentrado y NaCl concentrado y se secan sobre MgSO₄. La filtración y evaporación del disolvente a

vacío da 1,9 g de **6** impuro (cuantitativo). Relación *E/Z* 86:14 (RMN de ^{13}C). Los datos analíticos de **6** son idénticos a los descritos para este compuesto en el documento EP 550889 (Kuraray, 1991).

EJEMPLO 13

Se calientan el ácido malónico conjugado **1c** (3 g, 10 mmol) y el cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio (EMIMCl) (1,5 g, 10 mmol) en N-metil-pirrolidona (6,6 g, 66 mmol) con agitación y bajo nitrógeno a 100°C. Después de 5 horas a esta temperatura, la mezcla se vierte a 25°C en HCl 2 M y se extrae con éter terc-butílmético. Las fases orgánicas combinadas se lavan con HCl 2 M, agua y NaHCO₃ concentrado y se secan sobre MgSO₄. La filtración y la evaporación del disolvente al vacío dan 2,6 g de **6** impuro (cuantitativo). Relación *E/Z* 83:17 (RMN de ^{13}C). Los datos analíticos de **6** son idénticos a los descritos para este compuesto en el documento EP 550889 (Kuraray, 1991).

EJEMPLO 14

Preparación en un recipiente del ácido **6** a partir del aldehído **5** catalizada con acetato de amonio:

Con agitación y bajo nitrógeno, se calientan el aldehído **5** (104 g, 0,5 mol), acetato de amonio (3,85 g, 50 mmol) y ácido malónico (62,4 g, 0,6 mol) en ciclohexano (250 ml) y terc-butanol (25 ml) hasta reflujo (78°C). Después de 2 h, se recogen 5,5 ml de agua en el dispositivo Dean-Stark y, después de 4 h, se verifica la conversión completa mediante TLC (sistema tal como se ha descrito anteriormente). Se destilan 210 ml de ciclohexano a presión reducida (350 mbar). Se añade cloruro de magnesio (24 g) en N-metilpirrolidina (100 ml) en 5 min. Después de 5 horas a 75°C, se detecta mediante TLC (sistema tal como se ha descrito anteriormente) la conversión completa del intermedio **1c** a monoácido **6**. La mezcla de reacción se enfría a 25°C y se vierte sobre agua (400 ml). La extracción con hexano, el lavado de las fases orgánicas combinadas con agua, el secado sobre MgSO₄, la filtración y la evaporación de las fases orgánicas combinadas a presión reducida dan 123 g de un residuo de residuo oleoso, que se solidifica lentamente al reposar. Pureza = 61% (*E*), según RMN de ^1H con dioxano como patrón interno. Rendimiento: 56% basado en el aldehído **5** y corregido por pureza. Proporción *E/Z*/conjugado = 85:8:7 (RMN de ^{13}C en CDCl₃). Los otros datos analíticos del ácido **6** obtenido por este procedimiento son idénticos a los obtenidos para este compuesto (ejemplos 12, 15, 16 y bibliografía).

EJEMPLO 15

Preparación en un recipiente del ácido **6** a partir del aldehído **5** catalizado por prolina

Con agitación y bajo nitrógeno, se calientan el aldehído **5** (50 g, 0,24 mol), la L-prolina (2,8 g, 24 mmol) y el ácido malónico (31 g, 0,3 mol) en ciclohexano (60 ml) y terc-butanol (40 ml) a reflujo (80-85°C). Los azeótropos de ciclohexano/terc-butanol/agua se separan continuamente por destilación y se reemplazan por ciclohexano/terc-butanol seco. Después de 3 h, se detecta la conversión completa al diácido **1c** mediante TLC. Se destilan 60 ml de azeótropo de ciclohexano/terc-butanol/agua a 80-85°C. Se añade cloruro de magnesio sin agua (11,5 g, 0,12 mol) en N-metil-pirrolidinona seca (157 g, 1,55 mol) y la mezcla se calienta durante otras 3 horas a 80-85°C. La solución se enfría a 25°C y se vierte sobre HCl acuoso 2 N. La extracción con ciclohexano, el lavado de la fase orgánica con HCl 2N acuoso, la extracción de las fases acuosas combinadas con ciclohexano y la evaporación de las fases orgánicas combinadas a presión reducida dan un residuo, que se seca adicionalmente con ciclohexano a presión reducida dando 63 g de un aceite amarillo con una pureza del 79,5% [*E* + *Z*, determinado por RMN de ^1H con dioxano como patrón interno). Relación *E/Z*: 90:10 (según RMN de ^{13}C). El producto impuro se disuelve en hexano y se enfría lentamente a -20°C. El precipitado se filtra, se lava con hexano frío para dar 39,5 g del ácido **6** puro (66% a partir del aldehído **5**). Pureza = 96%, según RMN de ^1H con dioxano como patrón interno. *Pf* = 49°C. Los otros datos analíticos del ácido **6** obtenido por este procedimiento son idénticos a los obtenidos para este compuesto (ejemplos 12, 14, 16 y bibliografía).

