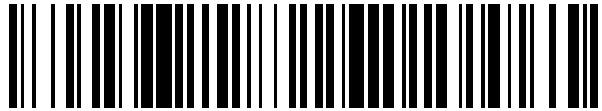


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 019**

51 Int. Cl.:

C07C 67/297 (2006.01)

C07C 69/157 (2006.01)

C07C 29/09 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

C11B 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.01.2016 PCT/EP2016/050080**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2016 WO16113151**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2016 E 16700101 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 3245185**

54 Título: **Compuestos intermedios para la producción de ingredientes perfumantes**

30 Prioridad:

12.01.2015 EP 15150815

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

13.12.2019

73 Titular/es:

**FIRMENICH SA (100.0%)
1, route des Jeunes, P.O. Box 239
1211 Geneva 8, CH**

72 Inventor/es:

**HALDIMANN SANCHEZ, MURIELLE y
DUPAU, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 735 019 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 intermedios para la producción de ingredientes perfumantes

Campo técnico

5 La presente invención se relaciona con el campo de la perfumería. Más particularmente, se relaciona con nuevos productos intermedios químicos valiosos para la producción de ingredientes perfumantes. Además, la presente invención también comprende un procedimiento para la producción de dichos productos intermedios.

Técnica anterior

10 El documento EP 1022265 describe una nueva clase de ingredientes perfumantes, entre los que el (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol es el más conocido industrialmente (Lilyflore®, origen: Firmenich SA). Al ser productos de interés industrial, siempre existe la necesidad de nuevos procedimientos que muestren un rendimiento o productividad mejorados.

15 Los compuestos (II), que son un objeto de la presente invención, nunca se han indicado o sugerido en el contexto de la preparación de compuestos de acuerdo con el documento EP 1022265. Solo unos pocos de dichos compuestos (II) que se conocen se han indicado en la técnica anterior y son el acetato de (2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, el formiato de (2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo y el benzoato de (2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, indicados en Tet. Let. 2006, 7715, en el contexto del acoplamiento catalizado por samario, así como el acetato de (6-metil-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, en el contexto de las resoluciones cinéticas enzimáticas (véase Org. Biomol. Chem, 2012, 10, 536 material complementario).

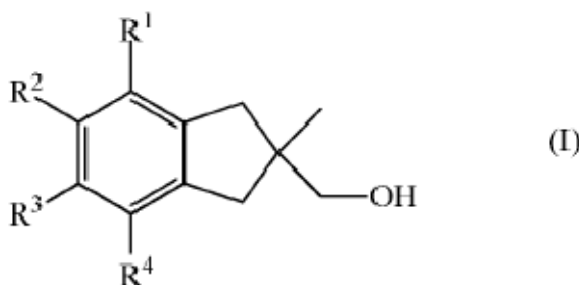
20 Solo dos compuestos (III) se han indicado en la técnica anterior (acetato de (2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo y acetato de (5-etil-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo en Helv. Chim. Acta. 2005, 3118) como precursor de algunos derivados del documento EP 1022265. Sin embargo, el procedimiento indicado es muy largo (al menos 4 etapas de un derivado de indano) y con una baja productividad y requiere un producto intermedio clave muy diferente (acetato de (5-acetil-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo). Esta técnica anterior, aunque indica algunos derivados de Fórmula (III), no puede considerarse como una sugerencia de la presente invención.

25 El objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva solución a la necesidad mencionada anteriormente.

Descripción de la invención

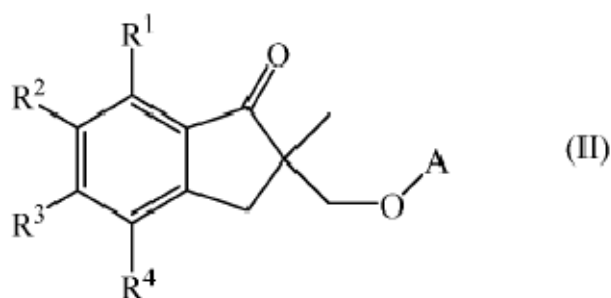
30 Actualmente, se ha hallado de manera sorprendente que los ingredientes perfumantes indicados en el documento EP 1022265 se pueden obtener a partir de una nueva clase de precursor (o producto intermedio químico), como se define en el presente documento, a continuación, en la Fórmula (I), y que dichos nuevos productos intermedios permiten la obtención de los ingredientes perfumantes correspondientes indicados en el documento EP 1022265, con un rendimiento y/o una productividad globales superiores, en comparación con los procedimientos conocidos de la técnica anterior.

Con el fin de superar los problemas mencionados anteriormente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula



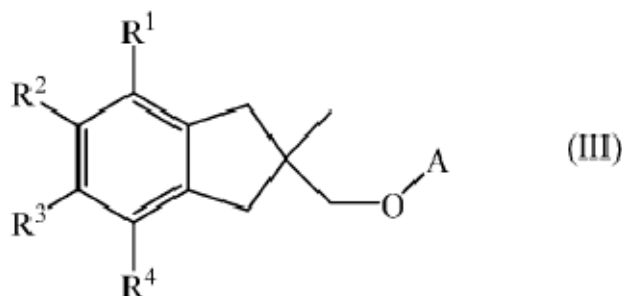
35 en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos y en el que cada R¹, R², R³ y R⁴, independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃; caracterizado porque dicho procedimiento comprende las etapas de:

a) reducir un compuesto precursor de Fórmula



en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos y en el que cada R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se define como en la Fórmula (I); y

- 5 A representa un trialquilsililo C_{3-10} o un grupo RCO, en el que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-8} o un fenilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos seleccionados entre un grupo alquilo C_{1-3} , alcoxi o amina;
en un indano de Fórmula



- 10 en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos y en el que cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y A se define como en la Fórmula (II);
b) hidrolizar el indano de Fórmula (III) en el compuesto de Fórmula (I).

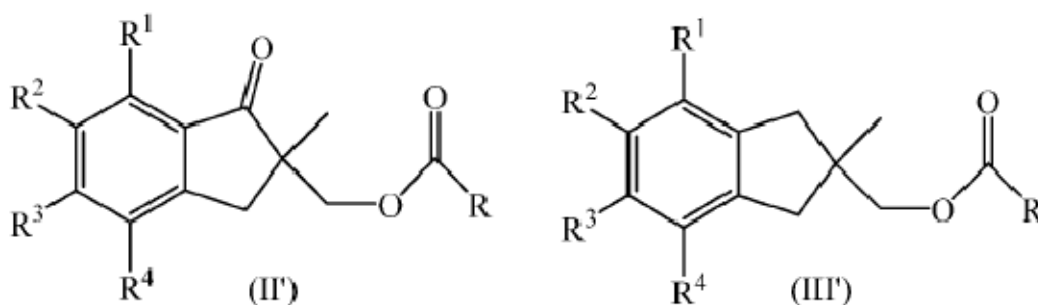
- 15 En aras de la claridad, por la expresión "hidrolizar" se entiende cualquier reacción conocida por una persona experta en la materia para convertir el éster o éter de sililo (III) en el alcohol correspondiente (I), independientemente del reactivo exacto usado, por ejemplo, si se usa agua, una base, un ácido o un alcohol o cualquier otra reacción aplicable. Este tipo de conversión es muy bien conocida por una persona experta en la materia y está bien documentada en cualquier manual de química orgánica.

- 20 En aras de la claridad, las etapas a) y b) no necesitan realizarse por separado, sino que también se pueden realizar "en un solo recipiente", es decir, una después de la otra, pero en el medio de reacción sin purificación previa de indano (III). De acuerdo con cualquier realización de la invención, dichas etapas a) y b) se realizan por separado, es decir, la etapa b) se realiza después de la purificación del compuesto (III).

De acuerdo con cualquier realización de la invención, al menos uno de dichos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es un grupo alquilo C_{1-3} .

De acuerdo con cualquier realización de la invención, dos o tres de dichos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno.

- 25 De acuerdo con una realización particular, A representa un grupo acilo y los compuestos de Fórmula (II) o (III) son de Fórmulas



en los que cada R¹, R², R³, R⁴ y R son como se han definido anteriormente.

De acuerdo con cualquier realización de la invención, dicho grupo R representa un grupo alquilo C₁₋₄ o un fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre un grupo alquilo C₁₋₃, alcoxi. Como alternativa, dicho grupo R representa un grupo alquilo C₁₋₄.

5 De acuerdo con cualquier realización de la invención, dichos compuestos (I), (II) y (III) son compuestos en los que i) R¹, R² y R⁴ son, cada uno, un átomo de hidrógeno y R³ es un grupo metilo, ii) R¹, R² y R³ son, cada uno, un átomo de hidrógeno y R⁴ es un grupo metilo, iii) R¹ y R⁴ son, cada uno, un átomo de hidrógeno y R² y R³ son, cada uno, un grupo metilo, iv) R¹ y R³ son, cada uno, un átomo de hidrógeno y R² y R⁴ son, cada uno, un grupo metilo y/o v) R¹ y R² son, cada uno, un átomo de un hidrógeno y R³ y R⁴ son, cada uno, un grupo metilo.

10 De acuerdo con cualquier realización de la invención, la etapa a) se puede llevar a cabo ventajosamente en presencia de un disolvente, especialmente en el caso en que los compuestos (I), (II) y/o (III) no son en sí un líquido que se podría usar como diluyente del medio. También es bien entendido por la persona experta en la materia que dicho disolvente es un líquido con un punto de fusión por debajo de la temperatura de reacción. En la presente invención, la naturaleza exacta del disolvente no es un elemento crítico; sin embargo, como sabe una persona experta en la materia, la elección del disolvente puede estar influenciada por consideraciones prácticas, tales como la solubilidad selectiva de solo uno de los productos del procedimiento de la invención.

Los disolventes particularmente apreciados son los ácidos carboxílicos C₁₋₉ o correspondientes anhídridos y mezclas de los mismos que son líquidos a 20 °C, tal como un ácido carboxílico C₁₋₄ o, en particular, el ácido acético.

20 De acuerdo con cualquier realización de la invención, la etapa a) se puede llevar a cabo en un amplio intervalo de temperatura. De acuerdo con una realización particular de la invención, la temperatura está comprendida entre 15 °C y 200 °C, más preferentemente entre 40 °C y 160 °C. Por supuesto, una persona experta en la materia también es capaz de seleccionar la temperatura preferida en función del punto de fusión y de ebullición, así como de las propiedades específicas del disolvente, así como el tiempo deseado de reacción o de conversión.

