

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 545**

51 Int. Cl.:

C07C 41/54 (2006.01)
C07C 41/56 (2006.01)
C07C 43/307 (2006.01)
C07C 43/315 (2006.01)
C07C 45/51 (2006.01)
C07C 45/62 (2006.01)
C07C 47/238 (2006.01)
C07C 47/235 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2021 PCT/EP2021/070208**
87 Fecha y número de publicación internacional: **27.01.2022 WO22018054**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2021 E 21739898 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2024 EP 4149913**

54 Título: **Procedimiento de preparación de derivados acriladehídos de indeno**

30 Prioridad:

24.07.2020 IN 202011031857
07.09.2020 EP 20194753

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2024

73 Titular/es:

FIRMENICH SA (100.0%)
7, Rue de la Bergère
1242 Satigny, CH

72 Inventor/es:

BIRKBECK, ANTHONY, ALEXANDER;
MANVAR, ATULKUMAR y
WALTHER, ERIC

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 988 545 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

Procedimiento de preparación de derivados acrilaldehídos de indeno

Campo técnico

5 La presente invención se refiere al campo de la perfumería. Más concretamente, se trata de nuevos y valiosos productos químicos intermedios para producir ingredientes perfumantes. Además, la presente invención también comprende un procedimiento para producir compuestos de fórmula (I).

Antecedentes de la invención

10 En la industria de la perfumería, existe una necesidad constante de proporcionar compuestos que aporten notas organolépticas novedosas. En particular, existe un interés hacia los ingredientes que imparten el olor a lirio de los valles o al menos una de las facetas organolépticas clave del olor a lirio de los valles. Así pues, los compuestos que confieren dicha nota son especialmente buscados para reconstituir el delicado olor floral del muguet, que no sobrevive ni al más suave de los procedimientos de extracción para producir un aceite esencial. Con este objetivo, en el documento EP 685444 se informó previamente de compuestos de fórmula (V), y en particular del 2,3-dihidro-1,1-dimetil-1H-indeno-arpropanal también conocido como Hivernal® (origen: Firmenich SA) que se obtuvieron por condensación entre el derivado 15 2,3-dihidro-1H-indeno y un diacetato insaturado en presencia de TiCl₄. Las condiciones catalíticas se han desarrollado como se describe en el documento WO2006120639. Sin embargo, la ruta divulgada para obtener compuestos de fórmula (I) adolece de la generación de residuos clorados y también de la generación de una mezcla compleja de isómeros. Además, al tratarse de productos de interés industrial, siempre existe la necesidad de nuevos procedimientos que muestren mejores rendimientos y mayores conversiones.

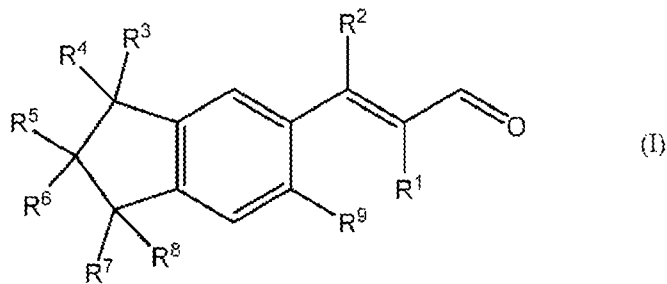
20 Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un enfoque hacia los compuestos de fórmula (V) utilizando reactivos que puedan ser más seguros a la vez que limitan la formación de isómeros.

La presente invención es un procedimiento para obtener compuesto de fórmula (V) a partir de compuesto de fórmula (II) por una ruta novedosa a través de intermedios novedosos, nunca antes divulgados, controlando al mismo tiempo los isómeros formados. En particular, los compuestos de fórmula (III) y (IV) que son objeto de la presente invención, nunca se han reportado o sugeridos en el contexto de la preparación de compuestos de fórmula (V). Mientras que algunos de dichos compuestos de fórmula (III) son conocidos y han sido previamente reportados en la técnica anterior, ninguno de estos compuestos se ha usado como intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula (V). reportar algunos derivados de fórmula (III) no puede ser considerado como sugerente de la presente invención.

Sumario de la invención

30 La invención se refiere a un procedimiento novedoso que permite la preparación del compuesto de fórmula (I) a partir del compuesto de fórmula (II) abriendo una nueva ruta hacia los compuestos de fórmula (V).

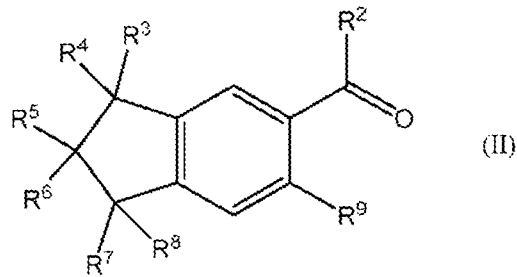
Así pues, el primer objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



35 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en el que R¹ y R², independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂; R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; o dos grupos entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se toman juntos y forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₅₋₈ y los demás grupos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente;

que comprende las etapas siguientes

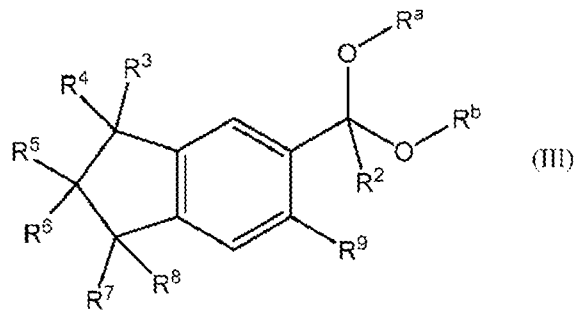
40 convertir un compuesto de fórmula



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en el que

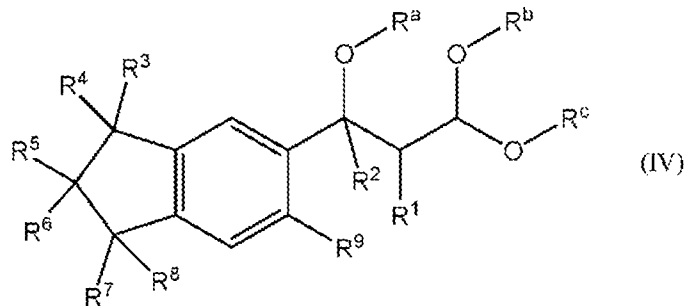
R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 tienen el mismo significado que los definidos anteriormente;

5 en un acetal de fórmula



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en el que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 tienen el mismo significado que el definido anteriormente; R^a y R^b , independientemente entre sí, representan un grupo alquilo C_{1-4} o R^a y R^b , cuando se toman juntos, representan un grupo alcanodiilo $C_{2,5}$;

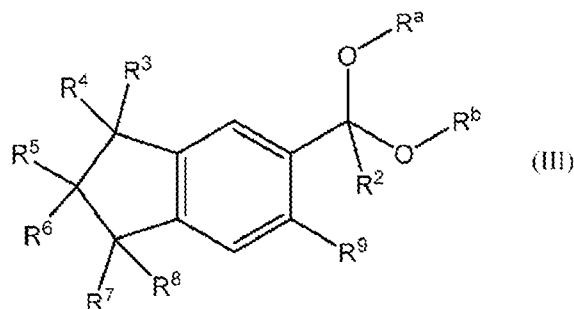
10 b) tratar el acetal obtenido en la etapa a) con un ácido y un compuesto de fórmula $CHR^1=CH-OR^c$; en el que R^c representa un grupo alquilo C_{1-4} y R^1 tiene el mismo significado que el definido anteriormente; para obtener un compuesto de fórmula