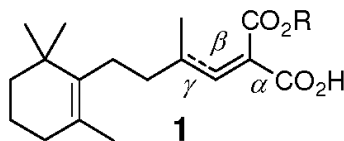
EJEMPLO 16

Preparación en un recipiente del ácido **6** a partir del aldehído **5** catalizado por glicinilglicina:

Preparado tal como se describe en el ejemplo 14 a partir del aldehído **5** (50 g, 0,24 mol), H-Gly-Gly-OH (3,2 g; 24 mmol), ácido malónico (31 g, 0,3 mol), cloruro de magnesio (11,5 g, 0,12 mol) en N-metilpirrolidinona seca (71 g, 0,71 mol) utilizando la misma cantidad de disolventes ciclohexano y t-butanol en 3 horas (para la condensación) y 4 horas (para la descarboxilación). El tratamiento dio 70 g de **6** impuro con una pureza del 70% (*E* + *Z*, determinado por RMN de ^1H con dioxano como patrón interno). Relación *E/Z*: 90:10 (según RMN de ^{13}C). Rendimiento: 74% (corregido y basado en el isómero *E*). Los otros datos analíticos del ácido **6** obtenido por este procedimiento son idénticos a los obtenidos para este compuesto (ejemplos 12, 14, 15 y bibliografía).

REIVINDICACIONES

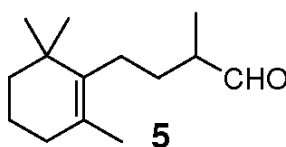
1. Compuesto de fórmula 1



en el que R es hidrógeno, alquilo o arilo, y en el que el doble enlace en la cadena lateral del compuesto **1** está en la posición α,β , o en la posición β,γ .

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R es hidrógeno, metilo o etilo.

3. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula **1**, en la que R es hidrógeno, que comprende la etapa de condensar un aldehído de fórmula **5**



con ácido malónico en presencia de un catalizador orgánico o una mezcla de catalizadores orgánicos en un disolvente o sistema de disolventes.

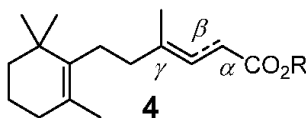
4. Procedimiento, según la reivindicación 3, en el que el catalizador orgánico se selecciona del grupo que comprende sales de amonio de ácidos carboxílicos y ácidos policarboxílicos, y componentes de amina seleccionados del grupo que comprende amoníaco, aminas primarias, aminas secundarias, poliaminas, aminoácidos y péptidos.

5. Procedimiento, según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en el que el disolvente o sistema de disolventes forma un azeótropo con agua, que se elimina constantemente de la mezcla de reacción mediante destilación.

6. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que la reacción de condensación se lleva a cabo a 60-95°C.

7. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que los disolventes se eligen entre ciclohexano, benceno, tolueno, isopropanol y terc-butanol.

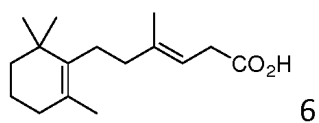
8. Utilización de un compuesto de fórmula **1** en la preparación de un éster de fórmula **4**, en la que dicho éster se forma mediante la descarboxilación del compuesto de fórmula **1**, en la que R es alquilo o arilo.



9. Utilización, según la reivindicación 8, en la que la descarboxilación se lleva a cabo en un disolvente aprótico polar a 75-85°C.

10. Utilización, según la reivindicación 8, en la que el compuesto de fórmula **1** se descarboxila térmicamente a una temperatura de 50-350°C en condiciones de flujo.

11. Utilización de un compuesto de fórmula **1**, en la que R es hidrógeno, en la preparación de un ácido **6**, en la que dicho compuesto de fórmula **1** se descarboxila en presencia de una sal inorgánica o un par de catión orgánico/anión haluro de fórmula MX_n a una temperatura de 50 a 250 grados centígrados, y en un disolvente aprótico polar, en el que X es un haluro y n es un número entero de 1 a 3, y M es un metal del grupo I, II o III, cuando MX_n es una sal inorgánica, o M se selecciona del grupo que comprende piridinio, piperidinio, pirrolidinio, imidazolio, amonio, fosfonio y sulfonio, cuando MX_n es un par de catión orgánico/anión haluro.



12. Utilización, según la reivindicación 11, en la que la sal metálica es LiCl y/o MgCl₂ y el disolvente es NMP.

- 5 13. Utilización de un compuesto de fórmula **1** en la preparación de un compuesto **2**, en la que el compuesto **2** se forma por descarboxilación del compuesto de fórmula **1** al éster de fórmula **4** o el ácido **6**, según las etapas del proceso definidas en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12 y, a continuación, la ciclación del éster **4** para proporcionar un éster bicíclico de fórmula **7** o la ciclación del ácido **6** para proporcionar Sclareolide **8**, y una

10 secuencia de reducción/ciclación del éster bicíclico **7** o Sclareolide **8** para dar el compuesto **2**.