25 De acuerdo con cualquier realización de la invención, la reducción de la etapa a) se puede llevar a cabo mediante cualquier medio conocido por una persona experta en la materia para una reducción bencílica de un grupo cetona en el correspondiente grupo CH₂. Como ejemplos no limitantes, se pueden citar una hidrogenación catalítica (es decir, usando H₂ como agente reductor) del sustrato de Fórmula (II) en presencia de un catalizador, tal como un Pd soportado, por ejemplo, soportado sobre carbón vegetal, alúmina o sílice.

30 De acuerdo con cualquier realización de la invención, dicho Pd soportado puede tener una carga (es decir, la relación p/p de Pd/soporte) comprendida entre el 20 % y el 1 % o incluso entre el 10 % y el 3 %.

De acuerdo con cualquier realización de la invención, el material que soporta el Pd puede ser carbón vegetal y puede tener diversas formas, tales como una cáscara de huevo, una distribución de Pd mezclada o uniforme sobre el carbón vegetal. De acuerdo con cualquier realización de la invención, dicho Pd soportado sobre carbón vegetal tiene una distribución de tipo cáscara de huevo.

35 El catalizador se puede añadir al medio de reacción en un gran intervalo de concentraciones. Como ejemplos no limitantes, se pueden citar como valores de concentración de complejos aquellos que varían del 0,001 al 10 % en moles con respecto a la cantidad de sustrato (II). Preferentemente, la concentración de catalizador estará comprendida entre el 0,05-1 % en moles. Hay que decir que la concentración óptima del catalizador dependerá, como sabe la persona experta en la materia, de la naturaleza de este último, de la naturaleza y la calidad del sustrato, de la naturaleza del disolvente usado en su caso, de la temperatura de reacción y de la presión de H₂ usada durante el procedimiento, así como el tiempo de reacción deseado.

40 En el procedimiento de hidrogenación de la invención, la reacción se puede llevar a cabo a una presión de H₂ comprendida entre 0,1 y 10 MPa (1 y 100 bares) o incluso más, si se desea. Una vez más, una persona experta en la materia es muy capaz de ajustar la presión en función de la carga de catalizador y de la dilución del sustrato en el disolvente. Como ejemplos, se pueden citar presiones típicas de 1 a 5 MPa (10 a 50 bares).

La etapa b) por sí misma, como se ha indicado, es también un objeto de la presente invención.

Como se ha mencionado anteriormente, la etapa b) se puede llevar a cabo en el mismo medio de reacción de la etapa a), al final de la reducción, o en un medio de reacción separado, después de la purificación del compuesto (III).

50 De acuerdo con cualquier realización de la invención, si la hidrólisis se lleva a cabo como una etapa separada, entonces se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente. También es bien entendido por la persona experta en la materia que dicho disolvente es un líquido con un punto de fusión por debajo de la temperatura de reacción. En la presente invención, la naturaleza exacta del disolvente no es un elemento crítico; sin embargo, como sabe una persona experta en la materia, la elección del disolvente puede estar influenciada por consideraciones prácticas, tales como la solubilidad selectiva de solo uno de los productos del procedimiento de la invención. Los disolventes particularmente apreciados son agua, alcoholes C₁₋₃, tales como metanol, etanol, iso-propanol, o mezcla de los

55

mismos.

De acuerdo con cualquier realización de la invención, la etapa b) se puede llevar a cabo en un amplio intervalo de temperatura. De acuerdo con una realización particular de la invención, la temperatura está comprendida entre 20 °C y 180 °C, más preferentemente entre 40 °C y 140 °C. Por supuesto, una persona experta en la materia también es capaz de seleccionar la temperatura preferida en función del punto de fusión y de ebullición, así como de las propiedades específicas del disolvente, así como el tiempo deseado de reacción o de conversión.

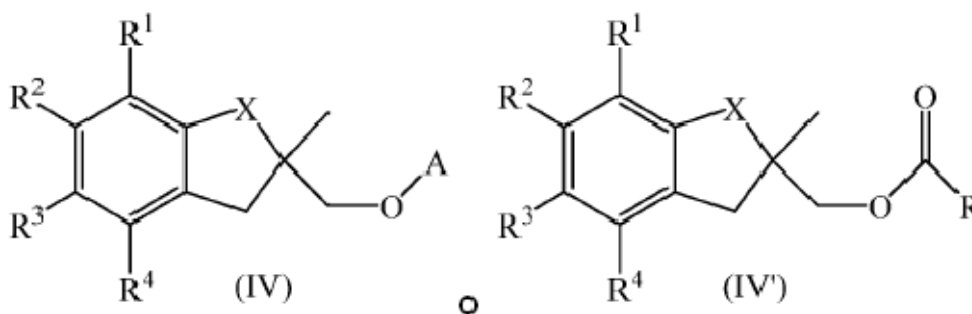
De acuerdo con cualquier realización de la invención, la hidrólisis de la etapa b) se puede realizar mediante cualquier medio conocido por una persona experta en la materia para una hidrólisis de un éster o de un éter de sililo. En particular, cuando A es un acilo, como ejemplos no limitantes del reactivo para realizar tal hidrólisis, se pueden citar agua, un alcohol, tal como un alcohol C₁₋₃, o una base, tal como un hidróxido alcalino.

El reactivo de hidrólisis se puede añadir al medio de reacción en un gran intervalo de concentraciones. Como ejemplos no limitantes, se pueden citar como valores de concentración de hidrólisis aquellos que varían desde 0,8 a 1,2 equivalentes molares con respecto a la cantidad de sustrato (III). Preferentemente, la concentración de catalizador estará comprendida entre 0,9 a 1,1 equivalentes molares. Hay que decir que la concentración óptima de la hidrólisis dependerá, como sabe la persona experta en la materia, de la naturaleza de este último, de la naturaleza y la calidad del sustrato, de la naturaleza del disolvente usado en su caso, de la temperatura de reacción y de la presión de H₂ usada durante el procedimiento, así como el tiempo de reacción deseado.

Las maneras típicas para ejecutar el procedimiento de la invención se indican en el presente documento, a continuación, en los ejemplos.

Los precursores (II) y/o (III) son, en general, compuestos novedosos y presentan una serie de ventajas, como se ha explicado anteriormente y se muestra en los Ejemplos.

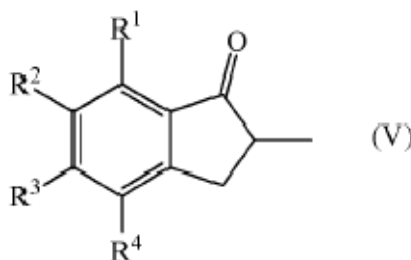
Por lo tanto, otro objeto de la presente invención se relaciona con los compuestos de Fórmula



en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos y en los que X representa un grupo CH₂ o C=O; y cada R¹, R², R³, R⁴, A y R son como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores para los compuestos (I), (II), (II'), (III') y (III), siempre que el acetato de (2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, formiato de (2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, benzoato de (2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, acetato de (2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, acetato de (5-metil-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo y acetato de (5-etil-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo sean excluidos.

De acuerdo con una realización particular del compuesto (IV), dicho compuesto es un compuesto de Fórmula (II).

Dicho compuesto (IV), cuando X es un grupo carbonilo, se puede obtener haciendo reaccionar la indanona de metilo (V) deseada



en el que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores con formaldehído y un anhídrido de ácido carboxílico adecuado de Fórmula RCOOOCR.

En general, esta reacción es conocida por una persona experta en la materia (reacciones aldólicas y de esterificación) y una realización particular se ejemplifica en los Ejemplos.

5 El procedimiento para la preparación del compuesto (II) se puede llevar a cabo en un amplio intervalo de temperatura. De acuerdo con una realización particular de la invención, la temperatura está comprendida entre 10 °C y 100 °C, más preferentemente entre 20 °C y 70 °C. Por supuesto, una persona experta en la materia también es capaz de seleccionar la temperatura preferida en función del punto de fusión y de ebullición, así como de las propiedades específicas del disolvente, y del tiempo deseado de reacción o conversión.

Las maneras típicas para ejecutar el procedimiento de la invención se indican en el presente documento, a continuación, en los ejemplos.

10 Ejemplos

La invención se describirá, a continuación, con más detalle por medio de los siguientes ejemplos, en los que las temperaturas se indican en grados centígrados y las abreviaturas tienen el significado habitual en la técnica.

15 Todos los reactivos y disolventes se usaron como se adquirieron en la calidad técnica sin purificación adicional. Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker AM-400 (¹H a 500,1 MHz, ¹³C a 125,7 MHz) y, normalmente, se midieron a 300 K, en CDCl₃, a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos se enumeran en ppm y la constante de acoplamiento en Hz. Los espectros IR se registraron en un espectrómetro Perkin Elmer FT-IR y las frecuencias se dan en cm⁻¹.

Ejemplo 1

Preparación de (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol

20 A) De acuerdo con la invención

Preparación de acetato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo

25 Se cargaron 2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, metanol (1 eq.) y K₂CO₃ (0,85 % en moles) en conjunto en un matraz de fondo redondo de tres bocas y se calentaron a 60 °C. El formaldehído (1,03 eq. molares, 55 % en peso de la solución en la mezcla de agua/metanol) se introdujo después en 1 hora. Se añadió, 30 minutos después de completar la adición (la conversión de la reacción completa se comprobó mediante análisis de CG), ácido acético (1,7 % en moles) para inactivar el carbonato de potasio y el metanol se retiró completamente a presión reducida. La 2-(hidroximetil)-2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona cruda obtenida se calentó después a 100 °C y se introdujo anhídrido acético (1,4 eq. molares) en 2 horas. La mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 4 horas adicionales. El acetato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, el ácido acético formado durante la reacción y el anhídrido acético en exceso se destilaron por vaporización instantánea en conjunto

30 Después de la retirada completa de los materiales ligeros, se determinó que el acetato de 2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo se obtenía con más del 99 % en moles de rendimiento en forma de sólido.
 RMN ¹H: 1,22 (s, 3H, CH₃), 1,92 (s, 3H, CH₃), 2,45 (s, 3H, CH₃), 2,87 (d, J = 17,0, 1H, CH₂), 3,22 (d, J = 17,0, 1H, CH₂), 4,20 (dd, J = 17,2 y 10,8, 2H, CH₂), 7,20 (d, J = 8,0, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0, 1H).
 35 RMN ¹³C: 20,69 (CH₃), 21,17 (CH₃), 22,12 (CH₃), 37,87 (CH₂), 48,96 (C), 68,31 (CH₂), 124,22 (CH), 126,95 (CH), 128,86 (CH), 133,30 (C), 146,40 (C), 152,95 (C), 170,83 (CO éster), 207,40 (CO cetona).