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^a , R^b y R^c tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; y

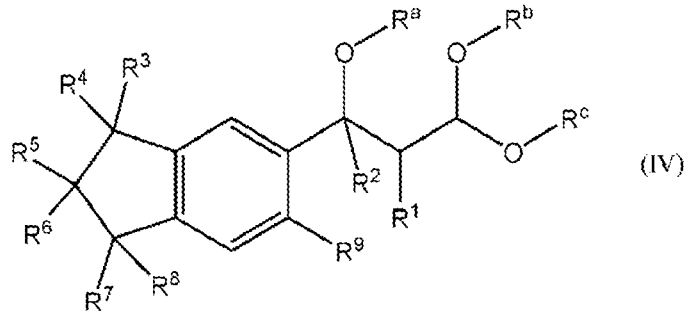
15 c) tratar el compuesto de fórmula (IV) con un ácido para obtener un compuesto de fórmula (I).

Un segundo objeto de la presente invención es un compuesto de fórmula



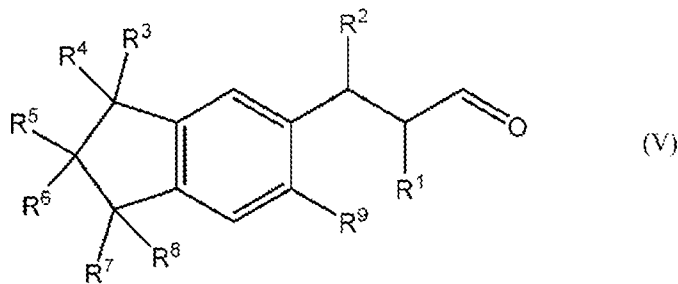
en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en el que R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂; R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; o dos grupos entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se toman juntos y forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₅₋₈ y los otros grupos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R^a y R^b, independientemente uno del otro, representan un grupo alquilo C₁₋₄ o R^a y R^b, cuando se toman juntos, representan un grupo alcanodiilo C₂₋₅; siempre que cuando R^a y R^b sean grupos etilo, entonces R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ no sean átomos de hidrógeno y cuando R^a y R^b sean grupos metilo o etilo o R^a y R^b se tomen juntos y representen un grupo 1,2-etandiilo, entonces R³, R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ sean grupos metilo y R⁶ sea un átomo de hidrógeno o R³, R⁴ y R⁸ sean grupos metilo, R⁷ sea un grupo etilo y R⁵ y R⁶ sean átomos de hidrógeno están excluidos.

Un tercer objeto de la presente invención es un compuesto de fórmula



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en el que R¹ y R², independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂; R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ o dos grupos entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se toman juntos y forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₅₋₈ y los demás grupos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R^a y R^b, independientemente entre sí, representan un grupo alquilo C₁₋₄ o R^a y R^b, cuando se toman juntos, representan un grupo alquendiilo C₂₋₅; R^c representa un grupo alquilo C₁₋₄.

Otro objeto de la presente invención es un compuesto de fórmula



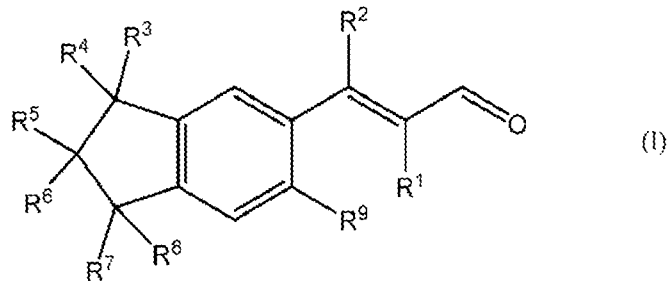
en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en el que R¹ y R², independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂; R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; o dos grupos entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se toman juntos y forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₅₋₈ y los otros grupos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente;

siempre que cuando R⁹ sea un átomo de hidrógeno, al menos un grupo entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, sea un grupo alquilo C₁₋₄; o cuando R⁹ sea un átomo de hidrógeno y R⁵ sea un grupo metilo o n-propilo, al menos un grupo entre R¹, R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸, no sea un átomo de hidrógeno; o se excluyen 3-(3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanal, 3-(3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)butanal, 3-(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanal, 3-(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-metilpropanal, 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanal, 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-metilpropanal o 3-(1,1,6-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanal.

Descripción de la invención

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que los ingredientes perfumantes descritos en el documento EP 685444 pueden obtenerse a partir de una nueva clase de precursores (o intermedios químicos), tal como se definen a continuación en las fórmulas (III) y (IV), y que dichos nuevos intermedios permiten obtener los ingredientes perfumantes correspondientes con un mayor rendimiento global, en comparación con los procedimientos conocidos de la técnica anterior y con mezclas isoméricas menos complejas.

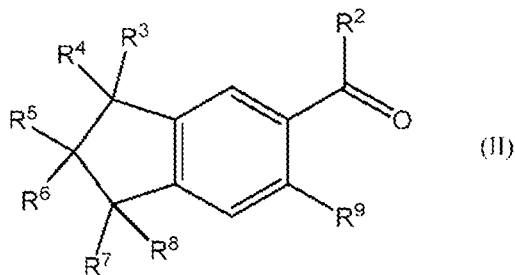
Así pues, el primer objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



5 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en el que R¹ y R², independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂; R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; o dos grupos entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se toman juntos y forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₅₋₈ y los demás grupos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente;

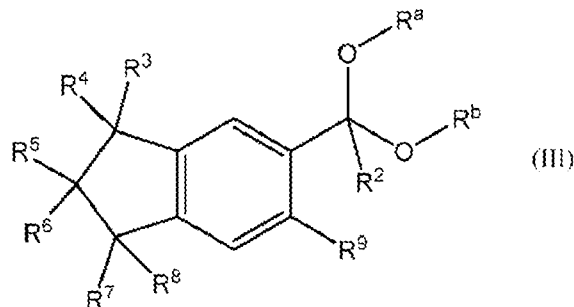
que comprende las etapas siguientes

convertir un compuesto de fórmula



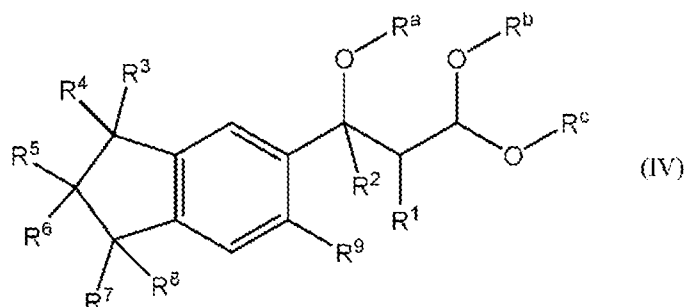
10 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en los que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen el mismo significado que los definidos anteriormente;

en un acetal de fórmula



15 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en los que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen el mismo significado que los definidos anteriormente; R^a y R^b, independientemente entre sí, representan un grupo alquilo C₁₋₄ o R^a y R^b, cuando se toman juntos, representan un grupo alcanodilo C₂₋₅;

b) tratar el acetal obtenido en la etapa a) con un ácido y un compuesto de fórmula CHR¹=CH-OR^c; en el que R^c representa un grupo alquilo C₁₋₄; para obtener un compuesto de fórmula



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en el que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R^a, R^b y R^c tienen el mismo significado que el definido anteriormente; y

c) tratar el compuesto de fórmula (IV) con un ácido para obtener un compuesto de fórmula (I).

