

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 680 482**

51 Int. Cl.:

C07C 67/00	(2006.01)	C07C 49/687	(2006.01)
C07C 67/313	(2006.01)	C07C 49/457	(2006.01)
C07C 45/54	(2006.01)	C07C 49/227	(2006.01)
C07C 69/73	(2006.01)	C07C 49/697	(2006.01)
C07C 69/145	(2006.01)	C07C 47/353	(2006.01)
C07C 69/157	(2006.01)		
C07C 69/757	(2006.01)		
C07C 69/738	(2006.01)		
C07C 49/597	(2006.01)		
C07C 49/683	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2016** **E 16203742 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018** **EP 3184504**

54 Título: **Métodos de preparación de cetonas y aldehídos α,β -insaturados o α -halo-cetonas y aldehídos**

30 Prioridad:

21.12.2015 ES 201531856

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

07.09.2018

73 Titular/es:

**INTERNATIONAL FLAVORS & FRAGRANCES
INC. (100.0%)
521 West 57th Street
New York, NY 10019, US**

72 Inventor/es:

**BAXENDALE, IAN R.;
SHARLEY, JAMES S.;
FERNÁNDEZ MIRANDA, AMADEO y
COLLADO PÉREZ, ANA MARIA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 680 482 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

Métodos de preparación de cetonas y aldehídos α,β -insaturados o α -halo-cetonas y aldehídos

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a la síntesis de cetonas y aldehídos α,β -insaturados o α -halo-cetonas y aldehídos, entre otros, mediante oxidación mediada por bromuro de cobre (II) de acetatos de enol, en particular un proceso práctico para la fabricación de deshidrohediona (DHH), un compuesto ampliamente usado en la industria de las fragancias.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Las cetonas o aldehídos α,β -insaturados son productos químicos refinados importantes ampliamente usados no solo en la síntesis orgánica general, tal como en adiciones de Michael y reacciones de Diels-Alder, etc., sino también en las industrias cosméticas y de cuidado personal. Por ejemplo, Hedione® (metildihidrojasmonato) es un componente de fragancia importante usado en muchas mezclas comerciales. Se conoce la preparación de cetonas o aldehídos α,β -insaturados a partir de cetonas y aldehídos simples más fácilmente disponibles, respectivamente, mediante oxidación de los enolatos correspondientes, por ejemplo, mediante la oxidación anódica de un enol acilado (Winter, B.; et al., Helv. Chim. Acta, 2013, 96, 246-258) o mediante la oxidación de Saegusa de enol silil éter (Ito, Y. et al., J. Org. Chem. 1978, 43, 1011-1013); sin embargo, esta transformación sintéticamente importante frecuentemente requiere cargas de paladio relativamente altas (por ejemplo, la oxidación de trimetilsilil éter de ciclohexanona para formar 2-ciclohexen-1-ona requiere 0,5 equivalentes de Pd(OAc)₂), que limita seriamente su utilidad en las síntesis a escala comercial de compuestos que se usarían para las industrias de cuidado personal o farmacéuticas.

20 Similarmente, las α -halo-cetonas o aldehídos son elementos estructurales sintéticos versátiles no solo debido a que pueden servir de precursores para las cetonas y aldehídos α,β -insaturados, sino que pueden convertirse en muchos otros compuestos mediante sustitución nucleófila del α -halógeno, en particular un grupo α -bromo. Por tanto, la síntesis de α -halo-cetonas o aldehídos, en particular α -bromo-cetonas o aldehídos, es de gran valor sintético.

25 Aunque los haluros de cobre (II) han sido conocidos por efectuar la α -bromación o cloración de cetonas durante más de medio siglo (véanse, por ejemplo, Kosower, E. M.; et al., J. Org. Chem. 1963, 28, 633-638; Kosower, E. M.; et al., J. Org. Chem. 1963, 28, 630-633; Kochi, J. K., J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 5274-5278), la oxidación de acetatos de enol por sales de cobre no ha sido informada o usada para efectuar tales transformaciones químicas deseadas a escalas comerciales. Debido a que las sales de cobre (II) son baratas y abundantes y menos tóxicas que los metales preciosos tales como el paladio, sigue sin explorar su uso en la síntesis de compuestos orgánicos, especialmente aquellos usados para productos de cuidado personal y farmacéuticos.

SUMARIO DE LA INVENCION

35 La presente solicitud desvela síntesis de cetonas y aldehídos α,β -insaturados o α -bromo-cetonas y aldehídos mediante oxidación mediada por bromuro de cobre (II) de enoles acilados (por ejemplo, acetatos de enol), que ofrece ahorros de costes significativos del uso sales de cobre (II) en la síntesis orgánica para sustituir reactivos de metales preciosos más caros tales como complejos de paladio (II). El empleo de un sistema de oxidorreducción de cobre para efectuar la α -bromación seguido de eliminación de HBr ofrece un proceso comparable a la oxidación de Saegusa, de forma que podría evitarse el uso de paladio.

40 En un aspecto, la presente invención proporciona un método de preparación de una cetona o aldehído α,β -insaturado, que comprende una reacción de un enol acilado correspondiente (por ejemplo, acetato de enol) con bromuro de cobre (II) (CuBr₂) en presencia o ausencia de un disolvente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de preparación de una α -bromo-cetona o aldehído, que comprende una reacción de un enol acilado correspondiente (por ejemplo, acetato de enol) con CuBr₂ en presencia o ausencia de un disolvente.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de síntesis de derivados de fenol por oxidación mediada por CuBr₂ de los productos intermedios de enol acilado con ciclohexanona correspondientes (por ejemplo, acetato de enol).

Otros aspectos y ventajas de la presente invención pueden ser mejor apreciados en vista de la descripción detallada y reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

50 La presente invención se basa en los sorprendentes descubrimientos de la versátil utilidad de las sales de cobre baratas, en particular CuBr₂, en la síntesis de cetonas o aldehídos α,β -insaturados y/o α -bromo-cetonas o aldehídos por oxidación/bromación del enol acilado correspondiente (por ejemplo, acetato de enol), que a su vez puede prepararse fácilmente a partir de materiales de partida de bajo coste, por ejemplo, cetonas o aldehídos simples. Las

transformaciones son particularmente de interés en la fabricación de productos químicos industrialmente importantes tales como deshidrohediona (DHH) y análogos.

5 En un aspecto, la presente invención proporciona un método de preparación de una cetona o aldehído α,β -insaturado o α -bromo-cetona o aldehído, que comprende la oxidación de un enol acilado correspondiente (por ejemplo, acetato de enol) con CuBr_2 en presencia o ausencia de un disolvente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de preparación de una α -bromo-cetona o aldehído, que comprende la oxidación de un enol acilado correspondiente (por ejemplo, acetato de enol) con CuBr_2 en presencia o ausencia de un disolvente.

10 En una realización, el disolvente es acetonitrilo, alcoholes de alquilo inferior, tolueno, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, agua, o cualquier combinación de los mismos.

En una realización preferida, el disolvente es acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, agua, o una combinación de los mismos.

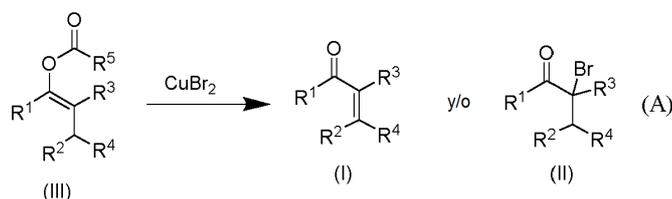
En una realización preferida, la reacción se realiza a una temperatura elevada.

En otra realización preferida, la reacción se realiza a una temperatura de reflujo.

15 En algunas realizaciones, la reacción puede realizarse en presencia de una cantidad catalíticamente eficaz de CuBr_2 (por ejemplo, al menos 0,1, al menos 0,5, al menos 1, al menos 1,5, y al menos 2 equivalentes molares por mol del enol acilado), y una cantidad estequiométrica o en exceso de un segundo oxidante que incluye O_2 (aire) que puede regenerar CuBr_2 *in situ*.

20 En algunas realizaciones preferidas, la reacción puede realizarse en presencia de aproximadamente 2 o más equivalentes molares de CuBr_2 , con un intervalo preferido de 1,5 a 2,5 equivalentes de CuBr_2 .

En algunas realizaciones, la reacción puede caracterizarse por la ecuación (A), en la que la cetona o aldehído α,β -insaturado tiene una estructura de fórmula (I), la α -bromo-cetona o aldehído tiene una estructura de fórmula (II), y el enol acilado tiene una estructura de fórmula (III):



25 en la que:

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, arilalquilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ y cicloalquilalquilo, cada uno excepto el hidrógeno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^y ; o alternativamente R^1 y R^2 forman juntos alquileno $\text{C}_2\text{-C}_5$ o 1,2-fenileno, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^y ;

30 R^3 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, arilalquilo y $-(\text{CH}_2)_i\text{CO}_2\text{R}^z$, en la que i es 1, 2 o 3, y R^z es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^4 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, arilalquilo y $-(\text{CH}_2)_j\text{CO}_2\text{R}^z$, en la que j es 0, 1, 2 o 3, y R^z es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

o alternativamente R^3 y R^4 forman juntos un alquileno $\text{C}_3\text{-C}_5$ opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^y ;

35 R^5 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, arilalquilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ y cicloalquilalquilo; y

R^y en cada caso está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno y $-(\text{CH}_2)_k\text{CO}_2\text{R}^z$, en la que k es 0, 1, 2 o 3, y R^z es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

En algunas realizaciones, la reacción se caracteriza por la ecuación (A), en la que:

40 R^1 y R^2 forman juntos un alquileno $\text{C}_2\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^y ;

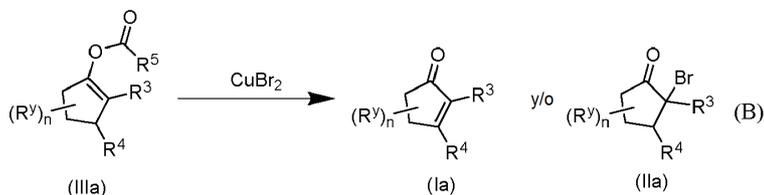
R^y en cada caso está seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, $-(\text{CH}_2)_k\text{CO}_2\text{R}^z$, en la que k es 0, 1, 2 o 3, y R^z es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^3 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ y arilalquilo;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilalquilo, -(CH₂)_jCO₂R^z, en la que j es 1, 2 o 3 y R^z es alquilo C₁-C₄; y

R⁵ es metilo;

5 En algunas realizaciones, la reacción se caracteriza por la ecuación (A), en la que R¹ y R² forman juntos -CH₂CH₂- opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^y, caracterizada además por la ecuación (B):



en la que:

n es 0, 1 o 2;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ o arilalquilo;

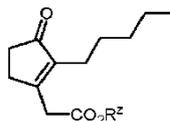
10 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o -(CH₂)_jCO₂R^z, en la que j es 1, 2 o 3, y R^z es alquilo C₁-C₄;

R⁵ es alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquilalquilo; y

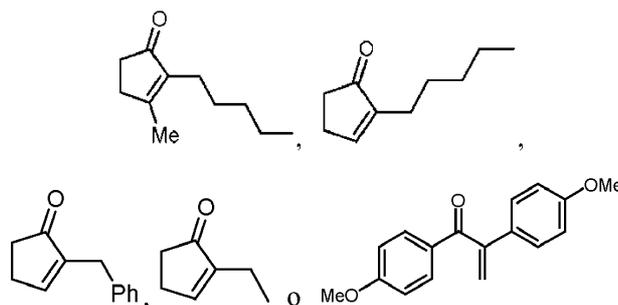
R^y en cada caso está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno y -(CH₂)_kCO₂R^z, en la que k es 0, 1 o 2, y R^z es alquilo C₁-C₄.