Preparación de acetato de (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo

40 Se cargaron acetato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo destilado por vaporización instantánea (que contiene aproximadamente 1 eq. molar de ácido acético y 0,4 eq. molares de anhídrido acético), acético ácido (1 eq. molar) y Pd/C (0,15 % en moles de Pd con respecto al acetato de cetona de partida, tipo cáscara de huevo, Escat® 167) en conjunto en una autoclave. Después de purgar con nitrógeno (3 veces, 0,5 MPa (5 bares)) e hidrógeno (3 veces, 0,5 MPa (5 bares)), la autoclave se presurizó a 3 MPa (30 bares) de hidrógeno y se calentó progresivamente a 140 °C, mientras se mantenía constante durante toda la reacción la presión de hidrógeno. Después de un total de 6 horas, la autoclave se enfrió hasta temperatura ambiente, se despresurizó y se purgó con nitrógeno. El catalizador heterogéneo se retiró por filtración, después, y la fase orgánica restante se concentró al vacío para la retirada de los materiales ligeros.

45 Después de la destilación por vaporización instantánea, se determinó que el acetato de 2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo se obtenía en el 98 % en moles de rendimiento en forma de aceite.
 RMN ¹H: 1,16 (s, 3H, CH₃), 2,05 (s, 3H, CH₃), 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,63 (d, J = 15,6, 2H, CH₂), 2,87 (d, J = 5,8, 1H, CH₂), 2,90 (d, J = 5,8, 1H, CH₂), 3,99 (s, 2H, CH₂), 6,94 (d, J = 7,8, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,04 (d, J = 7,8, 1H).
 50 RMN ¹³C: 20,89 (CH₃), 21,23 (CH₃), 24,31 (CH₃), 42,69 (CH₂), 42,99 (CH₂), 43,31 (C), 71,30 (CH₂), 124,52 (CH), 125,51 (CH), 127,13 (CH), 135,91 (C), 138,98 (C), 142,20 (C), 171,26 (CO éster).

Preparación de (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol

5 Se cargaron acetato de (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo concentrado crudo, etanol (1 eq. en peso) y agua (0,5 eq. en peso) en conjunto en un matraz de fondo redondo de tres bocas y la mezcla se calentó a 60 °C. Se introdujo KOH (1,05 eq., solución acuosa al 45 %) en 2 horas. Después de completar la adición, el etanol se retiró al vacío ligero. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron heptanos (1,5 eq. en peso) y se desechó la fase acuosa inferior. La fase orgánica superior se lavó dos veces con agua y la concentración de heptano permitió la retirada azeotrópica de agua. El producto en bruto se destiló después por vaporización instantánea para proporcionar el (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol deseado en el 98 % de rendimiento (es decir, un rendimiento cuantitativo de la reacción de saponificación).

B) De acuerdo con la técnica anterior (EP 1022265)

10 *Preparación de 2-(hidroximetil)-2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona y su hidrogenación directa en (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) metanol*

15 Se cargaron 2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, metanol (1 eq. en peso) y K₂CO₃ (0,85 % en moles) en conjunto en un matraz de fondo redondo de tres bocas y se calentaron a 60 °C. El formaldehído (1,03 eq. molares, solución al 55 % en peso en la mezcla de agua/metanol) se introdujo después en 1 hora. Se añadió, 30 minutos después de completar la adición (se comprobó la conversión de la reacción completa mediante análisis de CG), ácido acético (1,7 % en moles) para inactivar el carbonato de potasio y el metanol se retiró completamente a presión reducida. La 2-(hidroximetil)-2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona cruda obtenida se destiló por vaporización instantánea al alto vacío.

20 RMN ¹H: 1,20 (s, 3H, CH₃), 2,42 (s, 3H, CH₃), 2,75 (t ancho, J = 5,5, 1H, OH), 2,82 (d, J = 17,2, 1H, CH₂), 3,21 (d, J = 5,8, 1H, CH₂), 3,59 (dd, J = 10,8 y 4,1, 1H, CH₂), 3,80 (dd, J = 10,8 y 6,2, 1H, CH₂), 7,14 (d, J = 8,2, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,2, 1H).

RMN ¹³C: 20,70 (CH₃), 22,10 (CH₃), 37,79 (CH₂), 51,04 (C), 67,81 (CH₂), 124,02 (CH), 126,99 (CH), 128,74 (CH), 133,52 (C), 146,23 (C), 153,88 (C), 210,67 (CO cetona).

25 La hidrogenación de 2-(hidroximetil)-2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, en las condiciones indicadas anteriormente, proporcionó (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol con una conversión incompleta incluso después de 24 horas y un rendimiento de aproximadamente el 65 % basado en la pureza de CG del producto después de la retirada de los materiales ligeros y la destilación por vaporización instantánea para retirar los subproductos pesados.

30 Como conclusión, el inicio a partir de 2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona y el paso por el derivado de acetato permitió obtener (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol con un rendimiento molar global del 97-98 %, en comparación con aproximadamente el 64 % de la ruta directa.

Ejemplo 2

Influencia de la naturaleza del ácido carboxílico como disolvente en la reacción de hidrogenación/hidrogenólisis de acetato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo

35 Se cargaron acetato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo destilado puro, ácido carboxílico (2 eq. molares), anhídrido acético (0,4 eq. molares) y Pd/C (0,15 % en moles de Pd) en conjunto en una autoclave. Después de purgar con nitrógeno (3 veces, 0,5 MPa (5 bares)) e hidrógeno (3 veces, 0,5 MPa (5 bares)), la autoclave se presurizó a 3 MPa (30 bares) de hidrógeno y se calentó progresivamente a 140 °C mientras se mantenía constante durante toda la reacción la presión de hidrógeno. Después de completar la conversión (comprobado mediante análisis de CG) o 24 horas, en caso de conversión parcial, la autoclave se enfrió hasta temperatura ambiente, se despresurizó y se purgó con nitrógeno. El catalizador heterogéneo se retiró por filtración y la fase orgánica restante se concentró al vacío para la retirada de los materiales ligeros. El producto deseado se obtuvo generalmente como una mezcla de alcohol libre (menor), acetato y éster derivado de ácido carboxílico usado como disolvente. Los rendimientos de reacción se determinaron después de destilación de balón a balón con el fin de determinar la cantidad de residuos formados finalmente durante de reacción y la reacción de saponificación cuantitativa para proporcionar (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol como único producto.

Disolvente (RCO ₂ H)	Tiempo para completar (h)	Selectividad (% de CG)	Relación de alcohol/acetato/éster en % de CG ^{a)}	Rendimiento ^{b)} (% en moles)
CH ₃ CO ₂ H	6 h	99 %	1/99	98 %
C ₂ H ₅ CO ₂ H	8 h	98 %	3/59/38	96 %
C ₃ H ₇ CO ₂ H	10 h	97 %	4/52/44	94 %
(CH ₃) ₂ CHCO ₂ H	10 h	97 %	5/80/15	95 %

a) La relación de alcohol/acetato/éster depende de la duración de la reacción

b) Rendimiento final en (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol

Ejemplo 3

Influencia de la naturaleza del resto éster en la reacción de hidrogenación/hidrogenólisis de carboxilato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo3.1) Síntesis de carboxilatos de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo

5 Procedimiento general: se cargaron 2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, metanol (1 eq. en peso) y K_2CO_3 (0,85 % en moles) en conjunto en un matraz de fondo redondo de tres bocas y se calentaron a 60 °C. El formaldehído (1,03 eq. molares, solución al 55 % en peso en la mezcla de agua/metanol) se introdujo, después, en 1 h con el fin de controlar fácilmente la exotermia de reacción. Se añadió, 30 minutos después de completar la adición (la conversión de la reacción completa se comprobó mediante análisis de CG), ácido carboxílico RCO_2H (1,7 % en moles) para inactivar el carbonato de potasio y el metanol se retiró completamente a presión reducida. La 2-(hidroximetil)-2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona cruda obtenida, después, se calentó a 100 °C y se introdujo anhídrido carboxílico $(RCO)_2O$ (1,4 eq. molares) en 2 h. La mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante unas 4 horas adicionales (la conversión de la reacción completa se comprobó mediante análisis de CG). Después de la retirada de los materiales ligeros (el anhídrido carboxílico en exceso y el ácido carboxílico formado correspondiente), el carboxilato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo se purificó por destilación al vacío.

15 El acetato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo se obtuvo de este modo como un sólido de color blanco con más del 99 % en moles de rendimiento y se caracterizó por análisis de RMN.

RMN 1H : 1,22 (s, 3H, CH_3), 1,92 (s, 3H, CH_3), 2,45 (s, 3H, CH_3), 2,87 (d, $J = 17,0$, 1H, CH_2), 3,22 (d, $J = 17,0$, 1H, CH_2), 4,19 (d, $J = 10,8$, 1H, CH_2), 4,22 (d, $J = 10,8$, 1H, CH_2), 7,20 (d, $J = 8,0$, 1H, CH), 7,26 (s, 1H, CH), 7,66 (d, $J = 8,0$, 1H, CH).

20 RMN ^{13}C : 20,69 (CH_3), 21,17 (CH_3), 22,12 (CH_3), 37,87 (CH_2), 48,96 (C), 68,31 (CH_2), 124,22 (CH), 126,95 (CH), 128,86 (CH), 133,30 (C), 146,40 (C), 152,95 (C), 170,83 (CO éster), 207,40 (CO cetona).

El propionato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo se obtuvo de este modo como un líquido viscoso incoloro con el 80 % en moles de rendimiento en el 97,5 % de pureza de CG y se caracterizó por análisis de RMN.