5 En aras de la claridad, por la expresión "uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, o similares, se entiende el significado normal entendido por una persona experta en la técnica, es decir, que los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y (IV) pueden ser un enantiómero puro o una mezcla de enantiómeros.

En otras palabras, los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y (IV) pueden poseer al menos un estereocentro que puede tener dos estereoquímicas diferentes (por ejemplo, R o S).

10 Los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y (IV) pueden incluso estar en forma de enantiómero puro o en forma de una mezcla de enantiómeros.

Los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y (IV) pueden estar incluso en forma de diastereoisómero puro o en forma de mezcla de diastereoisómeros cuando los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y (IV) poseen más de un estereocentro. Los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y (IV) pueden estar en forma racémica o escalémica.

15 Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y (IV) pueden ser un estereoisómero o en forma de una composición de materia que comprende o consiste en diversos estereoisómeros.

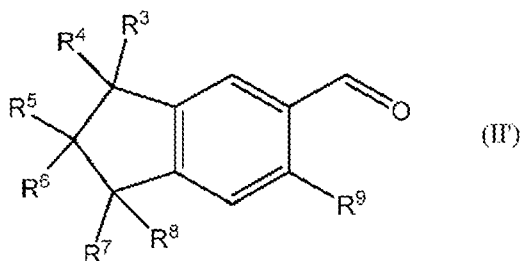
20 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, el compuesto de fórmula (I) puede estar en forma de su isómero E o Z o de una mezcla de los mismos, por ejemplo, la invención comprende composiciones de materia consistentes en uno o más compuestos de fórmula (I), que tienen la misma estructura química, pero difieren por la configuración del doble enlace. En particular, el compuesto (I) puede presentarse en forma de una mezcla constituida por los isómeros E y Z y en la que dichos isómeros E representan al menos el 50 % de la mezcla total, o incluso al menos el 75 % (es decir, una mezcla E/Z comprendida entre 75/25 y 100/0).

25 Se entiende que los términos "alquilo" "alcanediilo" comprenden grupos alquilo y alcanediilo ramificados y lineales. Se entiende que los términos "cicloalqueno" comprenden 1, 2 o 3 dobles enlaces olefínicos, preferentemente 1 o 2 dobles enlaces olefínicos. Se entiende que los términos "cicloalquilo" y "cicloalqueno" comprenden grupos cicloalquilo y cicloalqueno monocíclicos o fusionados, espiro y/o bicíclicos o tricíclicos con puentes, preferentemente grupos cicloalquilo y cicloalqueno monocíclicos.

En aras de la claridad, por la expresión "uno o dos grupos entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se toman juntos y forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₅₋₈ a...", se entiende que el/los átomo(s) de carbono al/los que están enlazados ambos grupos está(n) incluido(s) en el grupo cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₅₋₈.

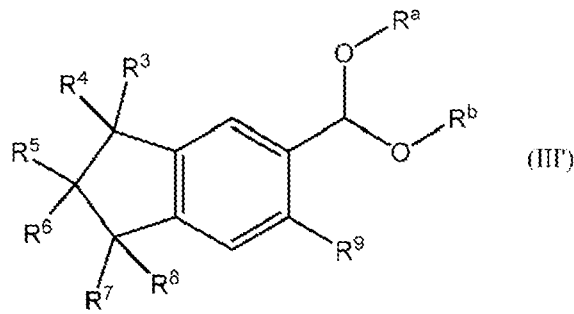
30 De acuerdo con cualquier realización de la invención, R¹ y R², independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. En particular, R¹ puede ser un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R² puede ser un átomo de hidrógeno. Aún más particularmente, R¹ y R² pueden ser un átomo de hidrógeno.

En otras palabras, el compuesto de fórmula (II) es un carbaldehído de fórmula



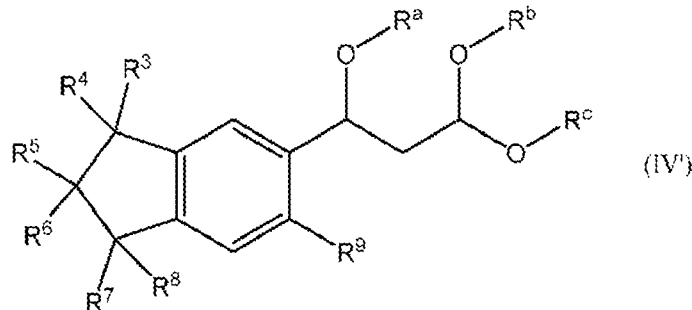
35 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en el que

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen el mismo significado que los definidos anteriormente; el acetal es un acetal de fórmula



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en los que R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen el mismo significado que los definidos anteriormente; R^a y R^b, independientemente entre sí, representan un grupo alquilo C₁₋₄ o R^a y R^b, cuando se toman juntos, representan un grupo alcanodiilo C₂₋₅;

- 5 el compuesto de fórmula CHR¹=CH-OR^c es de fórmula CH₂=CH-OR^c; en el que R^c representa un grupo alquilo C₁₋₄; y el compuesto de fórmula (IV) es de fórmula



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en los que R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R^a, R^b y R^c tienen el mismo significado que los definidos anteriormente.

- 10 De acuerdo con cualquier realización de la invención, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃. En particular, al menos un grupo entre, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ puede ser un grupo alquilo C₁₋₃ y los demás pueden ser, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₃. Particularmente, al menos tres grupos entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ pueden ser un átomo de hidrógeno, los otros, pueden ser, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃. Particularmente, cuatro grupos entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ pueden ser un átomo de hidrógeno, los otros, pueden ser, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃. En particular, uno, dos, tres o cuatro grupos entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ pueden ser un grupo alquilo C₁₋₃ y los otros pueden ser un átomo de hidrógeno. Aún más particularmente, uno o dos grupos entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ pueden ser un grupo alquilo C₁₋₃ y los otros pueden ser un átomo de hidrógeno.

- 15 De acuerdo con cualquier realización de la invención, R^a y R^b, independientemente el uno del otro, pueden ser un grupo alquilo C₁₋₃. En particular, R^a y R^b, independientemente entre sí, pueden ser un grupo metilo o etilo. Aún más particularmente, R^a y R^b, independientemente el uno del otro, pueden ser un grupo metilo.

De acuerdo con cualquier realización de la invención, R^c puede ser un grupo alquilo C₁₋₃.

En particular, R^c puede ser un grupo metilo o etilo.

Más concretamente, R^c es un grupo etilo.

- 20 De acuerdo con cualquier realización de la invención, R⁹ puede ser un átomo de hidrógeno.