15 En algunas realizaciones, n es 0; R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o bencilo; y R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o -CH₂CO₂R^z, en la que R^z es metilo o etilo; y R⁵ es metilo.

En algunas realizaciones, la cetona α,β-insaturada es:



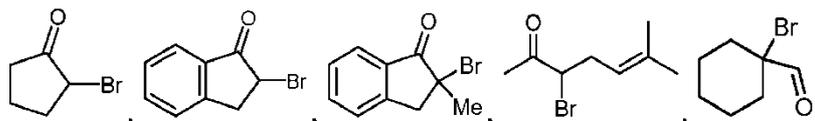
(R^z = metilo o etilo),



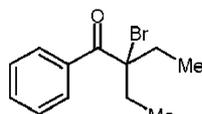
20

En una realización preferida, la cetona α,β-insaturada es deshidrohediona.

En algunas realizaciones, la α-bromo-cetona o aldehído está seleccionado del grupo que consiste en:

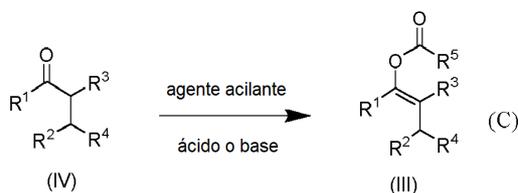


y



25

En algunas realizaciones, el método de la presente invención comprende además preparar el producto intermedio de enol acilado haciendo reaccionar una cetona o aldehído correspondiente con un agente acilante en presencia de un ácido o base, caracterizado por la ecuación (C):

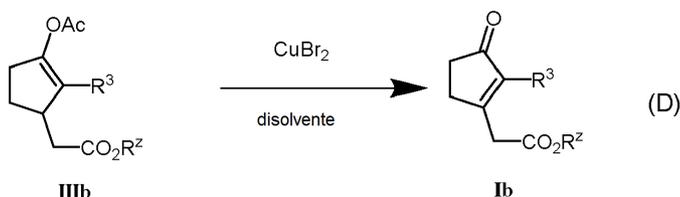


5 en la que cada uno de R¹-R⁵ se define anteriormente.

En algunas realizaciones, el agente acilante es anhídrido acético, cloruro de acetilo o acetato de isopropenilo; en las que el ácido es un ácido orgánico o un ácido mineral; y en las que la base es una base orgánica o inorgánica.

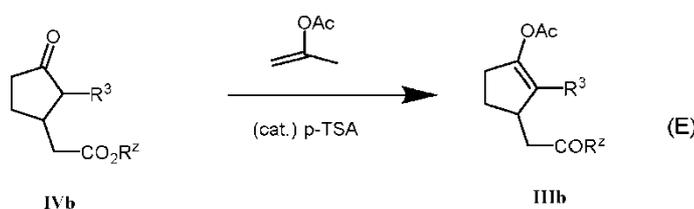
En algunas realizaciones, el agente acilante es anhídrido acético o acetato de isopropenilo, y el ácido es una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico.

10 En algunas realizaciones preferidas, la presente invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula **Ib**, caracterizado por la ecuación (D):



15 comprendiendo el método hacer reaccionar un producto intermedio de acetato de enol de fórmula **IIIb** con al menos 1,5 equivalentes de CuBr₂ en un disolvente seleccionado de acetonitrilo y alcoholes de alquilo inferior, o una combinación de los mismos, a una temperatura elevada hasta que el compuesto de fórmula **IIIb** se consuma sustancialmente; y aislar el compuesto **Ib** de la mezcla de reacción, en la que R³ es alquilo C₁-C₈ y R^z es alquilo C₁-C₄.

20 En algunas realizaciones más preferidas, el producto intermedio de acetato de enol **IIIb** se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **IVb** con acetato de isopropenilo en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TSA), caracterizado por la ecuación (E):



en la que R³ es alquilo C₁-C₈ y R^z es alquilo C₁-C₄.

En algunas realizaciones más preferidas, la cantidad de *p*-TSA es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 equivalentes con respecto al compuesto de **IVb**.

25 En algunas realizaciones más preferidas, la cantidad de *p*-TSA es aproximadamente 0,2 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula **IVb**.

En algunas realizaciones más preferidas, la cantidad de CuBr₂ es aproximadamente 2 equivalentes; en las que el disolvente es acetonitrilo, metanol, o una combinación de los mismos; y en las que la temperatura elevada es temperatura de reflujo.

30 En algunas realizaciones más preferidas, R³ es alquilo C₂-C₆ y R^z es metilo o etilo.

En algunas realizaciones más preferidas, en las que R³ es 1-pentilo y R^z es metilo, la cantidad de CuBr₂ es aproximadamente 2 equivalentes, el disolvente es acetonitrilo o metanol, y la temperatura elevada es temperatura de reflujo.

Una realización específicamente más preferida es la preparación de deshidrohediona **1b** haciendo reaccionar el producto intermedio de acetato de enol **1a** en la Tabla 2 con aproximadamente 2 equivalentes de CuBr₂ en acetonitrilo a reflujo hasta que la reacción se complete y aislando el producto **1b**.

5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona además combinaciones de cualquiera de las realizaciones preferidas desveladas aquí.

10 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo de hidrocarburo saturado lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente 1 a 8 átomos de carbono, algunas veces más preferentemente 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo inferior"), y algunas veces más preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, que está conectado con el resto del resto molecular mediante un enlace sencillo. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, etc.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo "-O-alquilo", donde alquilo es como se define en el presente documento. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, etc.

15 El término "arilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo de hidrocarburo aromático que comprende 6 a 14, preferentemente 6 a 10, átomos de carbono formados a partir de un hidrocarburo aromático por pérdida de un átomo de hidrógeno. Ejemplos representativos de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftilo. A menos que se especifique en la presente solicitud, el término "arilo" puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, tales como alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆. El término "arilalquilo", como se usa en el
20 presente documento, significa grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos arilo, en el que alquilo y arilo son como se definen en el presente documento. Ejemplos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletilo, difenilmetilo y naft-2-ilmetilo, etc. El término "carboxilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo -C(O)O⁻ o -CO₂H.

25 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo de hidrocarburo cíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferentemente 3 a 6 átomos de carbono, donde tales grupos pueden estar saturados o insaturados, pero no aromáticos. En ciertas realizaciones, los grupos cicloalquilo están preferentemente completamente saturados. Ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, etc.

30 El término "cicloalquilalquilo", como se usa en el presente documento, significa grupo alquilo sustituido con al menos un grupo cicloalquilo, preferentemente uno o dos, en el que alquilo y cicloalquilo son como se definen en el presente documento.

El término "acilo" o "acilado" significa -C(O)R⁵, donde R⁵ se define anteriormente.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a F, Cl, Br y I, preferentemente Cl o Br.

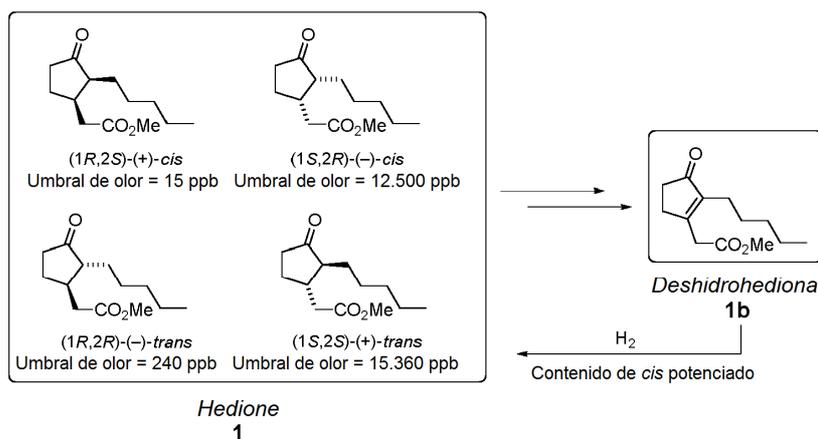
El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

35 Las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referencia en plural, y viceversa, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo.

El término "aproximadamente", cuando se usa delante de un número, indica que el número puede fluctuar $\pm 10\%$, preferentemente dentro de $\pm 5\%$.

40 Aunque la oxidación mediada por CuBr₂ es en principio aplicable a transformaciones de una amplia gama de sustratos que tienen resto de acetato de enol, como se demuestra en la presente solicitud, se usa la preparación de deshidrohediona (DHH) como un ejemplo no limitante ilustrativo para demostrar la utilidad industrial de la metodología.

45 De todos los posibles isómeros de Hedione en el Esquema 1, el isómero (1*R*,2*S*)-(+)-*cis* es el más deseable, que es casi completamente responsable del olor característico del metildihidrojasmonato. Aunque se ha informado de vías enantioselectivas para este compuesto, son prohibitivamente caras y poco escalables, por tanto, el 'potenciamiento de *cis*' de Hedione® es todavía el enfoque favorecido dentro de la industria de las fragancias. Esto se logra principalmente mediante la hidrogenación de DHH (**1b**, su análogo α,β -insaturado). Aunque se han desarrollado varias síntesis de DHH, el método preferido de síntesis de DHH a gran escala todavía sigue siendo mediante la oxidación directa de Hedione® (véase, por ejemplo, el documento US 6.586.620).