25 RMN 1H : 0,98 (t, $J = 7,6$, 3H, CH_3), 1,22 (s, 3H, CH_3), 2,18 (q, $J = 7,6$, 2H, CH_2), 2,45 (s, 3H, CH_3), 2,87 (d, $J = 17,2$, 1H, CH_2), 3,21 (d, $J = 17,2$, 1H, CH_2), 4,20 (d, $J = 10,8$, 1H, CH_2), 4,22 (d, $J = 10,8$, 1H, CH_2), 7,19 (d, $J = 7,8$, 1H, CH), 7,26 (s, 1H, CH), 7,65 (d, $J = 7,8$, 1H, CH).

RMN ^{13}C : 8,93 (CH_3), 21,06 (CH_3), 22,11 (CH_3), 27,37 (CH_2), 37,97 (CH_2), 49,05 (C), 68,24 (CH_2), 124,17 (CH), 126,90 (CH), 128,84 (CH), 133,40 (C), 146,37 (C), 152,99 (C), 174,15 (CO éster), 207,47 (CO cetona).

30 El butirato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo se obtiene de este modo como un líquido viscoso incoloro con el 85 % en moles de rendimiento en el 97,7 % de pureza de CG y se caracterizó por análisis de RMN.

RMN 1H : 0,83 (t, $J = 7,4$, 3H, CH_3), 1,22 (s, 3H, CH_3), 1,48 (sext, $J = 7,4$, 2H, CH_2), 2,14 (t, $J = 7,4$, 2H, CH_2), 2,45 (s, 3H, CH_3), 2,87 (d, $J = 17,1$, 1H, CH_2), 3,21 (d, $J = 17,1$, 1H, CH_2), 4,19 (d, $J = 10,8$, 1H, CH_2), 4,22 (d, $J = 10,8$, 1H, CH_2), 7,19 (d, $J = 8,0$, 1H, CH), 7,26 (s, 1H, CH), 7,65 (d, $J = 8,0$, 1H, CH).

35 RMN ^{13}C : 15,53 (CH_3), 18,24 (CH_2), 21,06 (CH_3), 22,11 (CH_3), 35,95 (CH_2), 37,98 (CH_2), 49,03 (C), 68,19 (CH_2), 124,17 (CH), 126,90 (CH), 128,83 (CH), 133,41 (C), 146,35 (C), 152,99 (C), 173,35 (CO éster), 207,47 (CO cetona).

El isobutirato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo se obtiene de este modo como un líquido viscoso incoloro con el 95 % en moles de rendimiento en el 96,8 % de pureza de CG y se caracterizó por análisis de RMN.

40 RMN 1H : 0,97 (d, $J = 6,8$, 3H, CH_3), 0,99 (d, $J = 6,8$, 3H, CH_3), 1,23 (s, 3H, CH_3), 2,38 (hept, $J = 6,8$, 1H, CH), 2,44 (s, 3H, CH_3), 2,87 (d, $J = 17,0$, 1H, CH_2), 3,20 (d, $J = 17,0$, 1H, CH_2), 4,20 (s, 2H, CH_2), 7,19 (d, $J = 8,0$, 1H, CH), 7,25 (s, 1H, CH), 7,66 (d, $J = 8,0$, 1H, CH).

RMN ^{13}C : 18,68 (CH_3), 18,77 (CH_3), 20,91 (CH_3), 22,11 (CH_3), 33,85 (CH), 38,00 (CH_2), 49,13 (C), 68,26 (CH_2), 124,12 (CH), 126,82 (CH), 128,82 (CH), 133,49 (C), 146,35 (C), 153,03 (C), 176,67 (CO éster), 207,50 (CO cetona).

El pivalato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo se obtiene de este modo como un líquido viscoso incoloro con el 79 % en moles de rendimiento en el 96,6 % de pureza de CG y se caracterizó por análisis de RMN.

45 RMN 1H : 0,98 (s, 9H, 3 CH_3), 1,23 (s, 3H, CH_3), 2,44 (s, 3H, CH_3), 2,89 (d, $J = 17,0$, 1H, CH_2), 3,19 (d, $J = 17,0$, 1H, CH_2), 4,18 (s, 2H, CH_2), 7,19 (d, $J = 8,0$, 1H, CH), 7,25 (s, 1H, CH), 7,65 (d, $J = 8,0$, 1H, CH).

RMN ^{13}C : 20,68 (CH_3), 22,10 (CH_3), 26,89 (3 CH_3), 38,12 (CH_2), 38,70 (C), 49,13 (C), 68,58 (CH_2), 124,03 (CH), 126,74 (CH), 128,80 (CH), 133,60 (C), 146,31 (C), 153,06 (C), 177,98 (CO éster), 207,52 (CO cetona).

El hexanoato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo se obtiene de este modo como un líquido viscoso incoloro con el 95 % en moles de rendimiento en el 98,2 % de pureza de CG y se caracterizó por análisis de RMN.

50 RMN 1H : 0,83 (t, $J = 7,0$, 3H, CH_3), 1,12-1,21 (m, 4H, 2 CH_2), 1,22 (s, 3H, CH_3), 1,43 (quint, $J = 7,6$, 2H, CH_2), 2,15 (t, $J = 7,6$, 2H, CH_2), 2,45 (s, 3H, CH_3), 2,87 (d, $J = 17,0$, 1H, CH_2), 3,21 (d, $J = 17,0$, 1H, CH_2), 4,21 (s, 2H, CH_2), 7,19 (d, $J = 8,0$, 1H, CH), 7,25 (s, 1H, CH), 7,66 (d, $J = 8,0$, 1H, CH).

55 RMN ^{13}C : 13,82 (CH_3), 21,03 (CH_3), 22,11 (CH_3), 22,23 (CH_2), 24,45 (CH_2), 31,16 (CH_2), 34,08 (CH_2), 37,99 (CH_2), 49,02 (C), 68,23 (CH_2), 124,17 (CH), 126,88 (CH), 128,83 (CH), 133,45 (C), 146,34 (C), 153,01 (C), 173,51 (CO éster), 207,48 (CO cetona).

El benzoato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo se sintetizó de acuerdo con algún procedimiento ligeramente diferente debido al aspecto físico del anhídrido benzoico, del ácido benzoico formado durante la

reacción y del producto deseado. A una solución de 2-(hidroximetil)-2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona cruda obtenida como un producto intermedio de acuerdo con el procedimiento general en tolueno, se añadió, a 100 °C en 2 h, anhídrido benzoico fundido (1,4 eq.). Después, la mezcla de reacción se dejó en agitación a reflujo durante unas 4 horas adicionales (la conversión de la reacción completa se comprobó mediante análisis de CG). Después de enfriar a 50 °C, el pH se llevó hasta 10 mediante la adición lenta de KHCO₃ acuoso al 20 % para la retirada del ácido benzoico. Después de la decantación de la fase acuosa, la mezcla orgánica se lavó con agua y, después, se retiró el tolueno al vacío. El tratamiento con butanol a reflujo, después, permitió inactivar el exceso de anhídrido benzoico. Después de la retirada de butanol, la destilación al vacío proporcionó el benzoato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo deseado como un sólido de color blanco con el 75 % en moles de rendimiento en el 97,6 % de pureza de CG. El benzoato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo se caracterizó por análisis de RMN. RMN ¹H: 1,32 (s, 3H, CH₃), 2,45 (s, 3H, CH₃), 2,95 (d, J = 17,2, 1H, CH₂), 3,30 (d, J = 17,2, 1H, CH₂), 4,43 (s, 2H, CH₂), 7,22 (d, J = 7,8, 1H, CH), 7,26 (s, 1H, CH), 7,28-7,32 (m, 2H, 2 CH), 7,47 (tt, J = 7,5 y 1,3, 1H, CH), 7,69-7,74 (m, 3H, 3 CH). RMN ¹³C: 20,85 (CH₃), 22,12 (CH₃), 38,22 (CH₂), 49,25 (C), 69,15 (CH₂), 124,23 (CH), 126,92 (CH), 128,24 (2 CH), 128,86 (CH), 129,48 (2 CH), 129,77 (C), 132,94 (CH), 133,51 (C), 146,42 (C), 153,03 (C), 166,14 (CO éster), 207,41 (CO cetona).

El formiato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo se sintetizó de acuerdo con algún procedimiento diferente. Después de calentar una mezcla de anhídrido acético/ácido fórmico de 2,83 eq./2,5 eq. a 50 °C durante 1 h, se añadió la 2-(hidroximetil)-2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona cruda obtenida como un producto intermedio de acuerdo con el procedimiento general, a 0 °C en 1 h, y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 25 °C durante 4 h adicionales (la conversión completa se detectó por análisis de CG). Después de la retirada de los materiales ligeros al vacío, se añadió tolueno al producto en bruto y la mezcla orgánica se lavó con agua, KHCO₃ acuoso al 10 % en peso y agua. Después de la retirada de tolueno, la destilación al vacío proporcionó el formiato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo deseado como un líquido incoloro con el 95 % de rendimiento en moles en el 98,2 % de pureza de CG. El formiato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo se caracterizó por análisis de RMN. RMN ¹H: 1,24 (s, 3H, CH₃), 2,45 (s, 3H, CH₃), 2,90 (d, J = 17,2, 1H, CH₂), 3,24 (d, J = 17,2, 1H, CH₂), 4,27 (d, J = 10,8 y 0,6, 1H, CH₂), 4,33 (dd, J = 10,8 y 0,6, 1H, CH₂), 7,21 (d, J = 7,8, 1H, CH), 7,27 (s, 1H, CH), 7,66 (d, J = 7,8, 1H, CH), 7,94 (s, 1H, OCOH). RMN ¹³C: 21,13 (CH₃), 22,12 (CH₃), 37,83 (CH₂), 48,73 (C), 67,77 (CH₂), 124,27 (CH), 126,99 (CH), 128,98 (CH), 133,18 (C), 146,61 (C), 152,85 (C), 160,64 (OCOH éster), 207,07 (CO cetona).