Ejemplos no limitantes de compuesto de fórmula (II) pueden incluir 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 1,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 3-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 1-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 2-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 3,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 1,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 3-etil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 1-etil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 2-etil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 3-*iso-propil*-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 1-*iso-propil*-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 2-*iso-propil*-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 3-*n-propil*-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 1-*n-propil*-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 2-*n-propil*-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 3-etil-3-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 1-etil-1-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído, 2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído o 1,1,2,2-tetrametil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído.

Ejemplos no limitantes de compuesto de fórmula (I) pueden incluir 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 1,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído 3-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 1-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 2-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 3,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 1,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 3-etil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 1-etil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 2-etil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 3-*iso-propil*-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 1-*iso-propil*-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 2-*iso-propil*-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 3-*n-propil*-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 1-*n-propil*-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 2-*n-propil*-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 3-etil-3-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 1-etil-1-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído, 2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído o 1,1,2,2-tetrametil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-acrilaldehído.

De acuerdo con cualquier realización de la invención, el compuesto de fórmula (II) puede estar en forma de una mezcla de regioisómeros. El compuesto de fórmula (I), obtenido mediante el procedimiento de la invención a partir del compuesto de fórmula (II) que está en forma de una mezcla de regioisómeros, estará en forma de una mezcla de regioisómeros. La proporción entre cada isómero se mantiene mediante el procedimiento de la invención.

En aras de la claridad, por la expresión "en forma de una mezcla de regioisómeros", o similar, se entiende el significado normal entendido por un experto en la técnica, es decir que el compuesto de fórmula (II) puede estar en forma de una mezcla que comprende al menos dos regioisómeros diferentes en los que el grupo funcional carbonilo está, para un regioisómero, en posición orto, meta o para y, para el segundo regioisómero, en otra posición que los otros regioisómeros; por ejemplo el compuesto de fórmula (II) puede estar en forma de una mezcla que comprende 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído y 1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído. El compuesto de fórmula (II) puede estar en forma de una mezcla que comprenda como máximo 3 regioisómeros diferentes. En otras palabras, el compuesto de fórmula (II) puede estar en forma de una mezcla que comprenda compuestos con la misma estructura química pero que difieran únicamente por la posición del grupo funcional carbonilo o del grupo acrilaldehído para el compuesto de fórmula (I). Los regioisómeros difieren únicamente por la posición del sustituyente o sustituyentes en el anillo aromático de los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV) y (V):

De acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención, la conversión del compuesto de fórmula (II) en acetal de fórmula (III) puede llevarse a cabo en condiciones normales conocidas por el experto en la técnica, es decir, en presencia de un ácido tal como el ácido de Bronsted o un ácido de Lewis compatible con alcoholes, tal como los triflatos de lantánido, y un reactivo seleccionado del grupo que consiste en ortoformato de trialquil C_{1-4} , alcohol C_{1-4} y diol C_{2-5} . La conversión de benzaldehído o derivados de benzaldehído en el acetal correspondiente es bien conocida y ha sido ampliamente reportada en la técnica anterior. Así, el experto en la técnica podrá establecer las mejores condiciones para convertir el compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (III). Como ejemplo no limitante, el paso a) puede realizarse en las condiciones descritas en Green Chemistry, 2013, 15(10), 2740-2746; Synthesis, 2009, (23), 4082-4086; Synlett, 2002, (2), 319-321; Tetrahedron Letters, 2004, 45(26), 5135-5138; Current Organocatalysis, 2018, 5(3), 196-200 o Tetrahedron Letters, 2004, 45(44), 8141-8144. De acuerdo con una realización particular de la invención, el ácido utilizado en el paso a) puede tener un pKa inferior a 3. Ejemplos específicos y no limitantes de ácido de Bronsted pueden seleccionarse del grupo que consiste en ácido *para* tolueno sulfónico, ácido metano sulfónico, ácido alcanfor sulfónico, ácido metano disulfónico, ácido metano trisulfónico, ácido 2,4 dinitrobenzénico sulfónico. En particular, el ácido de Bronsted puede ser el ácido *para*-tolueno sulfónico. Ejemplos específicos y no limitativos de ácidos de Lewis compatibles con alcoholes pueden seleccionarse del grupo formado por triflatos metálicos como $Al(OTf)_3$, triflatos de lantánidos tales como $Sc(OTf)_3$, $Bi(OTf)_3$, tetrafluoroboratos metálicos tales como $Zn(BF_4)_2$, y haluros de zinc tales como $ZnCl_2$, $ZnBr_2$. Ejemplos específicos y no limitantes de ortoformato de trialquil C_{1-4} , alcohol C_{1-4} o diol C_{2-5} pueden seleccionarse del grupo formado por metanol, etanol, etilenglicol, ortoformato de trimetilo, ortoformato de trietilo.

El ortoformiato de trialquilo C_{1-4} , el alcohol C_{1-4} o el diol C_{2-5} se pueden añadir al medio de reacción del procedimiento de la invención en un amplio intervalo de concentraciones. Como ejemplos no limitantes, se pueden citar como ortoformiato de trialquilo C_{1-4} o valores de concentración de diol C_{2-5} aquellos que varían de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, con respecto a la cantidad de sustrato, preferentemente de 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes, con respecto a la cantidad de sustrato. Como ejemplos no limitativos, se pueden citar como valores de concentración de alcohol C_{1-4} los comprendidos entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15 equivalentes, en relación con la cantidad de sustrato, preferentemente de 3 a aproximadamente 5 equivalentes, en relación con la cantidad de sustrato. La concentración óptima de ortoformato de trialquilo C_{1-4} , alcohol C_{1-4} o diol C_{2-5} dependerá, como sabe el experto en la técnica, de la naturaleza de este último, de la naturaleza del sustrato, de la temperatura de reacción, así como del tiempo de reacción deseado.

El ácido de Bronsted se puede añadir al medio de reacción del procedimiento de la invención en una amplia gama de concentraciones. Como ejemplos no limitativos, se pueden citar como valores de concentración de ácido los que oscilan entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 % en moles, en relación con la cantidad de sustrato, preferentemente entre 0,5 y aproximadamente 3 % en moles, en relación con la cantidad de sustrato. La concentración óptima del ácido de Bronsted dependerá, como sabe el experto en la técnica, de la naturaleza de este último, de la naturaleza del sustrato, de la naturaleza del ortoformato de trialquilo C_{1-4} , del alcohol C_{1-4} o del diol C_{2-5} , de la temperatura de reacción, así como del tiempo de reacción deseado.

De acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención, el procedimiento de la invención para formar el compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 20 °C y 55 °C. En particular, la temperatura está en el intervalo entre 20°C y 30°C. Por supuesto, un experto en la técnica también puede seleccionar la temperatura preferida en función del punto de fusión y de ebullición de los productos inicial y final, así como del tiempo deseado de reacción o conversión.

La formación de acetal se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un disolvente. Cuando se requiere o se utiliza un disolvente por razones prácticas, entonces se puede utilizar cualquier corriente de disolvente en dicho tipo de reacción para los fines de la invención. Ejemplos no limitantes incluyen disolventes aromáticos_{C₆₋₁₂} tales como tolueno, 1,3-diisopropilbenceno, cumeno o pseudocumeno, o mezclas de los mismos, disolvente alcohólico tales como metanol, etanol, o mezclas de los mismos, disolventes hidrocarbonados tales como ciclohexano o heptano, acetato de etilo o disolventes etéreos tales como metil tetrahidrofurano, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos. La elección del disolvente es función de la naturaleza de los sustratos y/o del catalizador y el experto en la técnica es capaz de seleccionar el disolvente más adecuado en cada caso para optimizar la reacción.