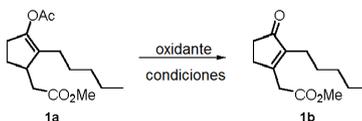


Esquema 1. Umbrales de olor del diastereómero de metildihidrojasmonato (1) y el esquema general del proceso de "potenciamiento de cis"

En el presente documento, la presente solicitud desvela un medio conveniente y operacionalmente simple de efectuar la transformación oxidativa de enoles acilados (por ejemplo, acetatos de enol) en cetonas α,β -insaturadas en una única etapa usando bromuro de cobre (II), preferentemente en cantidades superestequiométricas.

- 5 Investigaciones iniciales implicaron la oxidación del acetato de enol Hedione® (1a), que se preparó regioselectivamente con el fin de dirigir la bromación inicial hacia la posición más sustituida deseada. Esto se llevó a cabo con alto rendimiento y con excelente selectividad por tratamiento de la cetona original con o bien anhídrido acético o acetato de isopropenilo en condiciones moderadamente ácidas. Se prefirió el último reactivo, ya que se requirió menos del agente acetilante (2 equivalentes) y solo se generó acetona como subproducto, que podría ser
- 10 fácilmente evaporada del medio de reacción. La posterior oxidación también se logró en condiciones moderadas con conversión completa en la cetona cíclica α,β -insaturada observada después de solo 5 minutos a reflujo en acetonitrilo.

Tabla 1: Selección de de condiciones de reacción



Entrada	Disolvente	Oxidante (equivalentes)	Tiempo	Consumo ^a (%)	Rendimiento ^a (%)
1	MeCN	CuBr ₂ (2,0)	5 min	100	92
2	tolueno	CuBr ₂ (2,0)	30 min	40	0
3	MeOH	CuBr ₂ (2,0)	30 min	100	64
4	CH ₂ Cl ₂	CuBr ₂ (2,0)	30 min	66	0
5	CHCl ₃	CuBr ₂ (2,0)	30 min	45	0
6	THF	CuBr ₂ (2,0)	30 min	23	0
7 ^b	DMSO	CuBr ₂ (2,0)	30 min	84	0
8	MeCN	CuCl ₂ (2,0)	18 h	44	0
9	MeCN	Cu(OTf) ₂ (2,0)	18 h	0	0
10	MeCN	Cu(OAc) ₂ (2,0)	18 h	0	0
11	MeCN	CuBr ₂ (1,75)	5 min	100	77
12	MeCN	CuBr ₂ (1,5)	5 min	100	72
13	MeCN	CuBr ₂ (1,0)	5 min	100	53

Entrada	Disolvente	Oxidante (equivalentes)	Tiempo	Consumo ^a (%)	Rendimiento ^a (%)
14	MeCN	CuBr ₂ (0,5)	5 min	100	28
15 ^{c,d,g}	MeCN	CuBr ₂ (0,5)	24 h	0	0
16 ^{c,e,g}	MeCN	CuBr ₂ (0,5)	24 h	23	0
17 ^{c,f,g}	MeCN	CuBr ₂ (0,5)	24 h	0	0

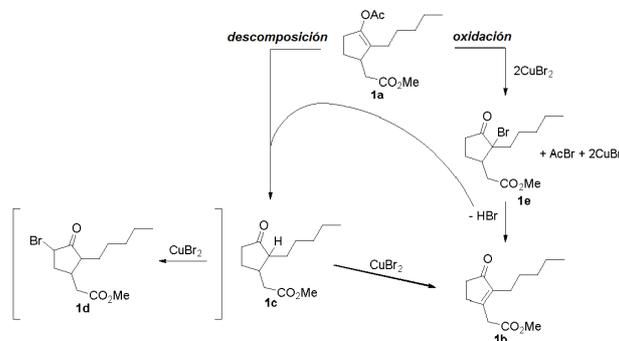
Condiciones de reacción: escala de 1 mmol, disolución 0,2 M, reflujo a menos que se establezca de otro modo.

Notas: ^aRendimiento/consumo de material de partida cuantificado usando 2-nitrotolueno como patrón interno de RMN ¹H.

^b Realizada a 100 °C. ^c Llevada a cabo bajo una atmósfera de O₂. ^d Se añadió DIPEA (5 equivalentes). ^e Se añadió piridina (2 equivalentes). ^f Se añadió 2,6-di-*tert*-butilpiridina (2 equivalentes). ^g Realizada a temperatura ambiente ~20 °C.

Los experimentos anteriores demostraron el método viable para la formación de DHH (1b) a partir del acetato de enol (1a) relevante con alto rendimiento aislado (99 %) usando CuBr₂ (2 equivalentes) en acetonitrilo, a reflujo después de solo 5 minutos. De los otros disolventes seleccionados, solo el metanol dio alguna cantidad apreciable de producto. Sorprendentemente, de las sales de cobre (II) adicionales evaluadas (cloruro, acetato y triflato), ninguna dio ninguno del producto deseado, sugiriendo la probabilidad de transferencia de bromo para generar un producto intermedio α -bromado. Se encontró que reducir los equivalentes de CuBr₂ era perjudicial para el rendimiento, sugiriendo que la reacción necesita una cantidad estequiométrica o en exceso de CuBr₂. Para comparación, se imitaron condiciones en las que se sabía que una bromación similar era catalítica en la bibliografía (Zhang, W. L.; et al. Org. Biomol. Chem. 2015, 13, 3602-3609; Evans, R. W.; et al. J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 16074-16077) (Tabla 1, entrada 15 y 16), pero estas fallaron en generar cualquiera del producto deseado. Se supuso que la coordinación de las bases usadas (DIPEA y piridina) con el cobre condujo a la desactivación del sistema de bromación. Sin embargo, también fue poco satisfactorio el uso propuesto de 2,6-di-*tert*-butilpiridina como base no coordinante/esponja protónica para anular la descomposición (Tabla 1, entrada 17). Por tanto, se llegó a la conclusión de que la eliminación de protones por las bases estaba de hecho causando la desactivación y que la reacción era incompatible con un entorno básico. Esto puede tener que ver con las características de oxidorreducción del sistema.

Aunque no se pretende quedar ligado a teoría, el sistema descrito en el Esquema 2 se propone como la principal vía mecanística, en la que se requieren dos equivalentes de CuBr₂. Inicialmente se forma un producto intermedio de α -bromo (1e) transitorio que experimenta eliminación rápida dando DHH (la formación inicial del acetato de fenol relevante (Tabla 2, entrada 14b) sirvió de evidencia para la formación de bromuro de acetilo). También se observó el desprendimiento de gas ácido, esto fue supuestamente debido al HBr que puede promover la descomposición desacetilativa competitiva del material de partida 1a, dando el compuesto saturado 1c. La velocidad de la vía de oxidación es mucho más rápida que la descomposición que es, a su vez, más rápida que la re-oxidación de Cu (I) a Cu (II) por la siguiente ecuación conocida; $2\text{HBr} + \frac{1}{2}\text{O}_2 + 2\text{CuBr} \rightarrow 2\text{CuBr}_2 + \text{H}_2\text{O}$. El secuestro del HBr por la formación de AcBr también sería destructivo con respecto a la posible secuencia de re-oxidación del cobre.



Esquema 2: Vía de oxidación/descomposición propuesta para el acetato de enol, 1a.

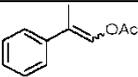
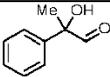
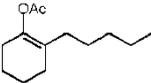
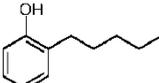
Estas indicaciones implican que sería muy difícil hacer que el sistema funcionara catalíticamente basándose en el actual material de partida de acilenol 1a. El posible enfoque alternativo, utilizando la cetona original directamente, que elimina cualquier posible descomposición, crea desafortunadamente problemas alternativos basados en la bromación/oxidación regioselectiva. Se encontró que esto era el caso tras el tratamiento directo de Hedione® con

CuBr₂ en MeCN, que produjo una mezcla de productos de eliminación secundaria (**1b**) y bromación (**1d**) (2,1:1 respectivamente (CG-EM)).

5 Con un conjunto viable de condiciones bajo control, sin embargo, se investigó adicionalmente el alcance de la transformación (Tabla 2). Como se indica anteriormente, para cetonas enolizables asimétricas, la regioselectividad del doble enlace podría ser problemática en la etapa de formación de acetato de enol inicial que conduce a mezclas de productos más adelante. Usando Hedione, que dio exclusivamente un único acetato de enol, no se observó ninguno del isómero del enlace de enol no deseado. Esto solo fue problemático en ciertos casos (**2a-6a**, relaciones dadas) como se identificó fácilmente por la señal olefínica característica en RMN ¹H (normalmente ~5,5 ppm). Esto es una limitación obvia a la metodología ya que éstos, a su vez, si no se separan, dan lugar a productos intermedios de α-bromo que conducen a diferentes productos. Por tanto, también se investigó una selección de sustratos para los que esto no sería un problema (Tabla 2, entradas 7-13).

Tabla 2: Investigación del alcance de sustratos.

Entrada	Material de partida	Rendimiento (%) ^a	Entrada	Producto	Rendimiento (%) ^a
1a		97 ^b	1b		99 ^b
2a		64 (3:1)	2b		90 ^c
3a		70 (8:1)	3b		89 ^c
4a		78 (2:1)	4b		20 ^c
5a		75 (1:1)	5b		62 ^c
6a		53 (6:1)	6b		17
7a		76	7b		31
8a		73	8b		83
9a		55	9b		68
10a		74	10b	-	N/A
11a		67	11b		46
12a		64 ^d	12b		86

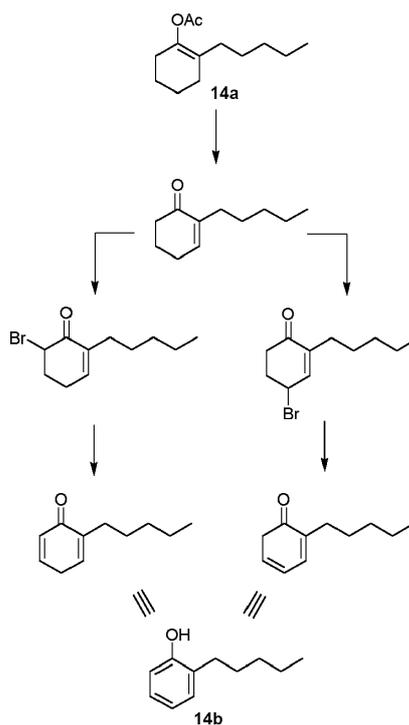
Entrada	Material de partida	Rendimiento (%) ^a	Entrada	Producto	Rendimiento (%) ^a
13a		89	13b		57
14a		57	14b		42

Notas:^a Rendimientos aislados después de la cromatografía en columna de SiO₂. ^b Cromatografía no necesaria. ^c Rendimientos informados con respecto al isómero de acetato de enol correcto. ^d Se usó MsOH (10 % en moles) y 4 equivalentes de acetato de isopropenilo.