3.2) Reacción de hidrogenación/hidrogenólisis de carboxilato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo

El carboxilato de (2,5-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo destilado puro, ácido acético (2 eq. molares), anhídrido acético (0,4 eq. molares) y Pd/C (0,15 % en moles de Pd) se cargaron en conjunto en una autoclave. Después de purgar con nitrógeno (3 veces, 0,5 MPa (5 bares)) e hidrógeno (3 veces, 0,5 MPa (5 bares)), la autoclave se presurizó a 3 MPa (30 bares) de hidrógeno y se calentó progresivamente a 140 °C mientras se mantenía constante durante toda la reacción la presión de hidrógeno. Después de la conversión completa (comprobado mediante análisis de CG) o 24 horas, en el caso de conversión parcial, la autoclave se enfrió hasta temperatura ambiente, se despresurizó y se purgó con nitrógeno. El catalizador heterogéneo, después, se retiró por filtración y la fase orgánica restante se concentró al vacío para la retirada de los materiales ligeros. El producto deseado se obtuvo generalmente como una mezcla de alcohol libre (menor), acetato y derivado de éster inicial. Los rendimientos de reacción se determinaron después de destilación de balón a balón con el fin de determinar la cantidad de residuos formados finalmente durante de reacción y la reacción de saponificación cuantitativa para proporcionar (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol como un único producto.

Sustrato de éster	Tiempo para completar (h)	Selectividad (% de CG)	Relación de alcohol/acetato/éster en % de CG ^{a)}	Rendimiento ^{b)} (% en moles)
OCOCH ₃	6 h	99 %	1/99	98 %
OCOC ₂ H ₅	6 h	99 %	1/46/54	98 %
OCOC ₃ H ₇	10 h	97 %	1/35/64	96 %
OCOCH(CH ₃) ₂	10 h	98 %	1/29/70	97 %
OCOC(CH ₃) ₃	16 h	96 %	1/4/95	95 %
OCOC ₅ H ₁₁	12 h	96 %	1/32/67	95 %
OCOH	12 h	92 %	1/70/29	90 %
OCOPh	18 h	98 %	1/4/95	97 %

a) La relación de alcohol/acetato/éster depende de la duración de la reacción

b) Rendimiento final en (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol

Formato de (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo:
 RMN ¹H: 1,18 (s, 3H, CH₃), 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,66 (d ancho, J = 15,6, 2H, 2 CH₂), 2,89 (dd, J = 15,6 y 5,4, 2H, 2 CH₂), 4,08 (d, J = 0,8, 2H, CH₂), 6,95 (d, J = 7,6, 1H, CH), 6,99 (s, 1H, CH), 7,05 (d, J = 7,6, 1H, CH), 8,09 (s ancho,

1H, OCOH).

RMN ¹³C: 21,23 (CH₃), 24,28 (CH₃), 42,67 (CH₂), 42,98 (CH₂), 43,19 (C), 70,76 (CH₂), 124,55 (CH), 125,53 (CH), 127,23 (CH), 136,02 (C), 138,75 (C), 141,97 (C), 161,18 (OCOH éster).

Acetato de (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo:

5 RMN ¹H: 1,16 (s, 3H, CH₃), 2,05 (s, 3H, CH₃), 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,63 (d ancho, *J* = 15,6, 2H, 2 CH₂), 2,88 (dd, *J* = 15,8 y 5,8, 2H, 2 CH₂), 3,99 (s, 2H, CH₂), 6,94 (d, *J* = 7,8, 1H, CH), 6,98 (s, 1H, CH), 7,04 (d, *J* = 7,8, 1H, CH).

RMN ¹³C: 20,89 (CH₃), 21,23 (CH₃), 24,31 (CH₃), 42,69 (CH₂), 42,99 (CH₂), 43,31 (C), 71,30 (CH₂), 124,52 (CH), 125,51 (CH), 127,13 (CH), 135,91 (C), 138,98 (C), 142,20 (C), 171,26 (CO éster).

Propionato de (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo:

10 RMN ¹H: 1,33 (t, *J* = 7,6, 3H, CH₃), 1,59 (s, 3H, CH₃), 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,33 (q, *J* = 7,6, 2H, CH₂), 2,63 (d ancho, *J* = 15,8, 2H, CH₂), 2,88 (dd, *J* = 15,8 y 6,0, 2H, CH₂), 4,00 (s, 2H, CH₂), 6,94 (d, *J* = 7,6, 1H, CH), 6,98 (s, 1H, CH), 7,04 (d, *J* = 7,6, 1H, CH).

RMN ¹³C: 9,17 (CH₃), 21,24 (CH₃), 24,34 (CH₃), 27,61 (CH₂), 42,73 (CH₂), 43,03 (CH₂), 43,41 (C), 71,15 (CH₂), 124,51 (CH), 125,51 (CH), 127,11 (CH), 135,90 (C), 139,03 (C), 142,25 (C), 174,58 (CO éster).

15 Butirato de (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo:

RMN ¹H: 0,94 (t, *J* = 7,6, 3H, CH₃), 1,16 (s, 3H, CH₃), 1,64 (sext, *J* = 7,6, 2H, CH₂), 2,29 (t, *J* = 7,6, 2H, CH₂), 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,63 (d ancho, *J* = 15,8, 2H, CH₂), 2,88 (dd, *J* = 15,8 y 6,0, 2H, CH₂), 4,00 (s, 2H, CH₂), 6,94 (d, *J* = 7,6, 1H, CH), 6,98 (s, 1H, CH), 7,04 (d, *J* = 7,6, 1H, CH).

20 RMN ¹³C: 13,70 (CH₃), 18,49 (CH₂), 21,23 (CH₃), 24,35 (CH₃), 36,26 (CH₂), 42,75 (CH₂), 43,05 (CH₂), 43,38 (C), 71,09 (CH₂), 124,51 (CH), 125,51 (CH), 127,11 (CH), 135,89 (C), 139,03 (C), 142,24 (C), 173,79 (CO éster).

Isobutirato de (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo:

RMN ¹H: 1,16 (d, *J* = 7,0, 6H, 2 CH₃), 1,16 (s, 3H, CH₃), 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,55 (hept, *J* = 7,0, 1H, CH), 2,64 (d ancho, *J* = 15,8, 2H, CH₂), 2,88 (dd, *J* = 15,8 y 6,0, 2H, CH₂), 3,99 (s, 2H, CH₂), 6,94 (d, *J* = 7,5, 1H, CH), 6,98 (s, 1H, CH), 7,04 (d, *J* = 7,5, 1H, CH).

25 RMN ¹³C: 19,0 (2 CH₃), 21,23 (CH₃), 24,33 (CH₃), 34,13 (CH), 42,76 (CH₂), 43,06 (CH₂), 43,49 (C), 71,12 (CH₂), 124,51 (CH), 125,50 (CH), 127,11 (CH), 135,89 (C), 139,04 (C), 142,25 (C), 177,12 (CO éster).

Pivalato de (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo:

RMN ¹H: 1,17 (s, 3H, CH₃), 1,19 (s, 9H, 3 CH₃), 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,65 (d ancho, *J* = 15,8, 2H, CH₂), 2,88 (dd, *J* = 15,8 y 4,8, 2H, CH₂), 3,98 (s, 2H, CH₂), 6,94 (d, *J* = 7,6, 1H, CH), 6,98 (s, 1H, CH), 7,04 (d, *J* = 7,6, 1H, CH).

30 RMN ¹³C: 21,23 (CH₃), 24,34 (CH₃), 27,19 (3 CH₃), 38,92 (C), 42,80 (CH₂), 43,09 (CH₂), 43,55 (C), 71,32 (CH₂), 124,48 (CH), 125,48 (CH), 127,09 (CH), 135,86 (C), 139,04 (C), 142,26 (C), 178,48 (CO éster).

Hexanoato de (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo:

RMN ¹H: 0,83 (t, *J* = 7,0, 3H, CH₃), 1,16 (s, 3H, CH₃), 1,25-1,37 (m, 4H, 2 CH₂), 1,61 (quint, *J* = 7,5, 2H, CH₂), 2,29 (t, *J* = 7,5, 2H, CH₂), 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,63 (d ancho, *J* = 15,8, 2H, CH₂), 2,88 (dd, *J* = 15,8 y 5,8, 2H, CH₂), 4,00 (s, 2H, CH₂), 6,94 (d, *J* = 7,6, 1H, CH), 6,98 (s, 1H, CH), 7,04 (d, *J* = 7,6, 1H, CH).

35 RMN ¹³C: 13,92 (CH₃), 21,23 (CH₃), 22,31 (CH₂), 24,36 (CH₃), 24,69 (CH₂), 31,34 (CH₂), 34,33 (CH₂), 42,76 (CH₂), 43,06 (CH₂), 43,38 (C), 71,12 (CH₂), 124,51 (CH), 125,50 (CH), 127,12 (CH), 135,89 (C), 139,03 (C), 142,25 (C), 173,97 (CO éster).

Benzoato de (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo:

40 RMN ¹H: 1,27 (s, 3H, CH₃), 2,31 (s, 3H, CH₃), 2,74 (d ancho, *J* = 15,8, 2H, CH₂), 3,00 (dd, *J* = 15,8 y 3,4, 2H, CH₂), 4,24 (s, 2H, CH₂), 6,96 (d, *J* = 7,6, 1H, CH), 7,00 (s, 1H, CH), 7,06 (d, *J* = 7,6, 1H, CH), 7,37-7,44 (m, 2H, 2 CH), 7,53 (tt, *J* = 7,4 y 1,3, 1H, CH), 7,95-8,00 (m, 2H, 2 CH).

45 RMN ¹³C: 21,24 (CH₃), 24,47 (CH₃), 42,93 (CH₂), 43,22 (CH₂), 43,60 (C), 71,99 (CH₂), 124,51 (CH), 125,50 (CH), 127,13 (CH), 128,32 (2 CH), 129,55 (2 CH), 130,32 (C), 132,86 (CH), 135,93 (C), 139,07 (C), 142,30 (C), 166,60 (CO éster).

Ejemplo 4

Reacción de hidrogenación/hidrogenólisis de 2,5-dimetil-2-(((trialquilsilil)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

4.1) Síntesis de 2,5-dimetil-2-(((trialquilsilil)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

50 Se cargaron 2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, metanol (1 eq. en peso) y K₂CO₃ (0,85 % en moles) en conjunto en un matraz de fondo redondo de tres bocas y se calentaron a 60 °C.