De acuerdo con cualquier realización de la invención, el tratamiento del acetal de fórmula (III) puede llevarse a cabo con un compuesto de fórmula $\text{CHR}^1=\text{CH-OR}^c$; en el que R^c representa un grupo alquilo C_{1-3} y R^1 tiene el mismo significado que el definido anteriormente. En particular, R^1 puede ser un átomo de hidrógeno y R^c puede representar un grupo alquilo C_{1-2} . Más concretamente, R^c puede representar un grupo etilo. Ejemplos específicos y no limitantes de ácido utilizado en el paso b) pueden seleccionarse del grupo formado por complejos de trifluoruro de boro, tales como $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OBu}_2$, $\text{BF}_3 \cdot (\text{AcOH})_2$ o $\text{BF}_3 \cdot \text{MeCN}$, cloruro de zinc anhidro, ácido *para* tolueno sulfónico. En particular, el ácido utilizado en el paso b) es un ácido de Lewis.

El compuesto de fórmula $\text{CHR}^1=\text{CH-OR}^c$ se puede agregar al medio de reacción del procedimiento de la invención en un amplio rango de concentraciones. Como ejemplos no limitativos, se pueden citar como valores de concentración de éter de enol los que oscilan entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 equivalentes, en relación con la cantidad de sustrato, preferentemente entre 1,1 y aproximadamente 1,2 equivalentes, en relación con la cantidad de sustrato. La concentración óptima del compuesto de fórmula $\text{CHR}^1=\text{CH-OR}^c$ dependerá, como sabe el experto en la técnica, de la naturaleza de este último, de la naturaleza del sustrato, de la temperatura de reacción, así como del tiempo de reacción deseado.

El ácido usado en el paso b) se puede agregar al medio de reacción del procedimiento de la invención en un amplio intervalo de concentraciones. Como ejemplos no limitativos, se pueden citar como valores de concentración de ácido los que oscilan entre aproximadamente 0,001 mol% y aproximadamente 10 mol%, en relación con la cantidad de sustrato, preferentemente entre 0,01 mol% y aproximadamente 5 mol%, en relación con la cantidad de sustrato. La concentración óptima del ácido utilizado en el paso b) dependerá, como sabe el experto en la técnica, de la naturaleza de este último, de la naturaleza del sustrato, de la temperatura de reacción, así como del tiempo de reacción deseado.

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de la invención, el procedimiento de la invención para formar el compuesto de fórmula (IV) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 10°C y 100°C. En particular, la temperatura está en el intervalo entre 15°C y 25°C. Por supuesto, un experto en la técnica también puede seleccionar la temperatura preferida en función del punto de fusión y de ebullición de los productos inicial y final, así como del tiempo deseado de reacción o conversión.

El paso b) del procedimiento de la invención se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un disolvente. Cuando se requiere o se utiliza un disolvente por razones prácticas, entonces se puede utilizar cualquier corriente de disolvente en dicho tipo de reacción para los fines de la invención. Los ejemplos no limitantes incluyen disolventes aromáticos C_{6-12} tales como tolueno, 1,3-diisopropilbenceno, cumeno o pseudocumeno, o mezclas de los mismos, acetato de etilo o disolventes etéreos tales como metil tetrahidrofurano, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos o disolventes clorados tales como diclorometano, dicloroetano o una mezcla de los mismos. La elección del disolvente es función de la naturaleza de los sustratos y/o del catalizador y el experto en la técnica es capaz de seleccionar el disolvente más adecuado en cada caso para optimizar la reacción. En particular, el paso b) puede realizarse en ausencia de disolvente.

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de la invención, los pasos a) y b) del procedimiento de la invención se realizan en una olla con un ácido tal como complejo de ácido acético de trifluoruro de boro, ácido *para* tolueno sulfónico o ácido alcanfor sulfónico.

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de la invención, el ácido utilizado en el paso c) puede seleccionarse del grupo que consiste en ácido acético, ácido acético acuoso, ácido propiónico, ácido sulfúrico acuoso, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico acuoso. En particular, el ácido utilizado en el paso c) puede ser ácido acético.

El ácido usado en el paso c) se puede agregar al medio de reacción del procedimiento de la invención en un amplio rango de concentraciones. Como ejemplos no limitativos, se pueden citar como valores de concentración de ácido los que oscilan entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 equivalentes, en relación con la cantidad del de sustrato, preferentemente entre 3 y aproximadamente 8 equivalentes, en relación con la cantidad del de sustrato. La concentración óptima del ácido utilizado en la etapa c) dependerá, como sabe el experto en la técnica, de la naturaleza de este último, de la naturaleza del sustrato, de la temperatura de reacción, así como del tiempo de reacción deseado.

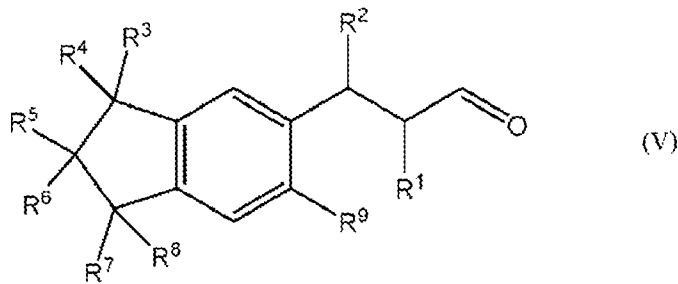
De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de la invención, el procedimiento de la invención para formar el compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 25 °C y 150 °C. En particular, la temperatura está en el intervalo entre 90°C y 120°C. Por supuesto, un experto en la técnica también puede seleccionar la temperatura preferida en función del punto de fusión y de ebullición de los productos inicial y final, así como del tiempo deseado de reacción o conversión.

La etapa c) se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un disolvente. Cuando se requiere o se utiliza un disolvente por razones prácticas, entonces se puede utilizar cualquier corriente de disolvente en dicho tipo de reacción para los fines de la invención. Ejemplos no limitantes incluyen disolventes aromáticos C₆₋₁₂ tales como tolueno, 1,3-diisopropilbenceno, cumeno o pseudocumeno, o mezclas de los mismos, disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, o mezclas de los mismos, disolventes hidrocarbonados como, pero no limitados a, ciclohexano o heptano, acetato de etilo o disolventes etéreos tales como metil tetrahidrofurano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos. La elección del disolvente es función de la naturaleza de los sustratos y/o del catalizador y el experto en la técnica es capaz de seleccionar el disolvente más adecuado en cada caso para optimizar la reacción.

De acuerdo con cualquier realización de la invención, el procedimiento de la invención puede llevarse a cabo en una sola olla; es decir, los pasos a) a c) pueden realizarse sin paso de aislamiento de ningún intermedio.

De acuerdo con cualquier realización de la invención, el procedimiento de la invención para la preparación del compuesto de fórmula (I) puede llevarse a cabo en condiciones discontinuas o continuas.