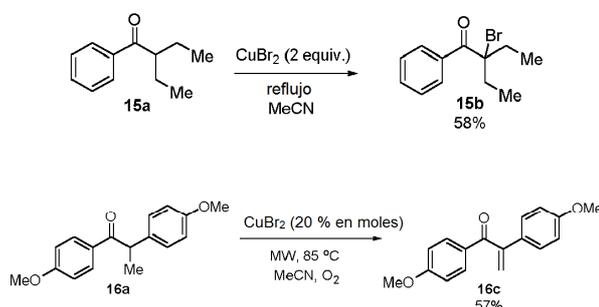
El consumo de material de partida fue cuantitativo en todos los casos (como se determinó por CCF). Se observó una tendencia general con respecto a la eliminación espontánea del producto intermedio de bromo inicialmente formado. Para los derivados de ciclohexanona 2-sustituida, la cadena de alquilo lateral indujo la eliminación a longitudes de hasta el etilo, donde se observó eliminación incompleta. Para tanto α -metilciclohexanona (**6b**) como α -metilindanona (**9b**) se observaron mezclas de productos de α -bromo y α,β -insaturados. En el caso de **6a**, se obtuvo una mezcla compleja de productos siendo **6b** el único producto aislable después de la cromatografía ultrarrápida. Los derivados sin funcionalizar, **7a** y **8a**, dieron exclusivamente aductos de α -bromo (**7b** y **8b**, respectivamente). Esta tendencia sugiere que el contacto estérico en la posición α es clave en la determinación de si el sustrato experimental o no eliminación completa en las condiciones de reacción. De forma interesante, la oxidación de **4a** condujo exclusivamente a la formación del isómero de doble enlace endocíclico menos conjugado. De los carbonilos lineales probados, solo se observó α -bromación. Para el acetato de fenilpropenilo, **13a**, se formó inicialmente el aducto de α -bromo, pero experimentó hidrólisis rápida durante la purificación.

De forma interesante, el derivado de ciclohexanona, **14a**, experimentó oxidación sucesiva suministrando el fenol correspondiente (**14b**). La formación de fenoles a partir de materiales de partida de ciclohexanona α,β -insaturada usando sales de cobre (II) es un proceso conocido y fue informado por primera vez hace más de 50 años (Kochi, J. K. J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 5274-5278.). Sin embargo, nunca se ha realizado hacer pasar una enol-ciclohexanona a través de un proceso de oxidación de dos niveles de una sola etapa, a nuestro conocimiento. Aunque no se pretende quedar ligado a teoría, se representa una racionalización mecanística plausible en el Esquema 3 más adelante. Así, otro aspecto de la presente invención incluye la síntesis de derivados de fenol por oxidación mediada por CuBr₂ de productos intermedios de acetato de enol de los derivados de ciclohexano correspondientes.

Basándose en la información adquirida de los estudios anteriores, se consideraron otra vez las posibilidades de un sistema catalítico (en el que una cetona se trataría con CuBr₂ subestequiométrica). En este sistema, la bromación debería estar influida para solo producirse en un lado de la cetona, conduciendo a un producto de eliminación que podría no bromarse una segunda vez. Se esperaba que esto permitiera la conversión completa de la cetona usando cantidades subestequiométricas de CuBr₂ como prueba de concepto básica.

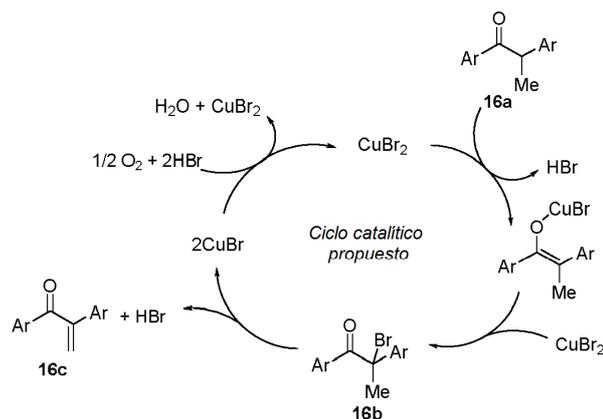
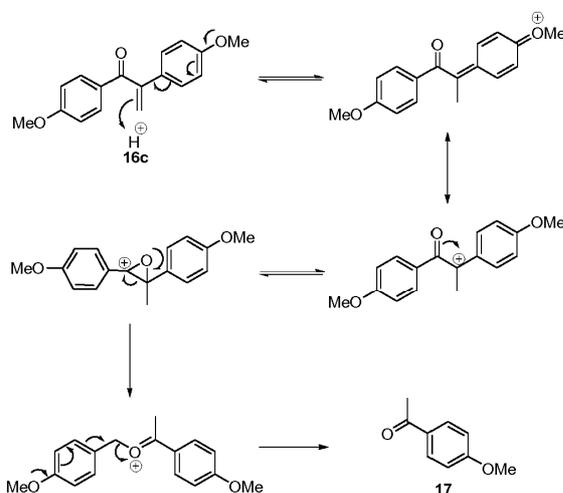


Esquema 3: Vías mecanísticas de formación de fenol propuestas.



Esquema 4: Sustratos empleados para el sistema catalítico.

- El primero de estos (**15a**) fue poco satisfactorio debido a la formación de exclusivamente el aducto de α -bromo, **15b**. No se observó eliminación posterior; incluso tras el tratamiento con 2 equivalentes de CuBr_2 , solo se aisló producto **15b** (58 % de rendimiento). Se trató un segundo sustrato, un derivado de desoxianisoína, **16a**, con 20 % en moles de CuBr_2 y se sometió a calentamiento en microondas (85°C). Se monitorizó el progreso de la reacción por análisis de CG-EM y el disolvente se purgó con O_2 adicional entre cada periodo de muestreo. Después de 132 h, se estimó conversión $>85\%$ del material de partida (**16a**) y se trató la reacción. Después de la purificación por cromatografía en columna y eliminación de un producto de descomposición (**17**) a alto vacío, se obtuvo **16c** con 57 % de rendimiento aislado. Para estar seguros de que la oxidación no estaba avanzando mediante una vía alternativa, por ejemplo, una α -hidroxilación, la reacción se repitió en una atmósfera de O_2 con $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y sin ningún catalizador. Ninguno de esto produjo conversión del material de partida. El aducto de α -bromo (**16b**) se observó en la mezcla de reacción en bruto por ASAP-EM (masa precisa obtenida, $\Delta = 0,9$ ppm), respaldando el ciclo catalítico propuesto (Esquema 5).
- Aunque no se pretende quedar ligado, se cree que el mecanismo de oxidación catalizada por CuBr_2 del compuesto **16a** es mediante el ciclo propuesto en el Esquema 5, en el que la etapa de eliminación conduce a la formación de HBr , permitiendo la reoxidación de Cu (I) en presencia de oxígeno para regenerar el agente de bromación, CuBr_2 . También se observó la descomposición del producto en 4-acetilanisol (**17**) en condiciones de reacción ácidas; esto estuvo supuestamente ayudado por el grupo *para*-metoxi donante de electrones en los anillos aromáticos. Un posible mecanismo para la formación del compuesto **17** se da en el Esquema 5.

Esquema 5: Ciclo catalítico propuesto para la oxidación de **16a**.Esquema 6: Posible vía mecanística para la descomposición catalizada por ácido de **16c**.

El ciclo descrito resalta los atributos clave del proceso y actúa de prueba de concepto, revelando que CuBr_2 puede usarse como un oxidante catalítico para convertir ciertas cetonas en sus análogos α,β -insaturados correspondientes. Está en marcha más trabajo para conocer más del potencial de este proceso para su uso en procesos de oxidación industriales.

En conclusión, la metodología desarrollada demostró ser altamente eficaz para la síntesis de dos etapas de DHH de Hedione® y se demostró y exploró su aplicabilidad a otros sustratos. Los presentes inventores han mostrado que la eliminación *in situ* es específica para sustratos que llevan grupos funcionales suficientemente voluminosos en la posición α . Además, se desarrolló un sistema catalítico que sirvió de sonda mecanística para conocer más del proceso. Están actualmente en marcha esfuerzos dirigidos hacia el desarrollo adicional del sistema catalítico y también está en curso trabajo hacia un sistema en el que puedan formarse fenoles a partir de ciclohexanonas, catalíticamente.

EJEMPLOS

15 Método general

A menos que se establezca de otro modo, todos los disolventes se compraron de Fisher Scientific y se usaron sin más purificación. Los sustratos y sus precursores y reactivos se compraron de Alfa Aesar o Sigma Aldrich y se usaron como se recibieron.

Los espectros de RMN ^1H se registraron en o bien instrumentos Bruker Avance-400 o Varian VNMRS-700 y se informan con respecto al disolvente residual: CHCl_3 (δ 7,26 ppm). Los espectros de RMN ^{13}C se registraron en los mismos instrumentos y se informan con respecto a CHCl_3 (δ 77,16 ppm). Los datos de RMN ^1H se informan del siguiente modo: desplazamiento químico (δ / ppm) (multiplicidad, constante de acoplamiento (Hz), integración). Las multiplicidades se informan del siguiente modo: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, p = quintuplete,

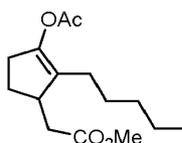
m = multiplete, s a = singlete ancho, ap. = aparente. Los datos de RMN ^{13}C se informan en términos de desplazamiento químico (δ_{C} / ppm). Se usaron experimentos de DEPT-135, COSY, HSQC, HMBC y NOESY en las asignaciones estructurales. Se proporcionan los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de ejemplos seleccionados preparados para ilustración en la presente solicitud.

- 5 Se obtuvieron los espectros de IR usando un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum Two UATR Two FT-IR (puro, muestreo de ATR), siendo las intensidades de las señales características informadas como débiles (w, <20 % de la señal más alta), medias (m, 21-70 % de la señal más alta) o fuertes (s, >71 % de la señal más alta). Se realizó espectrometría de masas de baja y alta resolución usando las técnicas indicadas. Se realizó cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) es un Shimadzu QP2010-Ultra equipado con una columna Rxi-5Sil MS en modo EI. Se realizó espectrometría de masas con sonda de análisis de sólidos atmosférica (ASAP-EM) usando un Waters LCT Premier XE. Para las mediciones de masa exacta, la desviación de la fórmula calculada se informa en ppm. Los puntos de fusión se registraron en un sistema de puntos de fusión automatizado Optimelt con una velocidad de calentamiento de 1 °C/min y están sin corregir.