55 El formaldehído (1,03 eq. molares, 55 % en peso de solución en la mezcla de agua/metanol), después, se introdujo en 1 h con el fin de controlar fácilmente la exotermia de reacción. Se añadió, 30 minutos después de completar la adición (la conversión de reacción completa se comprobó mediante análisis de CG), ácido acético (1,7 % en moles) para inactivar el carbonato de potasio y el metanol se retiró completamente a presión reducida. La 2-(hidroximetil)-2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona cruda obtenida, después, se calentó a 100 °C y se introdujo N-(trialquilsilil)-N-metiltrifluoroacetamida (1,4 eq. molares) en 2 h. Se calentó, después, la mezcla de reacción a 140 °C durante unas 4

horas adicionales (la conversión de la reacción completa se comprobó mediante análisis de CG). Después de la retirada de los materiales ligeros (agente de sililación en exceso y N-metiltrifluoroacetamida formada), la 2,5-dimetil-2-(((trialquilsilil)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona se purificó por destilación al vacío.

5 De esta manera, la 2,5-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona se obtuvo como un líquido viscoso incoloro con un rendimiento del 90 % en el 98 % de pureza de CG.

RMN ¹H: 0,01 (s, 9H, 3 CH₃), 1,13 (s, 3H, CH₃), 2,42 (s, 3H, CH₃), 2,74 (d, J = 17,0, 1H, CH₂), 3,34 (d, J = 17,0, 1H, CH₂), 3,50 (d, J = 9,7, 1H, CH₂), 3,76 (d, J = 9,7, 1H, CH₂), 7,14 (d, J = 7,6, 1H, CH), 7,23 (s, 1H, CH), 7,61 (d, J = 7,6, 1H, CH).

10 RMN ¹³C: -0,62 (3 CH₃), 20,55 (CH₃), 22,08 (CH₃), 37,68 (CH₂), 51,57 (C), 67,49 (CH₂), 123,82 (CH), 126,86 (CH), 128,40 (CH), 134,10 (C), 145,80 (C), 154,01 (C), 209,40 (CO cetona).

De esta manera, la 2,5-dimetil-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona se obtuvo como un líquido viscoso de color ligeramente amarillo con un rendimiento del 40 % en el 98 % de pureza de CG.

15 RMN ¹H: -0,08 (s, 3H, CH₃), -0,02 (s, 3H, CH₃), 0,71 (s, 9H, 3 CH₃), 1,14 (s, 3H, CH₃), 2,42 (s, 3H, CH₃), 2,76 (d, J = 17,0, 1H, CH₂), 3,34 (d, J = 17,0, 1H, CH₂), 3,52 (d, J = 9,4, 1H, CH₂), 3,78 (d, J = 9,4, 1H, CH₂), 7,14 (d, J = 7,8, 1H, CH), 7,23 (s, 1H, CH), 7,61 (d, J = 7,8, 1H, CH).

RMN ¹³C: -5,64 (CH₃), -5,62 (CH₃), 17,99 (C), 20,21 (CH₃), 22,07 (CH₃), 25,59 (3 CH₃), 37,90 (CH₂), 51,65 (C), 68,28 (CH₂), 123,70 (CH), 126,71 (CH), 128,32 (CH), 134,36 (C), 145,72 (C), 154,13 (C), 209,55 (CO cetona).

4.2) Reacción de hidrogenación/hidrogenólisis de 2,5-dimetil-2-(((trialquilsilil)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

20 Se cargaron 2,5-dimetil-2-(((trialquilsilil)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona pura destilada, ácido acético (2 eq. molares), anhídrido carboxílico (0,6 eq. molares) y Pd/C (0,30 % en moles de Pd) en conjunto en una autoclave. Después de purgar con nitrógeno (3 veces, 0,5 MPa (5 bares)) e hidrógeno (3 veces, 0,5 MPa (5 bares)), la autoclave se presurizó a 3 MPa (30 bares) de hidrógeno y se calentó progresivamente a 140 °C, mientras se mantenía constante durante toda la reacción la presión de hidrógeno. Después de la conversión completa (comprobada mediante análisis de CG) o 24 horas, en el caso de conversión parcial, la autoclave se enfrió hasta temperatura ambiente, se despresurizó y se purgó con nitrógeno. El catalizador heterogéneo, después, se retiró por filtración y la fase orgánica restante se concentró al vacío para la retirada de los materiales ligeros. El producto deseado se obtuvo generalmente como una mezcla de alcohol libre (menor), acetato (mayor) y el derivado de éter de sililo inicial (menor). Los rendimientos de la reacción se determinaron después por destilación de balón a balón con el fin de determinar la cantidad de residuos formados finalmente durante la reacción y la saponificación cuantitativa y reacción de desprotección final usando fluoruro de tetrabutilamonio en THF para proporcionar (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol como único producto.

Sustrato de éter de sililo	Tiempo para completar (h)	Selectividad (% de CG)	Relación de alcohol/acetato/éter en % de CG ^{a)}	Rendimiento ^{b)} (% en moles)
OSi(CH ₃) ₃	24 h	95 %	1/98/1	94 %
OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃	24 h	97 %	1/52/47	96 %

a) La relación de alcohol/acetato/éter depende de la duración de la reacción

b) Rendimiento final en (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol

c) Se obtuvieron acetato de (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo y *tert*-butil((2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metoxi)dimetilsilano inesperadamente como productos de reacción de acetato y éter de sililo.

((2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metoxi)trimetilsilano:

35 RMN ¹H: 0,08 (s, 9H, 3 CH₃), 1,03 (s, 3H, CH₃), 2,22 (s, 3H, CH₃), 2,44 (dd, J = 15,8 y 3,4, 2H, CH₂), 2,78 (dd, J = 15,8 y 5,4, 2H, CH₂), 3,32 (s, 2H, CH₂), 6,84 (d, J = 7,6, 1H, CH), 6,89 (s, 1H, CH), 6,95 (d, J = 7,6, 1H, CH).

RMN ¹³C: -0,50 (3 CH₃), 21,25 (CH₃), 24,24 (CH₃), 42,22 (CH₂), 42,56 (CH₂), 45,17 (C), 69,58 (CH₂), 124,51 (CH), 125,52 (CH), 126,80 (CH), 135,53 (C), 139,86 (C), 143,10 (C).

Tert-butil((2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metoxi)dimetilsilano

40 RMN ¹H: 0,02 (s, 6H, 2 CH₃), 0,88 (s, 9H, 3 CH₃), 1,11 (s, 3H, CH₃), 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,53 (dd, J = 16,0 y 2,5, 2H, CH₂), 2,86 (dd, J = 16,0 y 5,2, 2H, CH₂), 3,42 (s, 2H, CH₂), 6,92 (d, J = 7,6, 1H, CH), 6,97 (s, 1H, CH), 7,03 (d, J = 7,6, 1H, CH).

RMN ¹³C: -5,44 (2 CH₃), 18,30 (C), 21,25 (CH₃), 24,28 (CH₃), 25,90 (3 CH₃), 42,27 (CH₂), 42,59 (CH₂), 45,38 (C), 70,15 (CH₂), 124,49 (CH), 125,51 (CH), 126,77 (CH), 135,49 (C), 139,93 (C), 143,17 (C).

Ejemplo 5

45 Derivados de sustitución de anillo aromático

Partiendo de la 2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona sustituida descrita previamente, el acetato de (2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo correspondiente, los derivados de acetato de (2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo y (2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol se obtuvieron de acuerdo con los mismos procedimientos que los descritos

en 3.1 y 3.2.

5.1) A partir de 2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

A partir de 2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, se obtuvo acetato de (2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo como un líquido incoloro con un rendimiento molar del 95 % en una pureza del 98 % de CG.

5 RMN ¹H: 1,24 (s, 3H, CH₃), 1,92 (s, 3H, CH₃), 2,92 (d, *J* = 17,2, 1H, CH₂), 3,27 (d, *J* = 17,2, 1H, CH₂), 4,20 (d, *J* = 10,8, 1H, CH₂), 4,24 (d, *J* = 10,8, 1H, CH₂), 7,39 (td, *J* = 7,4 y 0,8, 1H, CH), 7,47 (dt, *J* = 7,8 y 0,8, 1H, CH), 7,62 (td, *J* = 7,4 y 1,2, 1H, CH), 7,77 (d, *J* = 7,8, 1H, CH).

RMN ¹³C: 20,68 (CH₃), 21,09 (CH₃), 38,04 (CH₂), 48,87 (C), 68,26 (CH₂), 124,40 (CH), 126,61 (CH), 127,58 (CH), 135,15 (CH), 135,60 (C), 152,47 (C), 170,83 (CO éster), 207,97 (CO cetona).

10 A partir de acetato de (2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, se obtuvo acetato de (2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo como un líquido incoloro con un rendimiento molar del 98 % en el 98 % de pureza de CG.

RMN ¹H: 1,17 (s, 3H, CH₃), 2,04 (s, 3H, CH₃), 2,68 (d, *J* = 15,6, 2H, 2 CH₂), 2,93 (d, *J* = 15,6, 2H, 2 CH₂), 4,00 (s, 2H, CH₂), 7,10-7,18 (m, 4H, 4 CH).

15 RMN ¹³C: 20,88 (CH₃), 24,27 (CH₃), 43,09 (2 CH₂), 43,18 (C), 71,26 (CH₂), 124,80 (2 CH), 126,35 (2 CH), 142,07 (2 C), 171,27 (CO éster).

A partir de acetato de (2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, se obtuvo (2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol como un líquido incoloro en un rendimiento molar cuantitativo.

RMN ¹H: 1,17 (s, 3H, CH₃), 1,76 (s ancho, 1H, OH), 2,64 (d, *J* = 15,8, 2H, 2 CH₂), 2,90 (d, *J* = 15,8, 2H, 2 CH₂), 3,50 (s, 2H, CH₂), 7,09-7,19 (m, 4H, 4 CH).

20 RMN ¹³C: 23,98 (CH₃), 42,74 (2 CH₂), 44,92 (C), 70,54 (CH₂), 124,82 (2 CH), 126,21 (2 CH), 142,50 (2 C).

5.2) A partir de 5-isopropil-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

A partir de 5-isopropil-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, se obtuvo acetato de (5-isopropil-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo como un líquido viscoso incoloro con un rendimiento del 96 % en el 98 % de pureza de CG.

25 RMN ¹H: 1,23 (s, 3H, CH₃), 1,30 (d, *J* = 6,9, 6H, 2 CH₃), 1,93 (s, 3H, CH₃), 2,88 (d, *J* = 17,0, 1H, CH₂), 3,00 (hept, *J* = 6,9, 1H, CH), 3,23 (d, *J* = 17,0, 1H, CH₂), 4,19 (d, *J* = 10,8, 1H, CH₂), 4,22 (d, *J* = 10,8, 1H, CH₂), 7,26 (d, *J* = 7,9, 1H, CH), 7,30 (s, 1H, CH), 7,69 (d, *J* = 7,9, 1H, CH).

RMN ¹³C: 20,73 (CH₃), 21,18 (CH₃), 23,75 (2 CH₃), 34,72 (CH), 38,00 (CH₂), 49,07 (C), 68,29 (CH₂), 124,22 (CH), 124,39 (CH), 126,51 (CH), 133,66 (C), 152,99 (C), 157,20 (C), 170,89 (CO éster), 207,43 (CO cetona).

30 A partir de acetato de (5-isopropil-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, se obtuvo acetato de (5-isopropil-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo como un líquido viscoso incoloro con un rendimiento del 96 % en el 98,5 % de pureza de CG.

RMN ¹H: 1,17 (s, 3H, CH₃), 1,23 (d, *J* = 6,9, 6H, 2 CH₃), 2,04 (s, 3H, CH₃), 2,65 (dd, *J* = 15,8 y 6,6, 2H, CH₂), 2,86 (hept, *J* = 6,9, 1H, CH), 2,90 (dd, *J* = 15,8 y 8,0, 2H, CH₂), 3,99 (s, 2H, CH₂), 6,99 (d, *J* = 7,8, 1H, CH), 7,03 (s, 1H, CH), 7,07 (d, *J* = 7,8, 1H, CH).

35 RMN ¹³C: 20,89 (CH₃), 24,24 (2 CH₃), 24,38 (CH₃), 33,98 (CH), 42,73 (CH₂), 43,09 (CH₂), 43,28 (C), 71,34 (CH₂), 122,77 (CH), 124,55 (CH), 124,61 (CH), 139,43 (C), 142,16 (C), 147,25 (C), 171,29 (CO éster).

A partir de acetato de (5-isopropil-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, se obtuvo (5-isopropil-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol como un líquido viscoso incoloro en un rendimiento molar cuantitativo.

40 RMN ¹H: 1,17 (s, 3H, CH₃), 1,23 (d, *J* = 6,9, 6H, 2 CH₃), 1,75 (t ancho, *J* = 5,4, 1H, OH), 2,62 (dd, *J* = 15,8 y 7,5, 2H, CH₂), 2,81-2,92 (m, 3H, CH + CH₂), 3,50 (d, *J* = 5,4, 2H, CH₂), 6,99 (d, *J* = 7,6, 1H, CH), 7,03 (s, 1H, CH), 7,07 (d, *J* = 7,6, 1H, CH).

RMN ¹³C: 24,11 (CH₃), 24,25 (2 CH₃), 33,96 (CH), 42,42 (CH₂), 42,77 (CH₂), 45,00 (C), 70,69 (CH₂), 122,80 (CH), 124,49 (CH), 124,55 (CH), 139,83 (C), 142,57 (C), 147,12 (C).

5.3) A partir de 2,4-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

45 A partir de 2,4-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, se obtuvo acetato de (2,4-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo como un líquido viscoso incoloro con un rendimiento del 95 % en el 97,5 % de pureza de CG.

RMN ¹H: 1,24 (s, 3H, CH₃), 1,93 (s, 3H, CH₃), 2,36 (s, 3H, CH₃), 2,81 (d, *J* = 17,2, 1H, CH₂), 3,14 (d, *J* = 17,2, 1H, CH₂), 4,21 (d, *J* = 11,2, 2H, CH₂), 4,24 (d, *J* = 11,2, 2H, CH₂), 7,31 (t, *J* = 7,6, 1H, CH), 7,44 (d, *J* = 7,6, 1H, CH), 7,61 (t, *J* = 7,6, 1H, CH).

50 RMN ¹³C: 17,81 (CH₃), 20,69 (CH₃), 21,24 (CH₃), 37,02 (CH₂), 48,84 (C), 68,35 (CH₂), 121,77 (CH), 127,80 (CH), 135,39 (C), 135,60 (CH), 135,79 (C), 151,41 (C), 170,82 (CO éster), 208,2 (CO cetona).

A partir de acetato de (2,4-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, se obtuvo acetato de (2,4-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo como un líquido viscoso incoloro con un rendimiento del 95 % en el 97,5 % de pureza de CG.

55 RMN ¹H: 1,17 (s, 3H, CH₃), 2,05 (s, 3H, CH₃), 2,22 (s, 3H, CH₃), 2,61 (d, *J* = 16,0, 1H, CH₂), 2,61 (d, *J* = 16,0, 1H, CH₂), 2,84 (d, *J* = 16,0, 1H, CH₂), 2,94 (d, *J* = 16,0, 1H, CH₂), 4,00 (d, *J* = 1,0, 2H, CH₂), 6,93 (d, *J* = 7,6, 1H, CH), 6,99 (d, *J* = 7,6, 1H, CH), 7,04 (t, *J* = 7,6, 1H, CH).

RMN ¹³C: 19,03 (CH₃), 20,86 (CH₃), 24,62 (CH₃), 41,85 (CH₂), 42,58 (C), 43,34 (CH₂), 71,45 (CH₂), 122,10 (CH), 126,59 (CH), 127,20 (CH), 134,12 (C), 140,87 (C), 141,77 (C), 171,27 (CO éster).

A partir de acetato de (2,4-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, se obtuvo (2,4-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol como un líquido viscoso incoloro en un rendimiento molar cuantitativo.

- 5 RMN ¹H: 1,17 (s, 3H, CH₃), 1,83 (t ancho, J = 5,6, 1H, OH), 2,21 (s, 3H, CH₃), 2,57 (d, J = 16,0, 1H, CH₂), 2,66 (d, J = 16,0, 1H, CH₂), 2,83 (d, J = 16,0, 1H, CH₂), 2,91 (d, J = 16,0, 1H, CH₂), 3,50 (d, J = 5,6, 2H, CH₂), 6,93 (d, J = 7,2, 1H, CH), 6,98 (d, J = 7,2, 1H, CH), 7,04 (t, J = 7,2, 1H, CH).
 RMN ¹³C: 19,04 (CH₃), 24,34 (CH₃), 41,50 (CH₂), 43,04 (CH₂), 44,25 (C), 70,77 (CH₂), 122,11 (CH), 126,46 (CH), 127,05 (CH), 134,13 (C), 141,31 (C), 142,18 (C).

10 5.4) A partir de 2,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

A partir de 2,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, se obtuvo acetato de (2,6-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo como un líquido viscoso incoloro con un rendimiento del 96 % en el 98,0 % de pureza de CG.

- 15 RMN ¹H: 1,22 (s, 3H, CH₃), 1,91 (s, 3H, CH₃), 2,41 (s, 3H, CH₃), 2,87 (d, J = 17,0, 1H, CH₂), 3,22 (d, J = 17,0, 1H, CH₂), 4,19 (d, J = 11,0, 1H, CH₂), 4,22 (d, J = 11,0, 1H, CH₂), 7,35 (d, J = 7,8, 1H, CH), 7,44 (d, J = 7,8, 1H, CH), 7,56 (s, 1H, CH).
 RMN ¹³C: 20,67 (CH₃), 21,07 (CH₃), 21,14 (CH₃), 37,71 (CH₂), 49,19 (C), 68,31 (CH₂), 124,28 (CH), 126,30 (CH), 135,76 (C), 136,43 (CH), 137,51 (C), 149,81 (C), 170,81 (CO éster), 207,99 (CO cetona).

A partir de acetato de (2,6-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, se obtuvo acetato de (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo como un líquido viscoso incoloro con un rendimiento del 96 % en el 98,0 % de pureza de CG.

20 (Véase lo anterior para los datos de RMN)

A partir de acetato de (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, se obtuvo (2,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol como un líquido viscoso incoloro en un rendimiento molar cuantitativo.

(Véase lo anterior para los datos de RMN)

25 5.5) A partir de 2,4,5-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

A partir de 2,4,5-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, se obtuvo acetato de (2,4,5-trimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo como un líquido viscoso incoloro con un rendimiento del 95 % en el 98,0 % de pureza de CG.

- 30 RMN ¹H: 1,23 (s, 3H, CH₃), 1,93 (s, 3H, CH₃), 2,25 (s, 3H, CH₃), 2,38 (s, 3H, CH₃), 2,82 (d, J = 17,1, 1H, CH₂), 3,14 (d, J = 17,1, 1H, CH₂), 4,20 (d, J = 10,6, 1H, CH₂), 4,23 (d, J = 10,6, 1H, CH₂), 7,20 (d, J = 7,8, 1H, CH), 7,53 (d, J = 7,8, 1H, CH).
 RMN ¹³C: 14,57 (CH₃), 20,34 (CH₃), 20,73 (CH₃), 21,36 (CH₃), 37,37 (CH₂), 49,09 (C), 68,39 (CH₂), 121,58 (CH), 129,83 (CH), 133,47 (C), 133,97 (C), 144,43 (C), 151,55 (C), 170,87 (CO éster), 207,89 (CO cetona).

A partir de acetato de (2,4,5-trimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, se obtuvo acetato de (2,4,5-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo como un líquido viscoso incoloro con un rendimiento del 97 % en el 98,0 % de pureza de CG.

- 35 RMN ¹H: 1,17 (s, 3H, CH₃), 2,05 (s, 3H, CH₃), 2,13 (s, 3H, CH₃), 2,23 (s, 3H, CH₃), 2,62 (d, J = 16,0, 1H, CH₂), 2,65 (d, J = 16,0, 1H, CH₂), 2,86 (d, J = 16,0, 1H, CH₂), 2,92 (d, J = 16,0, 1H, CH₂), 3,99 (d, J = 10,8, 1H, CH₂), 4,02 (d, J = 10,8, 1H, CH₂), 6,89 (d, J = 7,6, 1H, CH), 6,94 (d, J = 7,6, 1H, CH).
 40 RMN ¹³C: 15,77 (CH₃), 19,57 (CH₃), 20,88 (CH₃), 24,68 (CH₃), 42,31 (CH₂), 42,74 (C), 43,24 (CH₂), 71,49 (CH₂), 121,77 (CH), 128,14 (CH), 132,60 (C), 134,23 (C), 139,26 (C), 141,04 (C), 171,25 (CO éster).

A partir de acetato de (2,4,5-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, se obtuvo (2,4,5-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol como un líquido viscoso incoloro en un rendimiento molar cuantitativo.

- 45 RMN ¹H: 1,17 (s, 3H, CH₃), 1,83 (s ancho, 1H, OH), 2,13 (s, 3H, CH₃), 2,23 (s, 3H, CH₃), 2,59 (d, J = 16,0, 1H, CH₂), 2,63 (d, J = 16,0, 1H, CH₂), 2,85 (d, J = 16,0, 1H, CH₂), 2,87 (d, J = 16,0, 1H, CH₂), 3,49 (s ancho, 2H, CH₂), 6,89 (d, J = 7,8, 1H, CH), 6,94 (d, J = 7,8, 1H, CH).
 RMN ¹³C: 15,76 (CH₃), 19,57 (CH₃), 24,39 (CH₃), 42,00 (CH₂), 42,96 (CH₂), 44,42 (C), 70,87 (CH₂), 121,76 (CH), 128,02 (CH), 132,59 (C), 134,08 (C), 139,68 (C), 141,48 (C).

5.6) A partir de 2,5,6-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

A partir de 2,5,6-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, se obtuvo acetato de (2,5,6-trimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo como un líquido viscoso incoloro con un rendimiento del 95 % en el 98,0 % de pureza de CG.

- 50 RMN ¹H: 1,21 (s, 3H, CH₃), 1,92 (s, 3H, CH₃), 2,31 (s, 3H, CH₃), 2,35 (s, 3H, CH₃), 2,83 (d, J = 17,0, 1H, CH₂), 3,18 (d, J = 17,0, 1H, CH₂), 4,18 (d, J = 10,8, 1H, CH₂), 4,21 (d, J = 10,8, 1H, CH₂), 7,23 (s, 1H, CH), 7,53 (s, 1H, CH).
 RMN ¹³C: 19,72 (CH₃), 20,70 (CH₃), 20,76 (CH₃), 21,22 (CH₃), 37,61 (CH₂), 49,02 (C), 68,34 (CH₂), 124,69 (CH), 127,35 (CH), 133,73 (C), 136,52 (C), 145,62 (C), 150,59 (C), 170,85 (CO éster), 207,60 (CO cetona).

ES 2 735 019 T3

A partir de acetato de (2,5,6-trimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, se obtuvo acetato de (2,5,6-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo como un líquido viscoso incoloro con un rendimiento del 98 % en el 98,0 % de pureza de CG.

5 RMN ¹H: 1,15 (s, 3H, CH₃), 2,04 (s, 3H, CH₃), 2,21 (s, 6H, 2 CH₃), 2,60 (d, *J* = 15,6, 2H, 2 CH₂), 2,86 (d, *J* = 15,6, 2H, 2 CH₂), 3,99 (s, 2H, CH₂), 6,94 (s, 2H, 2 CH).

RMN ¹³C: 19,69 (2 CH₃), 20,86 (CH₃), 24,38 (CH₃), 42,80 (2 CH₂), 43,29 (C), 71,36 (CH₂), 125,97 (2 CH), 134,47 (2 C), 139,54 (2 C), 171,23 (CO éster).

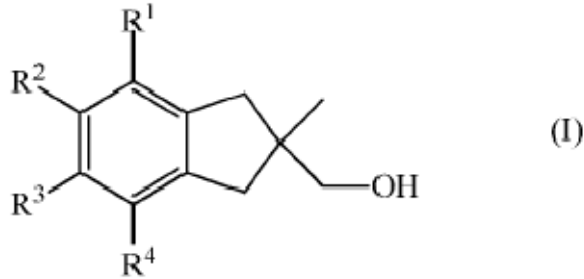
A partir de acetato de (2,5,6-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, se obtuvo (2,5,6-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol como un líquido viscoso incoloro en un rendimiento molar cuantitativo.

10 RMN ¹H: 1,15 (s, 3H, CH₃), 1,80 (s ancho, 1H, OH), 2,21 (s, 6H, 2 CH₃), 2,58 (d, *J* = 15,8, 2H, 2 CH₂), 2,83 (d, *J* = 15,8, 2H, 2 CH₂), 3,48 (s ancho, 2H, CH₂), 6,94 (s, 2H, 2 CH).

RMN ¹³C: 19,69 (2 CH₃), 24,09 (CH₃), 42,48 (2 CH₂), 45,00 (C), 70,74 (CH₂), 125,97 (2 CH), 134,32 (2 C), 139,97 (C).

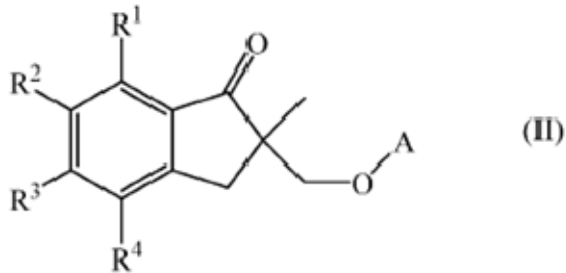
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula

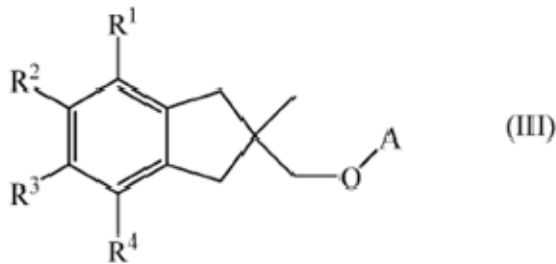


5 en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos y en el que cada R¹, R², R³ y R⁴, independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃; **caracterizado porque** dicho procedimiento comprende las etapas de:

a) reducir un compuesto precursor de Fórmula

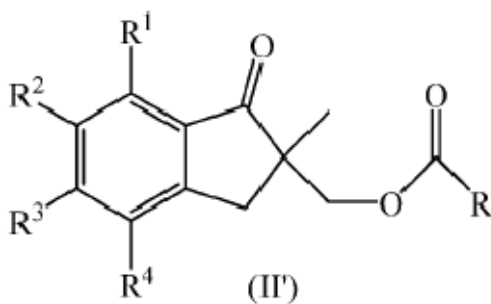


10 en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos y en el que cada R¹, R², R³ y R⁴ se define como en la Fórmula (I); y A representa un trialkilsililo C₃₋₁₀ o un grupo RCO, en el que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₈ o un fenilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos seleccionados entre los grupos alquilo C₁₋₃, alcoxi o amina; en un indano de Fórmula

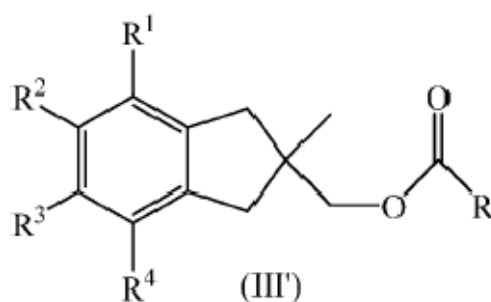


15 en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos y en el que cada R¹, R², R³, R⁴ y A se define como en la Fórmula (II);
b) hidrolizar el indano de Fórmula (III) en el compuesto de Fórmula (I).

20 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto de Fórmula (II) es de Fórmula



en la que cada R¹, R², R³, R⁴ y R son como se definen en la reivindicación 1; y dicho compuesto de Fórmula (III) es de Fórmula



5 en la que cada R¹, R², R³, R⁴ y R son como se definen en la reivindicación 1.

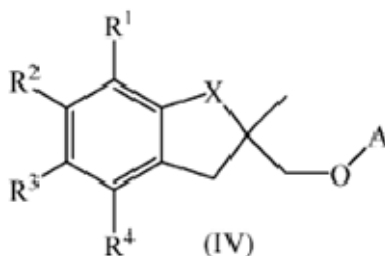
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** al menos uno de dichos R¹, R², R³ y R⁴ es un grupo alquilo C₁₋₃.

4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** dicho grupo R representa un grupo alquilo C₁₋₄.

10 5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** dicha reducción de la etapa a) se realiza mediante una hidrogenación catalítica en presencia de un Pd soportado.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado porque** dicho Pd soportado es un Pd sobre carbón vegetal que tiene una distribución de tipo cáscara de huevo.

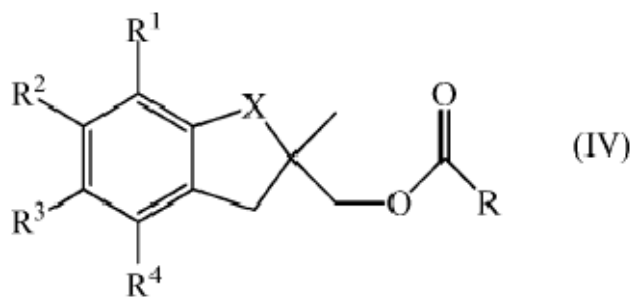
7. Un compuesto de Fórmula



15 en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos y en la que X representa un grupo CH₂ o C=O; y cada R¹, R², R³, R⁴, A y R son como se definen en la reivindicación 1, con la condición de que el acetato de (2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, el formiato de (2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, el benzoato de (2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, el acetato de (2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, el acetato de (6-metil-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo y el acetato de (5-etil-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo sean excluidos.

20

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado porque** dicho compuesto es de Fórmula



en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos y en la que X representa un grupo CH₂ o C=O; y cada R¹, R², R³, R⁴ y R son como se definen en la reivindicación 2.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** X es un grupo carbonilo.
- 5 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** X es un grupo CH₂.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, **caracterizado porque**:
- 10 i) R¹, R² y R⁴ son, cada uno, un átomo de hidrógeno y R³ es un grupo metilo, ii) R¹, R² y R³ son, cada uno, un átomo de hidrógeno y R⁴ es un grupo metilo, iii) R¹ y R⁴ son, cada uno, un átomo de hidrógeno y R² y R³ son, cada uno, un grupo metilo, iv) R¹ y R³ son, cada uno, un átomo de hidrógeno y R² y R⁴ son, cada uno, un grupo metilo o v) R¹ y R² son, cada uno, un átomo de hidrógeno y R³ y R⁴ son, cada uno, un grupo metilo.