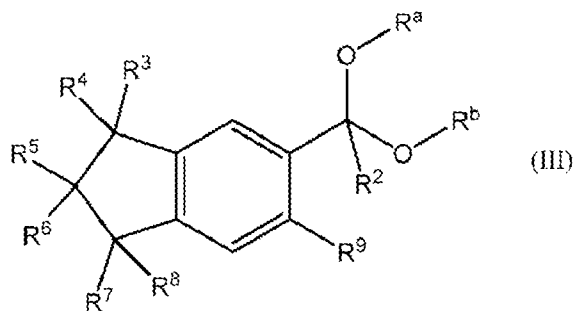
De acuerdo con cualquier realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) se puede hidrogenar para dar un compuesto de fórmula



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen el mismo significado definido anteriormente.

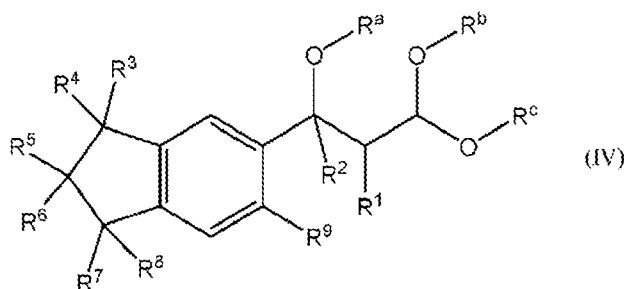
El experto en la técnica conoce bien las condiciones que deben aplicarse para obtener el compuesto de fórmula (V).

Los compuestos de fórmula (III), (IV) y (V) 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 es un compuesto de fórmula



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en el que R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂; R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; o dos grupos entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se toman juntos y forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₅₋₈ y los otros grupos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R^a y R^b, independientemente uno del otro, representan un grupo alquilo C₁₋₄ o R^a y R^b, cuando se toman juntos, representan un grupo alcanodilo C₂₋₅; siempre que cuando R^a y R^b sean grupos etilo, entonces R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ no sean átomos de hidrógeno y cuando R^a y R^b sean grupos metilo o etilo o R^a y R^b se tomen juntos y representen un grupo 1,2-etandiilo, entonces R³, R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ sean grupos metilo y R⁶ sea un átomo de hidrógeno o R³, R⁴ y R⁸ sean grupos metilo, R⁷ sea un grupo etilo y R⁵ y R⁶ sean átomos de hidrógeno, están excluidos.

Otro objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula



5 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en el que R¹ y R², independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂; R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ o dos grupos de entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se toman juntos y forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₅₋₈ y los demás grupos tienen el mismo significado que los definidos anteriormente; R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R^a y R^b, independientemente entre sí, representan un grupo alquilo C₁₋₄ o R^a y R^b, cuando se toman juntos, representan un grupo alcanodiilo C₂₋₅; R^c representa un grupo alquilo C₁₋₄.

10 Otro objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula (V) como se ha definido anteriormente, siempre que cuando R⁹ sea un átomo de hidrógeno, al menos un grupo entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, sea un grupo alquilo C₁₋₄; o cuando R⁹ sea un átomo de hidrógeno y R⁵ sea un grupo metilo o *n-propilo*, al menos un grupo entre R¹, R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸, no sea un átomo de hidrógeno; o se excluyen 3-(3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanal, 3-(3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)butanal, 3-(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanal, 3-(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-metilpropanal, 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanal, 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-metilpropanal o 3-(1,1,6-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanal.

Las formas típicas de ejecutar el procedimiento de la invención se describen a continuación en los ejemplos.

Ejemplos

20 La invención se describirá ahora con más detalle mediante los siguientes ejemplos, en los que las abreviaturas tienen el significado habitual en la técnica y las temperaturas se indican en grados centígrados (°C). Los espectros de NMR se adquirieron utilizando una Bruker Avance II Ultrashield 400 plus que funcionaba a 400 MHz (¹H) y 100 MHz (¹³C) o una Bruker Avance III 500 que funcionaba a 500 MHz (¹H) y 125 MHz (¹³C) o una criosonda Bruker Avance III 600 que funcionaba a 600 MHz (¹H) y 150 MHz (¹³C). Los espectros se referenciaron internamente con respecto al tetrametil silano 0,0 ppm. Los desplazamientos de las señales ¹H NMR se expresan en δ ppm, las constantes de acoplamiento (*J*) se expresan en Hz con las siguientes multiplicidades: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; b, amplia (indica acoplamientos no resueltos) y se interpretaron utilizando el software Bruker Topspin. Los datos de ¹³C NMR se expresan en desplazamiento químico δ ppm e hibridación a partir de experimentos DEPT 90 y DEPT 135, C, cuaternario; CH, metileno; CH₂, metileno; CH₃, metilo.

Ejemplo 1

30 **Preparación de una mezcla que comprende 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilaldehído y 3-(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilaldehído siguiendo el procedimiento de la invención**

Etapa a): preparación de una mezcla que comprende 6-(dietoximetil)-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno y 6-(dietoximetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno

35 En un matraz de tres bocas, se añadió a temperatura ambiente una mezcla de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído y 1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído (15 g, 1 eq), etanol (15 mL) y ortoformato de trietilo (19,1 g, 1,5 eq). se disolvió p-TSA (0,13 g, 0,008 eq) en 5 mL de etanol y se añadió lentamente. La mezcla de reacción se calentó a 50-55 °C y el progreso de la reacción se monitorizó por GC. Una vez completada la reacción, se añadió etóxido sódico (21%) (0,141 g, 0,02 eq) y se enfrió a rt. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar una mezcla cruda de 6-(dietoximetil)-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno y 6-(dietoximetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno. La purificación de los productos brutos por destilación flash dio (20 g, 92%) una mezcla pura de dietilacetales que comprendía 6-(dietoximetil)-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno y 6-(dietoximetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno en la misma proporción que el material de partida.

¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,37-7,06 (m, 3H), 5,46, 5,44 (cada s, 1H), 3,69-3,48 (m, 4H), 2,91-2,83 (m, 2H), 1,92, 1,91 (cada t, J 7,3, 2H), 1,26-1,21 (m, 15 H) ppm.

45 ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 152,7, 152,6, 142,9, 142,8, 137,4, 137,2, 124,9, 127,8, 122,6, 121,6, 120,2, 102,1 (d), 61,3, 61,2, 43,9, 43,7, 41,6, 41,5, 30,0, 29,8, 28,6, 15,2 ppm.

b) Etapa b): preparación de una mezcla que comprende 1,1-dimetil-6-(1,3,3-trietoxipropil)-2,3-dihidro-1H-indeno y 3,3-dimetil-6-(1,3,3-trietoxipropil)-2,3-dihidro-1H-indeno

5 Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de cinc anhidro (0,03 eq, 172 mg) a una solución agitada de dietilacetales obtenidos en el paso a) (9,3 g, 42,3 mmol) en diclorometano (50 mL) a 20°C (baño de agua). A continuación, se añadió éter vinílico etílico (3,2 g, 44 mmol) lentamente gota a gota durante 20 minutos utilizando el baño de agua para mantener la temperatura de reacción entre 15-20°C. La mezcla de reacción se agitó durante otros 90 minutos a temperatura ambiente, después se añadió solución de citrato tripotásico (1,0 M) y la mezcla se agitó durante otros 60 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se extrajo de nuevo con diclorometano y la fase orgánica combinada se lavó con agua, solución de bicarbonato sódico, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. Los disolventes se eliminaron *al vacío* y el residuo se purificó mediante destilación Kugelrohr (110-115 °C, 0,1 mbar) para dar 9,8 g de una mezcla que comprendía 1,1-dimetil-6-(1,3,3-trietoxipropil)-2,3-dihidro-1H-indeno y 3,3-dimetil-6-(1,3,3-trietoxipropil)-2,3-dihidro-1H-indeno, que se utilizó sin purificación adicional en el paso siguiente.