Procedimiento general para la acetilación de cetonas/aldeídos

- 15 Para una reacción a escala de 10 mmoles típica, el material de partida se disolvió en acetato de isopropenilo (2,2 ml, 2 equivalentes) y se añadió ácido *para*-toluenosulfónico (0,2 g, 10 % en moles). La mezcla resultante se agitó a 90 °C hasta que se logró conversión completa (CCF). Se añadieron NaHCO_3 acuoso saturado (15 ml) y Et_2O (20 ml) y los productos se extrajeron usando Et_2O adicional (2 x 20 ml). Después de secar sobre Na_2SO_4 y concentración a vacío, los productos en bruto se purificaron usando cromatografía en columna de SiO_2 (hexano/ EtOAc) en caso necesario.

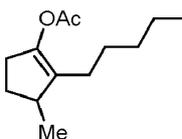
Ejemplo 1. 2-(3-Acetoxy-2-pentilciclopent-2-en-1-il)acetato de metilo (1a)



Fórmula química: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$

- 25 Líquido marrón pálido (escala de 5 mmoles, 1,31 g, 98 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,70 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,56 (dd, $J = 4,4, 14,8$ Hz, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,07-2,24 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,27 (m, 5H), 0,90 (t, $J = 7,9$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} 173,3, 168,6, 145,2, 128,3, 51,5, 39,5, 38,6, 31,7, 29,6, 27,1, 26,7, 24,4, 22,4, 20,8, 14,0 ppm; FT-IR ν_{max} 1008 (m), 1204 (s), 1368 (m), 1436 (w), 1737 (s), 2930 (w) cm^{-1} ; GC-MS TR 4,79 min, m/z 268 $[\text{M}]^+$, 226 $[\text{M-Ac}]^+$.

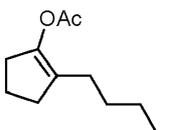
Ejemplo 2. Acetato de 3-metil-2-pentilciclopent-1-en-1-ilo (2a)



Fórmula química: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$

- 30 Material de partida obtenido por adición de conjugado de organocuprato de 2-pentilciclopent-2-enona (Ravid, U. e Ikan, R. J. Org. Chem. 1974, 78, 2637-2639). Líquido amarillo pálido (escala de 2 mmoles, 375 mg, 86 %), (relación de isómeros 3:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,70 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,15 - 1,81 (m, 2H), 1,51 - 1,22 (m, 8H), 1,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} 168,8, 143,8, 130,8, 37,3, 31,7, 29,7, 29,4, 26,7, 24,4, 22,4, 20,8, 19,6, 14,0 ppm; FT-IR ν_{max} 1202 (s), 1180 (s), 1369 (w), 1756 (m), 2859 (w), 2929 (w), 2956 (w) cm^{-1} ; GC-MS TR 3,85 min, m/z 210 $[\text{M}]^+$, 168 $[\text{M-Ac}]^+$.

Ejemplo 3. Acetato de 2-pentilciclopent-1-en-1-ilo (3a)



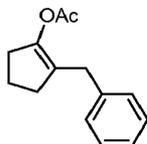
Fórmula química: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$

- 40 Material de partida obtenido mediante hidrogenación de 2-pentilciclopent-2-enona (producto de aldol de ciclopentanona y pentanal). Líquido incoloro (escala de 2,5 mmoles, 295 mg, 70 %), (relación de isómeros 8:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,48 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,03 - 1,88 (m, 4H), 1,42 - 1,21 (m, 6H), 0,90 (t, J

= 7,1 Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} 168,9, 143,8, 126,9, 31,6, 31,1, 31,0, 26,8, 26,4, 22,5, 20,8, 19,8, 14,0 ppm; FT-IR ν_{max} 1210 (s), 1739 (s), 2859 (w), 2930 (m), 2956 (m) cm^{-1} ; GC-MS TR 3,76 min, m/z 196 $[\text{M}]^+$, 154 $[\text{M}-\text{Ac}]^+$.

Ejemplo 4. Acetato de 2-bencilciclopent-1-en-1-ilo (4a)

5

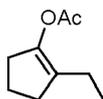


Fórmula química: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$

Material de partida obtenido a partir de 2-ciclopentiliden-1,1-dimetilhidracina (Mino, T. et al. J. Org. Chem. 1997, 62, 2633-2635). Líquido incoloro (escala de 3,5 mmoles, 592 mg, 78 %), (relación de isómeros 2:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 - 7,16 (m, 5H), 3,34 (s, 2H), 2,51 - 2,58 (m, 2H), 2,26 - 2,19 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,97 - 1,87 (m, 2H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} 169,0, 144,9, 139,0, 128,7, 128,3, 126,0, 125,9, 33,0, 31,1, 31,0, 20,8, 19,7 ppm; FT-IR ν_{max} 699 (m), 753 (m), 1205 (s), 1366 (s), 1746 (s), 2970 (m) cm^{-1} ; GC-MS TR 4,80 (principal) + 4,86 min, m/z 216 $[\text{M}]^+$, 174 $[\text{M}-\text{Ac}]^+$.

10

Ejemplo 5. Acetato de 2-etilciclopent-1-en-1-ilo (5a)

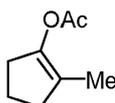


Fórmula química: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$

Material de partida obtenido a partir de 2-ciclopentiliden-1,1-dimetilhidracina (Mino, T. et al. J. Org. Chem. 1997, 62, 2633-2635). Aceite incoloro (escala de 1 mmol, 115 mg, 75 %), (relación de isómeros 1:1). ^1H RMN (700 MHz, CDCl_3) δ 2,47 - 2,42 (m, 2H), 2,32 - 2,28 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,01 - 1,96 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 0,95 (t, $J=7,6$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C RMN (176 MHz, CDCl_3) δ_{C} 168,9, 143,0, 128,1, 31,0, 30,7, 21,1, 19,7, 19,6, 11,9 ppm; FT-IR ν_{max} 1178 (s), 1199 (s), 1369 (m), 1751 (m), 2971 (m) cm^{-1} ; GC-MS TR 2,99 min, m/z 154 $[\text{M}]^+$, 112 $[\text{M}-\text{Ac}]^+$.

15

Ejemplo 6. Acetato de 2-metilciclopent-1-en-1-ilo (6a)

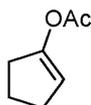


Fórmula química: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$

Material de partida obtenido a partir de 2-ciclopentiliden-1,1-dimetilhidracina (Mino, T. et al. J. Org. Chem. 1997, 62, 2633-2635). Líquido incoloro (escala de 1 mmol, 74 mg, 53 %), (relación de isómeros 6:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,47 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,56 (m, 3H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} 168,9, 143,9, 122,7, 33,5, 30,9, 20,8, 19,7, 11,9 ppm; FT-IR ν_{max} 1073 (w), 1180 (s), 1208 (s), 1369 (w), 1751 (m), 2925 (w) cm^{-1} ; GC-MS TR 2,70 min, m/z 140 $[\text{M}]^+$, 98 $[\text{M}-\text{Ac}]^+$.

25

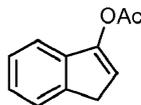
Ejemplo 7. Acetato de ciclopent-1-en-1-ilo (7a)



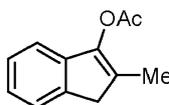
Fórmula química: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$

Líquido marrón pálido (escala de 20 mmoles, 1,90 g, 76 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,41 (m, 1H), 2,46 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,95 (m, 2H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} 168,7, 150,9, 113,1, 30,9, 28,6, 21,1, 21,0 ppm; FT-IR ν_{max} 1153 (w), 1201 (s), 1341 (w), 1370 (w), 1666 (w), 1755 (s), 2856 (w), 2928 (m) cm^{-1} ; GC-MS TR 3,62 min, m/z 126 $[\text{M}]^+$, 84 $[\text{M}-\text{Ac}]^+$.

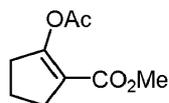
30

Ejemplo 8. Acetato de 1H-inden-3-ilo (8a)Fórmula química: C₁₁H₁₀O₂

Sólido cristalino blanco, p.f. 48-49 °C (éter de petróleo), (bibl. 48,5-49,5 °C), (escala de 1,4 mmoles, 182 mg, 73 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 3H), 6,36 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H) ppm; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ_C 168,3, 149,1, 141,8, 139,0, 126,3, 125,7, 124,1, 118,0, 115,6, 35,0, 21,2 ppm; FT-IR ν_{max} 1007 (m), 1074 (m), 1112 (m), 1166 (m), 1207 (s), 1361 (m), 1725 (s) cm⁻¹; GC-MS TR 4,07 min, *m/z* 174 [M]⁺, 132 [M-Ac]⁺.

Ejemplo 9. Acetato de 2-metil-1H-inden-3-ilo (9a)Fórmula química: C₁₂H₁₂O₂

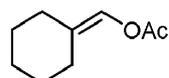
10 Material de partida obtenido a partir de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)-1,1-dimetilhidracina.²⁷ Aceite amarillo (escala de 5 mmoles, 515 mg, 55 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,17 (td, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,01 (s, 3H) ppm; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ_C 168,4, 144,4, 140,2, 139,8, 128,4, 126,2, 124,6, 123,7, 117,1, 39,1, 20,6, 12,3 ppm; FT-IR ν_{max} 715 (m), 749 (s), 1122 (m), 1197 (s), 1365 (m), 1752 (s) cm⁻¹; GC-MS TR 4,07 min, *m/z* 188 [M]⁺, 146 [M-Ac]⁺.

Ejemplo 10. 2-Acetoxiciclopent-1-enocarboxilato de metilo (10a)Fórmula química: C₉H₁₂O₄

20 Líquido incoloro (escala de 5 mmoles, 680 mg, 74 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,73 (s, 3H), 2,70 - 2,61 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,01 - 1,94 (m, 2H) ppm; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ_C 167,7, 164,1, 160,0, 118,0, 51,3, 33,5, 29,4, 20,9, 19,1 ppm; FT-IR ν_{max} 1043 (m), 1132 (m), 1174 (s), 1217 (s), 1366 (s), 1717 (s), 1739 (s), 2971 (m) cm⁻¹; GC-MS TR 3,65 min, *m/z* 184 [M]⁺, 142 [M-Ac]⁺.