c) Etapa c): preparación de una mezcla que comprende 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilaldehído y 3-(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilaldehído

15 Una solución de los trietilacetales obtenidos en el paso b) (9,8 g, 33,5 mmol) y 1,4 dioxano (18 g) y H_2SO_4 al 10% (2,0 g) se calentó a 100°C durante 12 horas, después se enfrió y la mezcla se repartió entre éter dietílico y agua. La fase acuosa se volvió a extraer con éter dietílico, después la fase orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y los disolventes se eliminaron *al vacío* para producir la mezcla que comprendía 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilaldehído y 3-(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilaldehído, 6,6 g. La purificación posterior mediante destilación de Kugelrohr (110-115°C, 0,5 mbar) dio la mezcla que comprendía 3-(3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilaldehído, 6,6 g. La purificación posterior mediante destilación Kugelrohr (110-115°C, 0,5 mbar) dio una mezcla que comprendía 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilaldehído y 3-(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilaldehído en la misma proporción que el material de partida, 5,8 g.

25 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 9,68 (d, J 3,2, 1H), 9,66 (d, J 3,2, 1H), 9,49 (d, 7,1, 1H), 7,44 (d, J 7,1, 1H), 7,41-7,21 (m, 3H), 7,18 (d, J 7,9, 1H), 6,74-6,64 (m, 2H), 2,92 (t, J 7,3, 2H), 1,95 (t, J 7,3, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,27 (s, 3H) ppm.

^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 193,8 (d), 156,8, 153,7, 153,6, 153,5, 147,2, 143,9, 132,6, 132,2, 127,6, 127,5, 127,5, 127,3, 125,2, 124,4, 122,6, 121,9, 44,1, 43,8, 41,3, 41,2, 30,2, 29,7, 28,5, 28,3 ppm.

Ejemplo 2**Preparación de una mezcla que comprende 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilaldehído y 3-(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilaldehído siguiendo el procedimiento de la invención de un bote**

30 Se añadió pTSA (0,8 g, 1 mol %) en una porción a una solución de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído y 1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído (82,1 g, 462 mmol) y ortoformato de trietilo (96,2 g, 650 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 60 minutos, después se enfrió a 60°C y se añadió cloruro de cinc (1,9 g, 0,03 eq) y a continuación butil vinil éter (55,0 g, 550 mmol) lentamente gota a gota durante 60 minutos. La mezcla se agitó a 60°C durante 5 horas y después a 20°C durante toda la noche. Se añadió hidroquinona (2,0 g) seguida de isopropanol (160 g) y ácido sulfúrico al 10% (80 g en 15 minutos) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 6 horas y se recogieron los volátiles. La solución se enfrió, se diluyó con tolueno (200 g) y se lavó con agua (2 x 100 g), después con solución saturada de bicarbonato sódico (120 g), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los disolventes se eliminaron *al vacío* para dar la mezcla bruta que comprende 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilaldehído y 3-(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilaldehído, 113,7 g. La destilación posterior, 100-120 °C a 0,5 mbar dio la mezcla pura que comprende 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilaldehído y 3-(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilaldehído en la misma proporción que el material de partida, 65,5 g, (71% de rendimiento global).

Ejemplo 3**Hidrogenación de una mezcla que comprende 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilaldehído y 3-(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilaldehído**

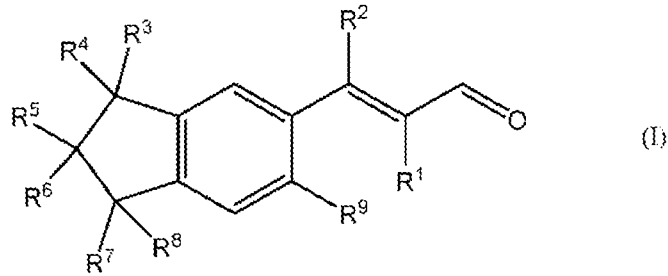
45 Una suspensión de carbón paladizado (5% Pd/C, 0,2 g), la mezcla obtenida en el ejemplo 1 (5,8 g, 29 mmol), acetato de potasio (60 mg) en acetato de etilo (20 mL) se evacuó *en vacío* y después se purgó con gas hidrógeno (3 x) y después se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 12 horas y después se filtró. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo (6,2 g) se purificó mediante cromatografía flash (cartucho de 220 g, heptano:MTBE 99:1-3:97 como eluyente) para separar la pequeña cantidad de alcohol formada (ca. 20%) y dio el aldehído deseado como una mezcla de regioisómeros (misma proporción que el material de partida), 4,0 g que se purificó de nuevo por destilación Kugelrohr (105-110°C, 1,0 mbar) para dar el aldehído puro 3,2 g, 54% como una mezcla de regioisómeros (misma proporción que el material de partida).

50 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) : δ 9,82-9,80 (m, 1H), 7,12-6,94 (m, 3H), 2,93 (q, J 7,8, 2H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 2H), 1,91 (t, J 7,2, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,23 (s, 3H) ppm.

55 ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 201,9, 201,9 (d), 153,1, 150,7 (s), 143,3, 140,9 (s), 138,4, 138,2 (s), 126,4, 126,2 (d), 124,5, 124,4 (d), 122,0, 121,9 (d), 45,7, 45,5 (t), 43,9, 43,6 (s), 41,6, 41,5 (t), 29,9, 29,6 (t), 28,6, 28,5 (q), 28,6 (q), 28,2, 28,0 (t) ppm.

REIVINDICACIONES

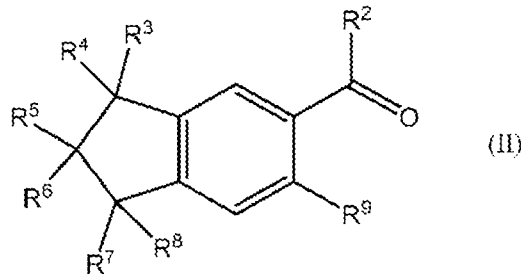
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



5 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en el que R¹ y R², independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂; R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; o dos grupos entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se toman juntos y forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₅₋₈ y los demás grupos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente;