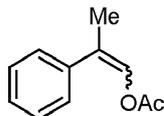
Ejemplo 11. Acetato de 6-metilhepta-2,5-dien-2-ilo (11a)Fórmula química: C₁₀H₁₆O₂

25 Líquido amarillo pálido (escala de 20 mmoles, 2,25 g, 67 %), (mezcla ~1:1 de isómeros E/Z). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,75-5,14 (m, 2H), 2,20-2,74 (m, 2H), 2,18 (s, 1,5H), 2,16 (s, 1,5H), 1,89 (m, 3H), 1,70 (m, 3H), 1,63 (m, 3H) ppm; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ_C 169,2, 168,9, 156,2, 144,6, 132,5, 122,9, 121,5, 115,8, 101,3, 33,4, 25,7, 25,6, 25,1, 24,5, 21,1, 20,8, 19,5, 17,7, 17,6, 15,2 ppm; FT-IR ν_{max} 1217 (s), 1370 (s), 1752 (s), 2971 (m) cm⁻¹; GC-MS TR 3,16 + 3,29 min, *m/z* 168 [M]⁺, 126 [M-Ac]⁺.

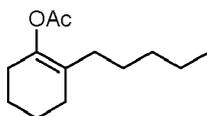
Ejemplo 12. Acetato de ciclohexilidenmetilo (12a)Fórmula química: C₉H₁₄O₂

30 Se usaron ácido metanosulfónico (10 % en moles) y 4 equivalentes de acetato de isopropenilo. Líquido amarillo pálido (escala de 10 mmoles, 980 mg, 64 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,87 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,61 - 1,48 (m, 6H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ_C 168,6, 127,1, 125,7, 30,6, 27,9, 26,8, 26,5, 26,2, 20,8; FT-IR ν_{max} 1204 (s), 1220 (s), 1745 (s), 2854 (w), 2927 (m) cm⁻¹; GC-MS TR 3,27 min, *m/z* 154 [M]⁺, 112 [M-Ac]⁺.

35

Ejemplo 13. Acetato de 2-fenilprop-1-en-1-ilo (13a)Fórmula química: C₁₁H₁₂O₂

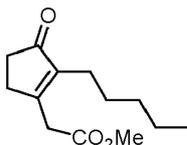
5 Líquido amarillo (escala de 10 mmoles, 1,56 g, 89 %), (mezcla 3,3:1 de isómeros E:Z). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 - 7,22 (m, 6H), 2,25 (s, 3H, (**E**)), 2,15 (s, 3H, (**Z**)), 2,12 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H, (**E**)), 2,05 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H, (**Z**)) ppm; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 168,0, 139,1, 132,6, 128,5, 127,3, 125,8, 121,6, 20,9, 13,6 ppm; FT-IR *v*_{max} 1067 (m), 1117 (s), 1209 (s), 1369 (m), 1752 (s) cm⁻¹; GC-MS TR 3,74 + 3,91 (principal) min, *m/z* 176 [M]⁺, 134 [M-Ac]⁺.

Ejemplo 14. Acetato de 2-pentilciclohex-1-en-1-ilo (14a)Fórmula química: C₁₃H₂₂O₂

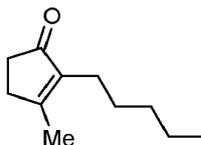
10 Material de partida obtenido mediante hidrogenación de 2-pentilidenciclohexanona (producto de aldol de ciclohexanona y pentanal). Líquido incoloro (escala de 1,1 mmoles, 135 mg, 57 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,15 (s, 3H), 2,15 - 2,06 (m, 4H), 1,92 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 4H), 1,40 - 1,21 (m, 6H), 0,90 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ_C 169,4, 141,9, 124,5, 31,7, 30,1, 27,7, 27,1, 26,9, 23,1, 22,5, 22,5, 20,9, 14,0 ppm; FT-IR *v*_{max} 730 (m), 907 (m), 1111 (m), 1217 (s), 1369 (m), 1750 (s), 2930 (m) cm⁻¹; GC-MS TR 4,03 min, *m/z* 210 [M]⁺, 168 [M-Ac]⁺.

15 Procedimiento general para la oxidación/bromación de acetatos de enol

Para una reacción a escala de 1 mmol típica, se disolvió el acetato de enol en MeCN (5 ml). Entonces se añadió bromuro de cobre (II) (0,45 g, 2 equivalentes) y la mezcla se agitó a reflujo hasta que se observó conversión completa (CCF). Se dejó que la mezcla resultante se enfriara y después de eliminar el MeCN a vacío, se repartió entre H₂O (10 ml) y Et₂O (15 ml). Los productos se extrajeron usando Et₂O adicional (2 x 15 ml). Después de secar sobre Na₂SO₄ y concentración a vacío, los productos en bruto se purificaron usando cromatografía en columna de SiO₂ (hexano/EtOAc) en caso necesario.

Ejemplo 15. 2-(3-Oxo-2-pentilciclopent-1-en-1-il)acetato de metilo (1b)Fórmula química: C₁₃H₂₀O₃

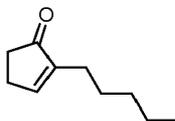
25 Líquido incoloro (escala de 1 mmol, 220 mg, 99 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,74 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,21-1,44 (m, 6H), 0,88 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H) ppm; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ_C 209,2, 169,6, 163,3, 143,3, 52,3, 36,6, 34,3, 31,8, 29,7, 28,0, 23,2, 22,5, 14,0 ppm; FT-IR *v*_{max} 1171 (s), 1194 (s), 1435 (m), 1644 (m), 1698 (s), 1738 (s), 2860 (w), 2929 (w), 2954 (w) cm⁻¹; GC-MS TR 4,70 min, *m/z* 224 [M]⁺, 193 [M-OMe]⁺, 154 [M-C₅H₁₁]⁺, 151 [M-CH₂CO₂Me]⁺.

Ejemplo 16. 3-Metil-2-pentilciclopent-2-enona (2b)Fórmula química: C₁₁H₁₈O

30 Líquido incoloro (escala de 1 mmol, 75 % de material de partida isoméricamente puro, 112 mg, 90 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,50 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,43 - 1,21 (m, 6H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ_C 209,7, 170,0, 140,8, 34,3, 31,8, 31,5, 28,1, 23,0, 22,5, 17,2, 14,0 ppm;

FT-IR ν_{\max} 1385 (w), 1645 (m), 1695 (s), 2858 (w), 2926 (w), 1956 (w) cm^{-1} ; GC-MS TR 3,89 min, m/z 166 $[\text{M}]^+$, 151 $[\text{M-Me}]^+$.

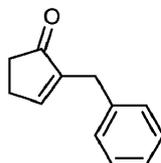
Ejemplo 17. 2-Pentilciclopent-2-enona (3b)



Fórmula química: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$

- 5 Líquido amarillo pálido (escala de 1 mmol, 90 % de material de partida isoméricamente puro, 122 mg, 89 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 2,43 - 2,38 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,54 - 1,44 (m, 2H), 1,38 - 1,24 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} 210,1, 157,2, 146,6, 34,6, 31,6, 27,4, 26,4, 24,7, 22,4, 14,0 ppm; FT-IR ν_{\max} 1696 (s), 2860 (w), 2926 (w), 2956 (w) cm^{-1} ; GC-MS TR 3,63 min, m/z 152 $[\text{M}]^+$, 137 $[\text{M-Me}]^+$, 123 $[\text{M-Et}]^+$.

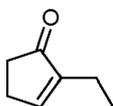
10 **Ejemplo 18. 2-Bencilciclopent-2-enona (4b)**



Fórmula química: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}$

- 15 Líquido incoloro (escala de 1 mmol, 67 % de material de partida isoméricamente puro, 22 mg, 20 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 - 7,20 (m, 5H), 7,17 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,50 - 2,42 (m, 2H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} 209,2, 158,8, 146,1, 138,9, 128,9, 128,5, 126,3, 34,6, 31,4, 26,5 ppm; FT-IR ν_{\max} 703 (m), 790 (w), 1001 (w), 1453 (w), 1496 (w), 1695 (s) cm^{-1} ; GC-MS TR 4,37 min, m/z 172 $[\text{M}]^+$.

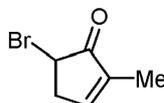
Ejemplo 19. 2-Etilciclopent-2-enona (5b)



Fórmula química: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$

- 20 Líquido amarillo (escala de 1 mmol, 50 % de material de partida isoméricamente puro, 31 mg, 62 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32 (m, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 2H), 2,45 - 2,40 (m, 2H), 2,26 - 2,17 (m, 2H), 1,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} 210,0, 156,6, 147,9, 34,7, 26,4, 18,1, 12,1 ppm; FT-IR ν_{\max} 1262 (w), 1715 (s), 2926 (m) cm^{-1} ; GC-MS TR 2,67 min, m/z 110 $[\text{M}]^+$, 95 $[\text{M-Me}]^+$.

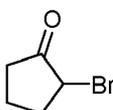
Ejemplo 20. 5-Bromo-2-metilciclopent-2-enona (6b)



Fórmula química: $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrO}$

- 25 Líquido incoloro (escala de 1,4 mmoles, 85 % de material de partida isoméricamente puro, 35 mg, 17 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 3,07 (dd, $J = 19,6, 6,2$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J = 19,6, 1,6$ Hz, 1H), 1,88 (t, $J = 1,6$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} 204,7, 156,2, 143,8, 45,2, 42,1, 10,0 ppm; FT-IR ν_{\max} 918 (m), 1069 (w), 1187 (w), 1709 (s) cm^{-1} ; GC-MS TR 3,13 min, m/z 176 $[\text{M}]^+$, 174 $[\text{M}]^+$, 95 $[\text{M-Br}]^+$; ASAP-EM-AR m/z hallado $[\text{M+H}]^+$ 176,9738, $\text{C}_6\text{H}_8\text{BrO}$ requiere 176,9738 ($\Delta = 0$ ppm).

Ejemplo 21. 2-Bromociclopentanona (7b)

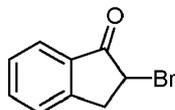


Fórmula química: $\text{C}_5\text{H}_7\text{BrO}$

30

Líquido incoloro (escala de 1 mmol, 51 mg, 31 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,28 - 4,22 (m, 1H), 2,48 - 2,34 (m, 2H), 2,31 - 2,16 (m, 3H), 2,09 - 1,98 (m, 1H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} 211,2, 48,1, 35,0, 33,9, 20,2 ppm; FT-IR ν_{max} 1149 (s), 1741 (s), 2972 (w) cm^{-1} ; GC-MS TR 2,88 min, m/z 164 $[\text{M}]^+$, 162 $[\text{M}]^+$, 83 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

Ejemplo 22. 2-Bromo-1-indanona (8b)



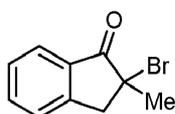
Fórmula química: $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrO}$

5

Sólido cristalino amarillo pálido, p.f. 36-38 $^{\circ}\text{C}$ (éter de petróleo), (bibl. 37-38 $^{\circ}\text{C}$), (escala de 1 mmol, 156 mg, 74 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 4,68 (dd, $J = 7,5, 3,2$ Hz, 1H), 3,86 (dd, $J = 18,4, 7,7$ Hz, 1H), 3,45 (dd, $J = 18,1, 3,0$ Hz, 1H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} 199,6, 151,1, 136,0, 133,6, 128,3, 126,4, 125,1, 44,1, 38,0 ppm; FT-IR ν_{max} 1208 (s), 1275 (s), 1460 (w), 1604 (m), 1717 (s) cm^{-1} ; GC-MS TR 4,35 min, m/z 212 $[\text{M}]^+$, 210 $[\text{M}]^+$, 132 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

10

Ejemplo 23. 2-Bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (9b)

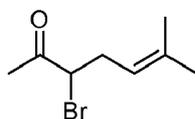


Fórmula química: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}$

Sólido cristalino blanco, p.f. 70-71 $^{\circ}\text{C}$ (éter de petróleo), (bibl. 71-72 $^{\circ}\text{C}$), (escala de 1 mmol, 153 mg, 68 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,69 (td, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 3,82 (d, $J = 18,2$ Hz, 1H), 3,51 (d, $J = 18,2$ Hz, 1H), 1,99 (s, 3H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} 200,3, 149,1, 135,8, 132,7, 128,3, 126,3, 125,7, 59,5, 46,4, 26,8 ppm; FT-IR ν_{max} 1045 (m), 1212 (m), 1286 (m), 1465 (m), 1605 (m), 1715 (s) cm^{-1} ; GC-MS TR 4,27 min, m/z 226 $[\text{M}]^+$, 224 $[\text{M}]^+$, 145 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

15

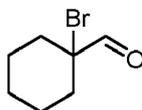
Ejemplo 24. 3-Bromo-6-metilhept-5-en-2-ona (11b)



Fórmula química: $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BrO}$

Líquido marrón (escala de 1,25 mmoles, 117 mg, 46 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,22 (dd, $J = 11,3, 1,5$ Hz, 1H), 2,92 - 2,65 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,86 (s, 3H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} 207,3, 67,9, 66,1, 42,3, 35,0, 30,1, 29,9, 28,8 ppm; FT-IR ν_{max} 1097 (s), 1370 (m), 1715 (s), 2977 (w) cm^{-1} ; GC-MS TR 4,07 min, m/z 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 205 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 125 $[\text{M}-\text{Br}]^+$; ASAP-HRMS m/z encontró $[\text{M}+\text{H}]^+$ 205,0221, $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{BrO}$ requiere 205,0228 ($\Delta = 3,4$ ppm).

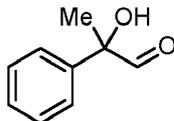
Ejemplo 25. 1-Bromociclohexanocarbaldehído (12b)



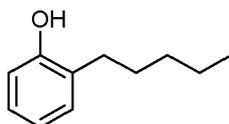
Fórmula química: $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{BrO}$

Líquido marrón (escala de 1 mmol, 165 mg, 86 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,37 (s, 1H), 2,16 - 1,96 (m, 4H), 1,88 - 1,20 (m, 6H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} 192,8, 71,6, 34,4, 25,0, 23,2 ppm; FT-IR ν_{max} 1723 (s), 2858 (w), 2936 (m) cm^{-1} ; GC-MS TR 3,15 min, m/z 192 $[\text{M}]^+$, 190 $[\text{M}]^+$, 111 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

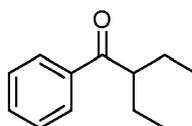
30

Ejemplo 26. 2-Hidroxi-2-fenilpropanal (13b)Fórmula química: $C_9H_{10}O_2$

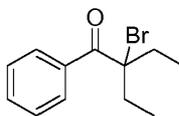
5 El compuesto de α -bromo (2-bromo-2-fenilpropanal) experimentó hidrólisis durante la purificación. Aceite amarillo pálido (escala de 1,1 mmoles, 85 mg, 57 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,58 (s, 1H), 7,52 - 7,33 (m, 5H), 3,92 (s, 1H), 1,73 (s, 3H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ_c 199,9, 139,2, 128,9, 128,2, 125,8, 79,1, 23,6 ppm; FT-IR ν_{max} 697 (s), 1070 (m), 1729 (m), 2982 (m), 3451 (w, a) cm^{-1} ; GC-MS TR 3,34 min, m/z 133 $[M-OH]^+$, 121 $[M-CHO]^+$.

Ejemplo 27. 2-Pentilfenol (14b)Fórmula química: $C_{11}H_{16}O$

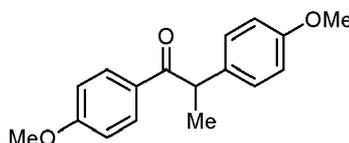
10 Líquido incoloro (escala de 0,6 mmoles, 42 mg, 42 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 - 7,07 (m, 2H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,43 - 1,33 (m, 4H), 0,96 - 0,89 (m, 3H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ_c 153,4, 130,2, 128,6, 127,0, 120,8, 115,2, 31,7, 29,9, 29,5, 22,6, 14,1 ppm; FT-IR ν_{max} 751 (s), 1218 (s), 1230 (s), 1367 (s), 1455 (s), 1740 (s), 2929 (m), 3430 (w, a) cm^{-1} ; GC-MS TR 3,96 min, m/z 164 $[M]^+$, 107 $[M-C_4H_9]^+$, 77 $[C_6H_5]^+$.

Ejemplo 28. 2-Etil-1-fenilbutan-1-ona (15a)Fórmula química: $C_{12}H_{16}O$

15 Preparada por dietilación de acetofenona. Líquido incoloro (escala de 10 mmoles, 650 mg, 37 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 - 7,97 (m, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 1,89 - 1,54 (m, 4H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 6H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ_c 204,5, 137,8, 132,8, 128,6, 128,1, 49,2, 24,9, 11,9 ppm; FT-IR ν_{max} 698 (s), 982 (m), 1214 (s), 1447 (m), 1677 (s), 2963 (m) cm^{-1} ; GC-MS TR 3,85 min, m/z 176 $[M]^+$, 105 $[M-C_5H_{11}]^+$.

Ejemplo 29. 2-Bromo-2-etil-1-fenilbutan-1-ona (15b)Fórmula química: $C_{12}H_{15}BrO$

25 Líquido amarillo obtenido haciendo reaccionar **15a** con $CuBr_2$ (2 equivalentes) en MeCN (escala de 1,2 mmoles, 179 mg, 58 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (m, 2H), 7,58 - 7,38 (m, 3H), 2,32 (m, 4H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 6H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ_c 198,0, 136,6, 131,9, 129,4, 128,1, 73,2, 31,6, 9,7 ppm; FT-IR ν_{max} 698 (s), 822 (m), 853 (m), 1229 (s), 1446 (m), 1674 (s), 2972 (w) cm^{-1} ; GC-MS TR 4,46 min, m/z 175 $[M-Br]^+$, 105 $[M-C_5H_{11}Br]^+$; ASAP-HRMS: m/z encontró $[M+H]^+$ 255,0395, $C_{12}H_{16}BrO$ requiere 255,0385 (Δ = 3,9 ppm).

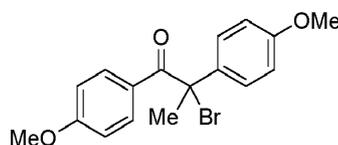
Ejemplo 30. 1,2-Bis(4-metoxifenil)propan-1-ona (16a)Fórmula química: $C_{17}H_{18}O_3$

Preparada por α -metilación de desoxianisoína. Aceite amarillo denso (escala de 10 mmoles, 2,45 g, 91 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 6,90 - 6,82 (m, 4H), 4,62 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} 199,1, 163,1, 158,4, 134,0, 131,0, 129,5, 128,7, 114,3, 113,6, 55,4, 55,2, 46,6, 19,6 ppm; FT-IR ν_{max} 780 (m), 832 (m), 952 (m), 1028 (m), 1165 (s), 1243 (s), 1509 (s), 1598 (s), 1671 (m), 2932 (w) cm^{-1} ; GC-MS TR 6,00 min, m/z 270 $[\text{M}]^+$, 135 $[\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{CO}]^+$ + $[\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{C}_2\text{H}_4]^+$.

Procedimiento para la oxidación catalítica de 16a

Se disolvió 1,2-bis(4-metoxifenil)propan-1-ona (**16a**), (163 mg, 0,6 mmoles) en MeCN (5 ml) en un vial de microondas, la disolución se desgasificó y entonces se saturó con O_2 . Entonces se añadió bromuro de cobre (II) (27 mg, 20 % en moles) y se cerró el vial. La disolución se agitó a 85 °C bajo irradiación con microondas durante 132 h con 5 minutos de purga de O_2 y monitorizando por CG-EM en cada uno de los siguientes intervalos; 24 h, 44 h, 62 h, 132 h. Entonces, el disolvente se eliminó a vacío y el producto se aisló por cromatografía en columna de SiO_2 (8:2, hexano:EtOAc) como un aceite naranja (el producto de descomposición (4-acetilanol, **17**) se eliminó bajo alto vacío), (92 mg, 57 %).

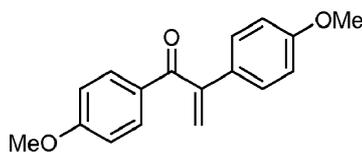
15 Ejemplo 31. 2-Bromo-1,2-bis(4-metoxifenil)propan-1-ona (**16b**)



Fórmula química: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$

Inseparable del material de partida (**16a**) y producto insaturado (**16c**), pero observado en la mezcla de reacción en bruto por ASAP-EM-AR m/z hallado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349,0436, $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrO}_3$ requiere 349,0439 ($\Delta = 0,9$ ppm).

Ejemplo 32. 1,2-Bis(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**16c**)



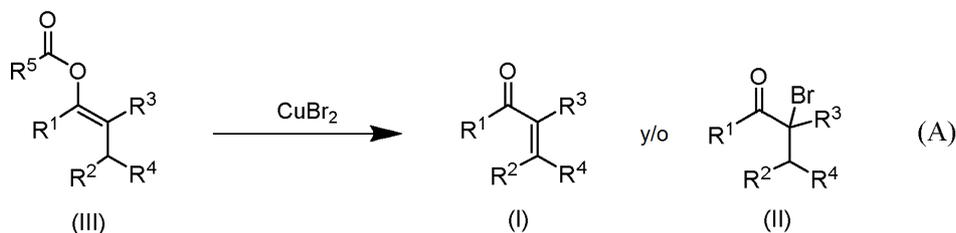
Fórmula química: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$

20 Aceite naranja (escala de 0,6 mmoles, 92 mg, 57 %), producto de descomposición eliminado a vacío. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 - 7,93 (m, 2H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 6,94 - 6,87 (m, 4H), 5,92 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} 196,7, 163,6, 159,7, 147,8, 132,4, 129,9, 129,7, 128,1, 117,0, 114,0, 113,6, 55,5, 55,3 ppm; FT-IR ν_{max} 783 (m), 836 (m), 979 (m), 1027 (m), 1162 (s), 1250 (s), 1508 (s), 1595 (s), 1657 (m) cm^{-1} ; GC-MS TR 6,30 min, m/z 268 $[\text{M}]^+$, 135 $[\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{CO}]^+$, 133 $[\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{C}_2\text{H}_2]^+$.

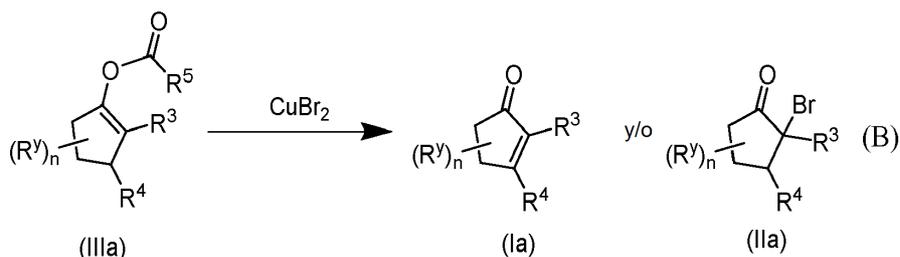
30 Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad. Los anteriores ejemplos y descripción de ciertas realizaciones preferidas deben ser tomados como que ilustran, en vez de como que limitan, la presente invención. Como sería fácilmente apreciado por un experto en la materia, pueden utilizarse numerosas variaciones y combinaciones de las características expuestas anteriormente sin apartarse de la presente invención, que están todas englobadas por la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de una cetona o aldehído α,β -insaturado o α -bromo-cetona o aldehído, que comprende la oxidación de un enol acilado correspondiente con bromuro de cobre (II) (CuBr_2).
- 5 2. El método de la reivindicación 1, en el que la oxidación se realiza en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, alcoholes de alquilo inferior, tolueno, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, agua y combinaciones de los mismos, preferentemente en acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, agua, o una combinación de los mismos.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que la reacción se realiza a una temperatura elevada, preferentemente a una temperatura de reflujo.
- 10 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se usan al menos 0,1, al menos 0,5, al menos 1, al menos 1,5, al menos 2, o 1,5 a 2,5 equivalentes, de CuBr_2 .
5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por la ecuación (A), en la que la cetona o aldehído α,β -insaturado tiene una estructura de fórmula (I), la α -bromo-cetona o aldehído tiene una estructura de fórmula (II) y el enol acilado correspondiente tiene una estructura de fórmula (III):



- 15 en la que:
- R^1 y R^2 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, arilalquilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ y cicloalquilalquilo, cada uno excepto el hidrógeno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^y ;
- 20 o alternativamente R^1 y R^2 forman juntos alquileno $\text{C}_2\text{-C}_5$ o 1,2-fenileno, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^y ;
- R^3 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, arilalquilo y $-(\text{CH}_2)_i\text{CO}_2R^z$, en la que i es 1, 2 o 3, y R^z es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;
- 25 R^4 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, arilalquilo y $-(\text{CH}_2)_j\text{CO}_2R^z$, en la que j es 0, 1, 2 o 3, y R^z es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;
- o alternativamente R^3 y R^4 forman juntos un alquileno $\text{C}_3\text{-C}_5$ opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^y ;
- R^5 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, arilalquilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ y cicloalquilalquilo; y
- 30 R^y en cada caso está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno y $-(\text{CH}_2)_k\text{CO}_2R^z$, en la que k es 0, 1, 2 o 3, y R^z es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.
6. El método de la reivindicación 5, en el que:
- R^1 y R^2 forman juntos un alquileno $\text{C}_2\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^y ;
- R^y en cada caso está seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno y $-(\text{CH}_2)_k\text{CO}_2R^z$, en la que k es 0, 1, 2 o 3, y R^z es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;
- 35 R^3 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ y arilalquilo;
- R^4 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, arilalquilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, cicloalquilalquilo y $-(\text{CH}_2)_j\text{CO}_2R^z$, en la que j es 1, 2 o 3, y R^z es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; y
- R^5 es metilo.
7. El método de la reivindicación 5 o 6, en el que R^1 y R^2 forman juntos $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^y , caracterizado por la ecuación (B):
- 40



en la que:

n es 0, 1 o 2;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ o arilalquilo;

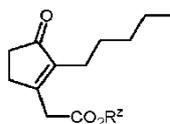
5 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o -(CH₂)_jCO₂R^z, en la que j es 1, 2 o 3, y R^z es alquilo C₁-C₄;

R⁵ es metilo; y

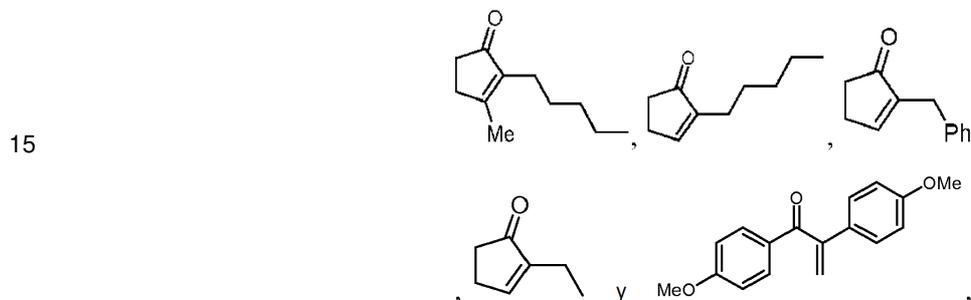
R^y en cada caso está independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno y -(CH₂)_kCO₂R^z, en la que k es 0, 1 o 2, y R^z es alquilo C₁-C₄.

8. El método de la reivindicación 7, en el que n es 0; R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o bencilo; y R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o -CH₂CO₂R^z, en la que R^z es metilo o etilo.

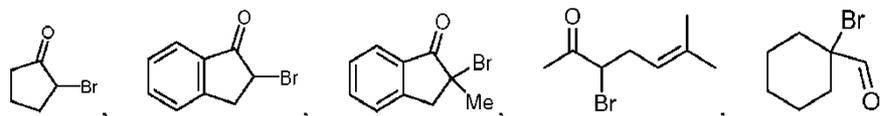
9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la cetona α,β-insaturada está seleccionada del grupo que consiste en:



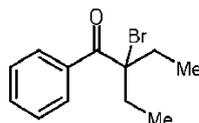
(R^z = metilo o etilo),



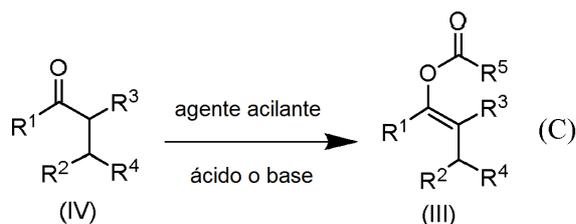
preferentemente deshidrohediona; y la α-bromo-cetona o aldehído está seleccionado del grupo que consiste en:



y



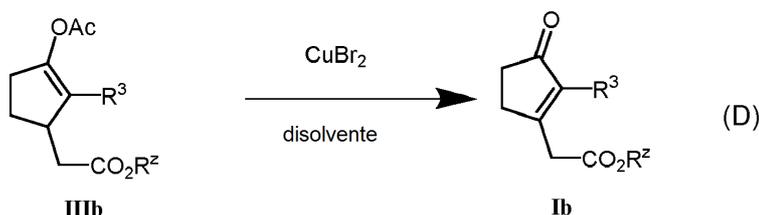
10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, que comprende además preparar el producto intermedio de enól acilado haciendo reaccionar una cetona o aldehído correspondiente con un agente acilante en presencia de un ácido o base, caracterizado por la ecuación (C):



en la que cada uno de R¹-R⁵ se define en la reivindicación 5.

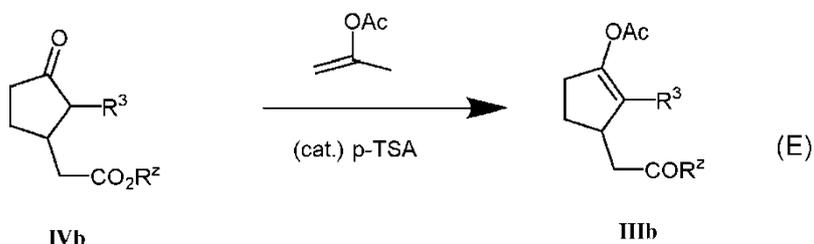
11. El método de la reivindicación 10, en el que el agente acilante es anhídrido acético, cloruro de acetilo o acetato de isopropenilo; en el que el ácido es un ácido orgánico o un ácido mineral, preferentemente una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico; y en el que la base es una base orgánica o inorgánica.

12. Un método de preparación de un compuesto de fórmula Ib, caracterizado por la ecuación (D):



10 comprendiendo el método hacer reaccionar un producto intermedio de acetato de enol de fórmula IIIb con al menos 1,5 equivalentes de CuBr₂ en un disolvente seleccionado de acetonitrilo y alcoholes de alquilo C₁-C₆, o una combinación de los mismos, a una temperatura elevada hasta que se consuma sustancialmente el compuesto de fórmula IIIb; y aislar el compuesto Ib de la mezcla de reacción, en la que R³ es alquilo C₁-C₈, preferentemente alquilo C₂-C₆ o 1-pentilo; y R^z es alquilo C₁-C₄, preferentemente metilo o etilo.

15 13. El método de la reivindicación 12, que comprende además preparar el producto intermedio de acetato de enol IIIb haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IVb con acetato de isopropenilo en presencia de ácido p-toluenosulfónico (p-TSA), caracterizado por la ecuación (E):



en la que R³ es alquilo C₁-C₈ y R^z es alquilo C₁-C₄.

14. El método de la reivindicación 13, en el que la cantidad de pTSA es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 equivalentes, preferentemente aproximadamente 0,2 equivalentes, con respecto al compuesto de IVb.

20 15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que la cantidad de CuBr₂ es aproximadamente 2 equivalentes; en el que el disolvente es acetonitrilo, metanol, o una combinación de los mismos; y en el que la temperatura elevada es temperatura de reflujo.