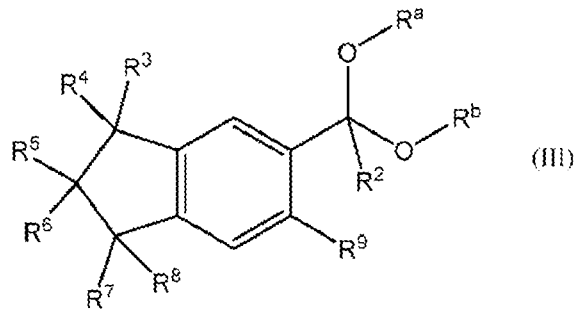
que comprende las etapas siguientes

10 convertir un compuesto de fórmula



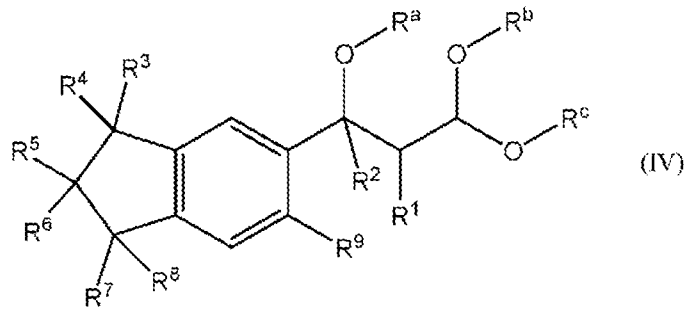
en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en los que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen el mismo significado que los definidos anteriormente;

en un acetal de fórmula



15 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en los que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen el mismo significado que los definidos anteriormente; R^a y R^b, independientemente entre sí, representan un grupo alquilo C₁₋₄ o R^a y R^b, cuando se toman juntos, representan un grupo alcanodiilo C₂₋₅;

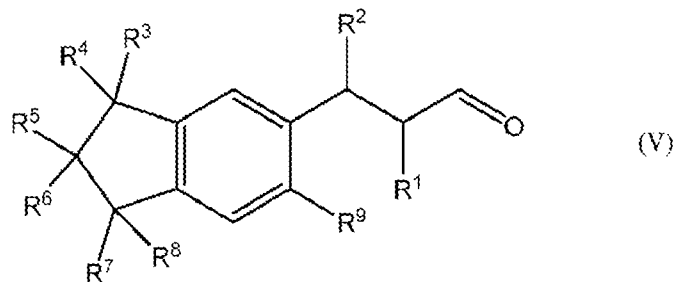
20 b) tratar el acetal obtenido en la etapa a) con un ácido y un compuesto de fórmula CHR¹=CH-OR^c; en el que R^c representa un grupo alquilo C₁₋₄ y R¹ tiene el mismo significado que el definido anteriormente; para obtener un compuesto de fórmula



en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en el que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R^a, R^b y R^c tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; y

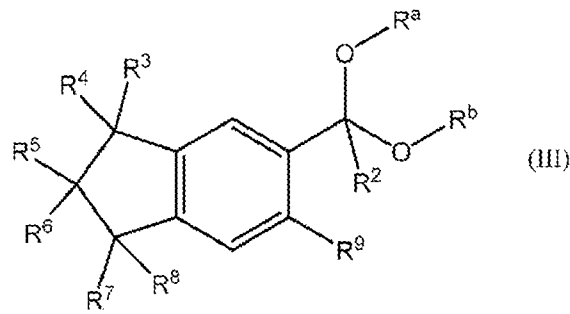
c) tratar el compuesto de fórmula (IV) con un ácido para obtener un compuesto de fórmula (I).

- 5 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^a y R^b, independientemente entre sí, representan un grupo alquilo C₁₋₃.
3. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R^a y R^b, independientemente entre sí, representan un grupo metilo.
4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^c es un grupo metilo o etilo.
- 10 5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^c es un grupo etilo.
6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹ y R², independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; preferentemente, R¹ y R² representan un átomo de hidrógeno.
- 15 7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃.
8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que uno o dos grupos de entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ representan un grupo alquilo C₁₋₃ y los demás representan un átomo de hidrógeno.
9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el paso a) se lleva a cabo en presencia de un ácido y un reactivo seleccionado del grupo que consiste en ortoformato de trialquilo C₁₋₄, alcohol C₁₋₄ y diol C₂₋₅.
- 20 10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el ácido utilizado en el paso b) se selecciona del grupo que consiste en complejos de trifluoruro de boro, cloruro de zinc anhidro y ácido *para* tolueno sulfónico.
11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el ácido utilizado en el paso c) se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido acético acuoso, ácido propiónico, ácido sulfúrico acuoso, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico acuoso.
- 25 12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el compuesto de fórmula (I) se hidrogenará en un compuesto de fórmula



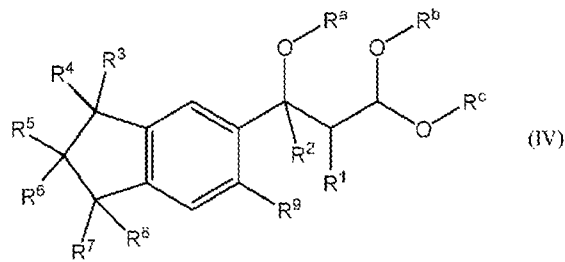
- 30 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en el que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen el mismo significado que el definido en la reivindicación 1.

13. Un compuesto de fórmula



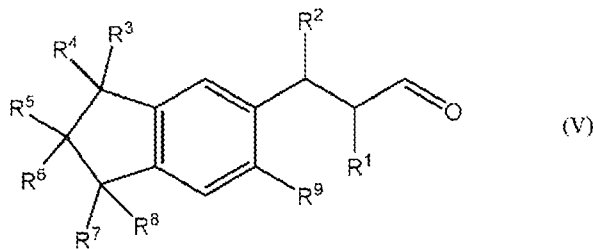
5 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en el que R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂; R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; o dos grupos entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se toman juntos y forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₅₋₈ y los demás grupos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R^a y R^b, independientemente uno del otro, representan un grupo alquilo C₁₋₄ o R^a y R^b, cuando se toman juntos, representan un grupo alcanodiilo C₂₋₅; siempre que cuando R^a y R^b sean grupos etilo, entonces R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ no sean átomos de hidrógeno y cuando R^a y R^b sean grupos metilo o etilo o R^a y R^b se tomen juntos y representen un grupo 1,2-etandiilo, entonces R³, R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ sean grupos metilo y R⁶ sea un átomo de hidrógeno o R³, R⁴ y R⁸ sean grupos metilo, R⁷ sea un grupo etilo y R⁵ y R⁶ sean átomos de hidrógeno están excluidos.

14. Un compuesto de fórmula



15 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en el que R¹ y R², independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂; R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ o dos grupos entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se toman juntos y forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₅₋₈ y los demás grupos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R^a y R^b, independientemente entre sí, representan un grupo alquilo C₁₋₄ o R^a y R^b, cuando se toman juntos, representan un grupo alcanodiilo C₂₋₅; R^c representa un grupo alquilo C₁₋₄.

20 15. Un compuesto de fórmula



25 en forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de los mismos, y en el que R¹ y R², independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂; R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ o dos grupos entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se toman juntos y forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₅₋₈ y los demás grupos tienen el mismo significado que los definidos anteriormente; siempre que cuando R⁹ sea un átomo de hidrógeno, al menos un grupo entre R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, sea un grupo alquilo C₁₋₄; o cuando R⁹ sea un átomo de hidrógeno y R⁵ sea un grupo metilo o n-propilo, al menos un grupo entre R¹, R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸, no sea un átomo de hidrógeno; o se excluyen 3-(3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanal, 3-(3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)butanal, 3-(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanal, 3-(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-metilpropanal, 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanal, 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-metilpropanal o 3-(1,1,6-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanal.