



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 229**

51 Int. Cl.:
C07C 45/66 (2006.01)
C07C 49/603 (2006.01)
C07C 49/623 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09705574 .3**
96 Fecha de presentación : **08.01.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2247564**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2010**

54 Título: **Ciclohexenonas sustituidas.**

30 Prioridad: **01.02.2008 PCT/IB2008/050389**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.10.2011

73 Titular/es: **FIRMENICH S.A.**
1, Route des Jeunes
P.O. Box 239
1211 Geneva 8, CH

72 Inventor/es: **Knopff, Oliver**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

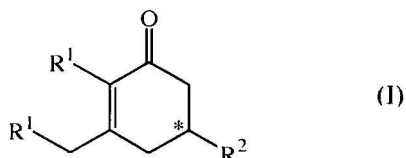
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Ciclohexenonas sustituidas

Campo técnico

La presente invención se refiere al campo de la síntesis orgánica y, más específicamente, se refiere a un procedimiento para la preparación de un derivado de ciclohexenona ópticamente activo de fórmula



en la que R¹ y R² son como se definen a continuación.

Técnica anterior

Los derivados de ciclohexenona ópticamente activos son intermedios o unidades formadoras útiles para la síntesis de diversos compuestos más complejos, tales como esteroides o cetonas macrocíclicas, que se sabe que son odorantes de almizcle útiles como algunas 3-metil cicloalquenonas C₁₄, C₁₅ o C₁₆.

A pesar de este hecho, según el entender de los presentes inventores, la técnica anterior informa sólo pocos procedimientos para preparar un derivado de ciclohexenona ópticamente activo a partir de una dicetona aquiral o un aducto de aldol.

En las solicitudes de patente WO 2005/077875 y WO 2007010483, se describe el uso de sales de amino alcoholes quirales y el uso de una dicetona aquiral o de un aducto de aldol aquiral como material de partida.

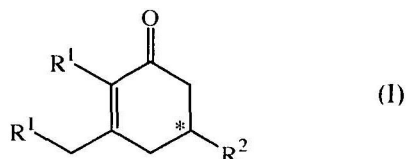
En otro documento (véase C. Agami y col. en Bulletin de la Société Chimique de France, 1987, 358), se informa el uso de una cantidad catalítica de L-prolina (un aminoácido secundario) para obtener una ciclohexenona similar a la de la presente invención. Sin embargo, como se mostrará a continuación, en el Ejemplo, dicho procedimiento es ineficaz cuando se aplica al sustrato de la presente invención.

Es por consiguiente un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento alternativo y eficaz para preparar ciclohexenonas más pesadas ópticamente activas de fórmula (I).

Descripción de la invención

Los inventores han descubierto ahora que se puede preparar un compuesto ópticamente activo (I) de forma catalítica usando algunos derivados de aminoácidos para promover la reacción.

Por lo tanto, un primer objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula

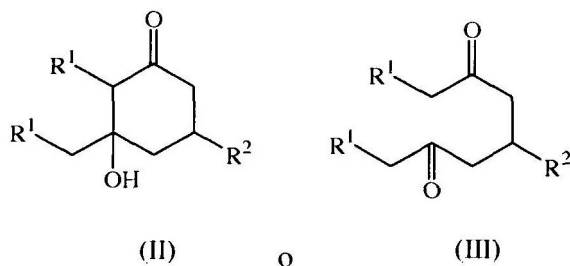


en la que el asterisco significa que dicho compuesto (I) está en una forma ópticamente activa;

los grupos R¹, tomados por separado, son idénticos y representan un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo C₁₋₇ aquiral, lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido o, como alternativa, dichos dos R¹, tomados juntos, representan un grupo alcanodiilo, alquendiilo o alquindiilo C₂-C₁₂ lineal, opcionalmente sustituido;

R² representa un grupo alquilo o alquenilo C₁₋₇ aquiral, lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido o un grupo fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido;

mediante el tratamiento de una cetona de una de las fórmulas



en las que el asterisco, R^1 y R^2 tienen el significado indicado anteriormente y el compuesto (II) puede estar en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros, diastereoisómeros o de una mezcla de los mismos; con un sistema de reacción que comprende

- 10 - al menos una sal de un aminoácido primario ópticamente activo, o
- al menos un aminoácido primario ópticamente activo, o

una mezcla de los mismos.

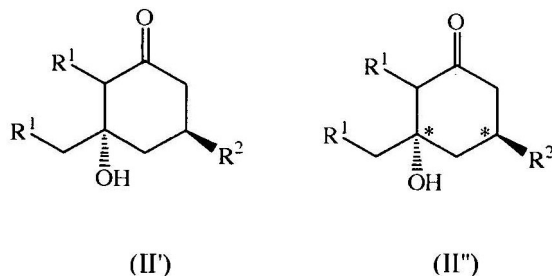
Según una forma de realización particular de la invención, los dos grupos R^1 se toman juntos y representan un grupo alcanodíilo o alquenodíilo C_6-C_{12} lineal, opcionalmente sustituido.

- 15 Según una forma de realización particular de la invención, R^2 representa un grupo alquilo o alqueno C_{1-3} aquiral, lineal o ramificado o C_{5-6} cíclico o un grupo fenilo o bencilo. Más particularmente, dicho R^2 puede representar un grupo metilo o fenilo.

Como se mencionó anteriormente, R^1 y R^2 can estar sustituidos, por ejemplo por uno o dos grupos. Como ejemplos no limitantes, dichos grupos son grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo C_{1-5} .

- 20 Se entiende que según las formas de realización anteriores, las correspondientes cetonas (II) o (III) son las que tienen el mismo significado para R^1 y R^2 .

Sin embargo, en el caso que se use una cetona (II) como material de partida, según otra forma de realización de la invención, dicho compuesto es de las fórmulas (II') o (II'')



- 30 en las que los sustituyentes OH y R^2 están en una configuración relativa trans y el asterisco significa que dicho compuesto (II'') está en una forma ópticamente activa.

Ejemplos de formas de realización específicas de dicho compuesto (I) son (S)-14-metil-biciclo[9,4,0]pentadec-1(11)-en-12-ona o (R)-14-metil-biciclo[9,4,0]pentadec-1(11)-en-12-ona o una mezcla ópticamente activa de dichos estereoisómeros, y la cetona de partida es 3-metil-1,5-ciclopentadecanodiona. En otra forma de realización, dicho compuesto (I) es 15-metilbiciclo[10,4,0]hexadec-1(12)-en-13-ona, y la cetona de partida es 3-metil-1,5-ciclohexadecanodiona.

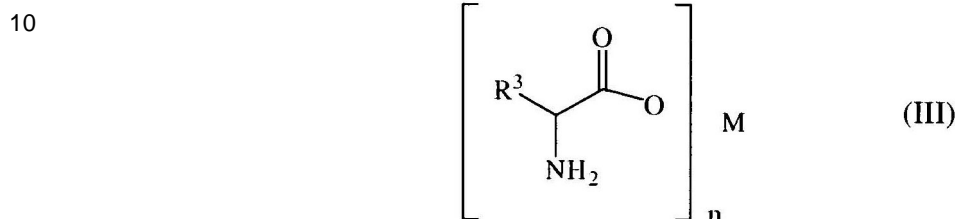
El procedimiento de la invención también es útil para la preparación de la 13-metilbiciclo[8,4,0]tetradec-1(10)-en-11-ona o de la 15-metilbiciclo[10,4,0]hexadec-1(12)-en-13-ona ópticamente activa, que son intermediarios para la preparación de los ingredientes de almizcle conocidos 3-metil-5-ciclotetradecen-1-ona o 3-metil-5-ciclohexadecen-1-ona, respectivamente.

El sistema de reacción necesario para llevar a cabo el proceso de la invención comprende, como se anticipó anteriormente, un aminoácido primario ópticamente activo en forma de sal o un aminoácido primario ópticamente activo, o una mezcla de los mismos.

En el presente documento, "aminoácido primario ópticamente activo" significa un α -aminoácido en el que el grupo amino es un grupo NH_2 , y en el que dicho aminoácido posee un exceso enantiomérico (e.e.) comprendido entre el 100% y el 5%.

- 5 En general, los aminoácidos primarios ópticamente activos o las sales que tenían un e.e. más alto proporcionaron compuestos (I) con e.e. más alto. Por consiguiente, según una forma de realización particular de la invención, en dicho procedimiento de la invención se utilizó un aminoácido primario ópticamente activo que tenía un e.e. de al menos 50% o incluso de al menos 90%.

Dicha sal de un aminoácido primario ópticamente activo puede estar en la forma de una sal carboxilato o de una sal de amonio. En particular dicha sal puede ser un compuesto de fórmula



- 15 en la que R^3 representa un grupo hidrocarburo $\text{C}_6\text{-C}_{11}$ que comprende de 3 a 7 átomos de nitrógeno y/u oxígeno o un grupo hidrocarburo $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ que comprende opcionalmente desde uno hasta cuatro heteroátomos tales como oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, halógeno y/o selenio; y M representa

- un catión alcalino o un amonio cuaternario $\text{C}_4\text{-C}_{15}$, y n es 1;
- un catión alcalinotérreo, y n es 2; o
- 20 - un catión de lantánido o del Grupo (III) (es decir Y, Sc, La), y n es 3.

En particular, dicho grupo R^3 puede ser el residuo de un aminoácido que se presenta en la naturaleza o de uno de sus derivados, es decir, dicha sal deriva de un aminoácido natural.

Según una forma de realización particular de la invención, R^3 puede representar un grupo hidrocarburo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ que comprende opcionalmente uno, dos o tres átomos de oxígeno, nitrógeno y/o azufre.

- 25 Según una forma de realización particular de la invención, R^3 puede representar uno de los siguientes grupos:

- un grupo de fórmula $(\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2)\text{NH}(\text{CH}_2)_4$;
- un grupo alquilo o alquenilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, lineal, ramificado o cíclico;
- un grupo $(\text{CH}_2)_c\text{R}^4$ en el que c es 1 o 2, y R^4 representa un grupo COOR^5 o $\text{CON}(\text{R}^5)_2$, con R^5 que representa un átomo de hidrógeno o un grupo bencilo o un grupo alquilo o un alilo $\text{C}_1\text{-C}_5$;
- 30 - un grupo CH_2R^6 , en el que R^6 representa un heterociclo $\text{C}_3\text{-C}_9$ que comprende tres heteroátomos tales como oxígeno, nitrógeno y/o azufre;
- un grupo CH_2OR^5 o $\text{CH}(\text{OR}^5)\text{CH}_3$, en el que R^5 tiene el significado proporcionado anteriormente;
- un $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_c\text{R}^7$, en el que R^7 es un grupo $\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{N}(\text{R}^5)_2$ o $\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOR}^5$, en el que c y R^5 tienen el significado proporcionado anteriormente;
- 35 - un grupo $(\text{CH}_2)_c\text{C}_6\text{H}_5\text{-vR}^{5'}$, en el que $\text{R}^{5'}$ representa un grupo R^5 , un grupo nitro, un grupo NR^5_2 o un grupo OR^5 o un haluro, v es 0, 1 o 2, y en el que c y R^5 tienen el significado proporcionado anteriormente; o
- un grupo $(\text{CH}_2)_c\text{S}(\text{O})_a(\text{Q})_b\text{R}^8$, en el que a y b representan 0 o 1, en el que Q es O o NH, R^8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo R^5 , un grupo tritilo o un grupo $(\text{CH}_2)_d(\text{C}_6\text{H}_5\text{-vR}^{5'})$, en el que d es 0 o 1, y en el que v, c y R^5 tienen el significado proporcionado anteriormente.

- 40 Según una forma de realización particular de la invención, dicho grupo R^3 representa:

- un grupo alquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, lineal, ramificado o cíclico, tal como isopropilo, isobutilo, sec-butilo o ciclohexilmetilo;
- un grupo $(\text{CH}_2)_c\text{R}^4$ en el que c es 1 o 2, y R^4 representa un COOH o CONH_2 ;
- un grupo CH_2R^6 , R^6 es un $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ o un grupo heterocíclico $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}$;

- un $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_c\text{R}^7$, en el que R^7 es un grupo $\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, un grupo CH_2NH_2 , en el que c tiene el significado proporcionado anteriormente;

- un grupo $(\text{CH}_2)_c\text{C}_6\text{H}_5-\nu\text{R}^{5'}$, en el que $\text{R}^{5'}$ representa un grupo R^5 , un grupo nitro o un grupo OR^5 , ν es 0, 1 o 2, en el que R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o bencilo, y en el que c tiene el significado proporcionado anteriormente;

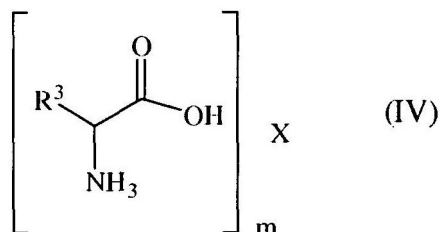
- un $(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ o un $(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^9$, en el que R^9 representa un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$; o

- un grupo $(\text{CH}_2)_c\text{SR}^8$, en el que R^8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo $\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5-\nu\text{R}^{5'})$, en el que ν , c y $\text{R}^{5'}$ tienen el significado proporcionado anteriormente.

Según una forma de realización particular de la invención, M es un catión alcalino, Ba^{2+} , un amonio cuaternario $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, La^{3+} .

Según otra forma de realización, dicho M puede ser elegido de manera ventajosa entre Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ , Ba^{2+} , La^{3+} o $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)(\text{Me})_3\text{N}^+$.

Como alternativa, dicha sal puede ser un compuesto de fórmula



en la que R^3 tiene el mismo significado que en la fórmula (III) y X representa

- nitrato, hidrógeno sulfato, hidrógeno carbonato, un haluro, un sulfonato de $\text{C}_0\text{-C}_{18}$, borato de $\text{C}_0\text{-C}_{24}$, un fosfonato o fosfato o fosfinato de $\text{C}_2\text{-C}_{18}$, o un mono carboxilato de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, y m es 1; o

- sulfato, carbonato o un di-carboxilato de $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, y m es 2,

- o un anión de fórmula $\text{H}_\nu\text{PO}_3^{(3-\nu)-}$, en el que ν es 0, 1 o 2, y m es 1, 2 o 3.

Según una forma de realización particular de la invención, X es Cl^- , sulfonato de $\text{C}_0\text{-C}_7$, BF_4^- , $\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4^-$, $(\text{R}^4\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{O}^-$, $\text{R}^4_2\text{P}(\text{O})\text{O}^-$ o $\text{R}^4\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{O}^-$, en el que R^4 representa un grupo hidrocarburo $\text{C}_1\text{-C}_7$, un mono carboxilato de $\text{C}_1\text{-C}_6$, un di-carboxilato de $\text{C}_2\text{-C}_6$ o HPO_3^{2-} .

Según otra forma de realización, dicha X puede ser elegida de manera ventajosa entre CF_3SO_3^- , $\text{nC}_{18}\text{H}_{30}\text{SO}_3^-$, HSO_4^- , CH_3CO_2^- , $\text{ClCH}_2\text{CO}_2^-$, sulfonato de alcanfor, $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3^-$, $\text{MeC}_6\text{H}_5\text{SO}_3^-$, BF_4^- , $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{O}^-$, $(\text{BUO})_2\text{P}(\text{O})\text{O}^-$, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})\text{O}^-$, $(\text{tBu})\text{P}(\text{OH})_2\text{O}^-$, $(\text{C}_6\text{H}_5)\text{P}(\text{OH})_2\text{O}^-$, un carboxilato alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, CF_3COO^- , $(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2\text{N}^-$, oxalato o ftalato.

La sal de aminoácido puede usarse en forma de una sal preformada o puede formarse in situ antes de su uso, por ejemplo mediante la mezcla previa de un aminoácido primario y una sal adecuada del catión M o del anión X , tal como una sal básica de M o una sal ácida de X . Ejemplos típicos de dicha sal de catión M o X se proporcionan en el Ejemplo del presente documento a continuación.

El sistema de reacción también puede comprender un aminoácido primario ópticamente activo, es decir un compuesto de fórmula $\text{R}^3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, en el que R^3 tiene, de preferencia, el mismo significado que anteriormente.

Como se mencionó anteriormente, las sales de fórmula (III) o (IV) pueden obtenerse a partir de un compuesto de fórmula $\text{R}^3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$. Como ejemplos no limitantes de dicho aminoácido primario ópticamente activo, usado para generar las sales de fórmula (III) o (IV) o como componentes del sistema de reacción, se pueden citar, como ejemplos no limitantes, los siguientes:

fenilalanina, cisteína y sus derivados sustituidos en S - tales como fenilcisteína, bencilcisteína o tritilcisteína- tirosina y sus derivados sustituidos en O - tales como O-metil tirosina u O-bencil tirosina - dimetoxifenilalanina, p-NO₂-fenilalanina, triptófano, valina, metionina, sulfona/sulfóxido de metionina o incluso butionina sulfoximina, asparaginas o lisina;

estando dicho aminoácido en una forma ópticamente activa.

Según una forma de realización particular de la invención, el sistema de reacción comprende:

- al menos una sal de un aminoácido primario ópticamente activo; y
- opcionalmente al menos un aminoácido primario ópticamente activo.

5 Según una forma de realización particular de la invención, cuando una sal de un aminoácido primario ópticamente activo se utiliza junto con un aminoácido primario ópticamente activo, entonces dichos ácidos son iguales, por ejemplo los grupos R^3 son idénticos para ambos compuestos.

Según una forma de realización particular de la invención, sólo se utiliza un tipo de sal de aminoácido y opcionalmente sólo un tipo de aminoácido.

Según una forma de realización particular del procedimiento de la invención, se utiliza una sal de aminoácido de fórmula (III).

10 La sal de un aminoácido primario ópticamente activo (sal de aminoácido) o el aminoácido primario ópticamente activo (aminoácido) puede añadirse al medio de reacción en un gran variedad de concentraciones, en relación al material de partida (II) o (III). Dichas cantidades pueden ser estequiométricas, o superiores a las estequiométricas o incluso pueden ser cantidades catalíticas, es decir cantidades subestequiométricas.

15 Como ejemplos no limitantes, pueden citarse valores de cantidad total de sales de aminoácidos que varían desde 0 hasta 3 equivalentes molares, en relación a la cetona de partida (II) o (III). De preferencia, la concentración total de sal de aminoácido primario ópticamente activa estará comprendida entre 0,05 y 1,5 equivalentes molares. Aún más precisamente, según algunas formas de realización de la invención, la concentración total de sal de aminoácido estará comprendida entre 0,1 y 1,0 equivalentes molares. Resulta evidente que la concentración óptima de dicha sal de aminoácido dependerá de la naturaleza de la última y del tiempo de reacción deseado.

20 De manera similar, como ejemplos no limitantes, se pueden citar valores de concentración total de aminoácido que varían entre 0,0 y 3 equivalentes molares, en relación a la cetona de partida (II) o (III). De preferencia, la concentración total de aminoácido primario ópticamente activo estará comprendida entre 0,05 y 1,0 equivalentes molares.

25 Aún más precisamente, según algunas formas de realización de la invención, la concentración total de aminoácido estará comprendida entre 0,1 y 10 equivalentes molares en relación a la concentración total de sal de aminoácido.

Una vez más, resulta evidente que la concentración óptima de dicho aminoácido dependerá de la naturaleza del último y del tiempo de reacción deseado.

30 Un subproducto del procedimiento de la invención es el agua. Según una forma de realización particular de la invención, el procedimiento puede llevarse a cabo en presencia de un medio para la eliminación del agua. Según una forma de realización de preferencia de la invención, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de dichos medios de eliminación del agua.

35 Por medio de la expresión "un medio de eliminación del agua", los inventores se refieren en la presente memoria a un compuesto o una sustancia capaz de atrapar el agua que se forma durante la reacción (medios químicos), o cualquier condición experimental capaz de eliminar el agua de un medio de reacción (medios físicos). Es decir, dichos medios pueden eliminar del medio de reacción el agua formada durante la reacción por medio de un mecanismo químico (por ejemplo, un mecanismo de absorción o por medio de una reacción química) o por medio de un mecanismo físico (por ejemplo, por destilación normal o destilación azeotrópica).

Ejemplos típicos, no limitantes de medios químicos útiles son:

- i) un hidruro alcalino o alcalinotérreo, tal como NaH, KH, CaH_2 , LiH, MgH_2 ;
- 40 ii) un material inorgánico insoluble en el medio de reacción, capaz de formar un clatrato con agua, tal como una zeolita anhidra, de preferencia del tipo 4 o 5 Å, o $MgSO_4$, Na_2SO_4 , Na_2O , $CaCl_2$ o $MgCl_2$ anhidros; o
- iii) un material orgánico, capaz de reaccionar con agua formando compuestos no ácidos, tales como un ortoéster, N-metil-N-trimetilsilil-trifluoroacetamida o 1-trimetilsililimidazol.

45 El medio de eliminación del agua puede añadirse al medio de reacción en una gran variedad de cantidades que dependen de la naturaleza exacta del medio de eliminación del agua. En general, se ha observado que cuanto mayor es la cantidad de medio de eliminación del agua empleado, o cuanto más eficaz, mejor resulta para el procedimiento. Sin embargo, la adición de cantidades superiores a tres veces la cantidad teóricamente necesaria para atrapar toda el agua que teóricamente puede formarse, no proporciona ningún beneficio adicional apreciable. También se aplica el mismo razonamiento cuando se utiliza un medio físico para la eliminación del agua

50 El procedimiento de la invención puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente. Dicho disolvente debe ser químicamente compatible con la reacción y no debe desactivar el sistema catalítico.

Un disolvente adecuado es un disolvente orgánico, prótico o aprótico, que posee un punto de ebullición compatible con las condiciones experimentales. Ejemplos no limitantes de tales disolventes son por ejemplo, éteres C₃-C₉, ésteres, amidas, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos lineales o ramificados o cíclicos, disolventes clorados y sus mezclas. De más preferencia, el disolvente es un éter C₄-C₆, tal como THF, 2-metil-THF, o dioxano, amidas C₃-C₆, tales como DMF o N-metil pirrolidona, cloruro de metileno, tolueno, p-xileno, N-metilmorfolina, tetrónico, sulfolano, DMSO, tetraglyme y sus mezclas.

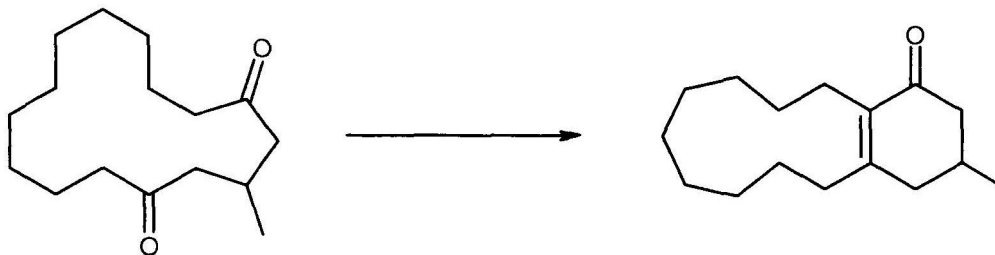
La temperatura a la que puede llevarse a cabo este procedimiento de la invención, en cualquiera de sus formas de realización, está comprendida entre 10 °C y 150 °C, de preferencia entre 20 °C y 100 °C. Por supuesto, una persona experta en la técnica también es capaz de seleccionar la temperatura de preferencia en función del punto de fusión y de ebullición de los productos de partida y finales y/o de un determinado disolvente.

Ejemplos

La invención, en todas sus formas de realización, se describirá ahora con mayor detalle por medio de los siguientes ejemplos, en los que las abreviaturas tienen el significado usual en la técnica, las temperaturas se indican en grados centígrados (°C); los datos de los espectros RMN se registraron en CDCl₃ con un instrumento de 360 MHz o 100 MHz para ¹H ó ¹³C, respectivamente, los desplazamientos químicos δ se indican en ppm con respecto a TMS como patrón, las constantes de acoplamiento J se expresan en Hz.

Ejemplo 1

Preparación de 14-metil-biciclo[9,4,0]pentadec-1(11)-en-12-ona ópticamente activa



a) Procedimiento general:

En el recipiente de reacción, se formó el sistema catalítico in situ agitando el aminoácido primario ópticamente activo con una sal adecuada del catión M o anión X, a 60-70 °C en 0,5 ml de DMSO bajo vacío (8 mbar) durante 18 horas. A continuación, se introdujeron 250 mg de 3-metil-1,5-ciclopentadecanodiona en 0,7 ml de DMSO. Se calculó la cantidad total de DMSO presente para mantener la concentración de la dicetona de partida entre 0,1 y 1 M al principio de la reacción.

La mezcla de reacción se agitó bajo vacío (8 mbar) a 60 °C y se realizó el seguimiento por CG. Para detener la reacción, la mezcla se hidrolizó con agua o con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Después de la extracción de la fase acuosa con dietiléter, se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se filtró. Se eliminó el disolvente bajo vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida o destilación de balón a balón dando el producto deseado, es decir, (S)-14-metil-biciclo[9.4.0]pentadec-1(11)-en-12-ona o (R)-14-metil-biciclo[9.4.0]pentadec-1(11)-en-12-ona o una mezcla ópticamente activa de dichos estereoisómeros según la configuración del aminoácido.

RMN de ¹H: 1,04 (d, J = 6,1, 3H), 1,18-1,46 (m, 10H), 1,50-1,75 (m, 4H), 1,97-2,15 (m, 3H), 2,30-2,40 (m, 3H), 2,41-2,56 (m, 3H).

RMN de ¹³C: 21,3, 23,5, 24,6, 25,1, 25,3, 25,5, 26,0, 26,2, 26,6, 29,7, 32,3, 38,3, 46,7, 136,3, 158,2, 199,7.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: rendimientos y e.e. del producto final en función del sistema catalítico usado

Aminoácido ^{b)}	Sistema catalítico ^{a)}		Eq. ¹⁾	t ²⁾	Rendimiento ³⁾	e.e. ⁴⁾
	Eq. ¹⁾	Sal del catión M o del anión X				
D-Met	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	1	80%	ee del 57% (S)
D-Met*	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	1	79%	ee del 56% (S)
D-Met	0,5	CsOH·H ₂ O	0,1	2	78%	ee del 56% (S)
D-Met ⁽⁶⁾	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	1	77%	ee del 57% (S)
D-Met ^(5,7)	1	CsOH·H ₂ O	0,3	1	30%	ee del 54% (S)
L-Met sulfona	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	3	80%	ee del 53% (S)

(continuación)

Aminoácido ^{b)}	Sistema catalítico ^{a)}		Eq. ¹⁾	t ²⁾	Rendimiento ³⁾	e.e. ⁴⁾
	Eq. ¹⁾	Sal del catión				
		M o del anión X				
D-Met	0,5	RbOH (H ₂ O al 50%)	0,3	1	90%	ee del 56% (S)
D-Met*	0,5	RbOH (H ₂ O al 50%)	0,3	1	84%	ee del 50% (S)
D-Met ⁵⁾	1	KOH	0,3	2	83%	ee del 47% (S)
D-Met ⁵⁾	1	KOH	0,3	5	99%	ee del 47% (S)
D-Met*	0,5	KOH	0,3	2	66%	ee del 54% (S)
D-Met	0,5	NaOH	0,3	2	88%	ee del 54% (S)
D-Met	0,5	LiOH	0,3	3	92%	ee del 51% (S)
D-Met*	0,5	Cs ₂ CO ₃	0,15	3	88%	ee del 52% (S)
D-Met*	0,5	CsF	0,3	3	97%	ee del 49% (S)
D-Met	0,5	La(OH) ₃	0,3	3	57%	ee del 47% (S)
D-Met	0,5	BnN(CH ₃) ₃ OH (H ₂ O al 40%)	0,3	3	59%	ee del 48% (S)
D-Met	0,5	KCl	0,3	3	59%	ee del 43% (S)
D-Met	0,5	Ba(OH) ₂	0,25	2	76%	ee del 40% (S)
D-Met	0,5	NaCl	0,3	3	63%	ee del 46% (S)
D-Phe*	1	Ácido oxálico	0,5	7	51%	ee del 49% (S)
D-Met*	0,5	KH	0,3	1	83%	ee del 58% (S)
D-Met*	0,5	NaH	0,5	5	82%	ee del 48% (S)
L-Trp	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	1	99%	ee del 34% (R)
O-Me-L-Tyr	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	6	72%	ee del 48% (R)
L-Tyr	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	2	99%	ee del 30% (R)
L-Leu	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	1	30%	ee del 45% (R)
L-Val	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	3	82%	ee del 52% (R)
L-Lys	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	2	93%	ee del 52% (R)
L-Ans	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	2	27%	ee del 50% (R)
L-BnCys ^{5).8)}	1	CsF	0,3	1	41%	ee del 41% (R)
L-Trp ^{5).8)}	1	CsF	0,3	1	72%	ee del 35% (R)
L-Pro ⁹⁾	0,2	--	-	5	0%	--
L-Pro ¹⁰⁾	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	1	1%	--
Se-L-Meth	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	1	92%	ee del 56% (R)
Iso-L-Leu	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	2	69%	ee del 35% (R)
L-Ala	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	2	68%	ee del 43% (R)
L-HomoSer	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	2	68%	ee del 52% (R)
S-Prop-L-Cys	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	2	20%	ee del 61% (R)
Dimetoxi-L-Phe	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	2	38%	ee del 57% (R)
D-Homo-Phe	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	2	69%	ee del 43% (S)
p-Nitro-L-Phe	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	1	22%	ee del 48% (R)
L-But-sulfox	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	2	90%	ee del 51% (R)
1-meth-D-Trp	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	2	91%	ee del 41% (S)
D-Meta*	0,5	KOH	0,5	1	54%	ee del 47% (S)
D-Met*	0,5	CsOH·H ₂ O	0,1	1	77%	ee del 63% (S)
D-Met	0,5	NaOH	0,3	1	63%	ee del 59% (S)
D-Pyr-Ala	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	1	100%	ee del 54% (R)
L-Nor-Val	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	1	60%	ee del 46% (S)
4-F-D-Phe	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	1	65%	ee del 50% (R)
L-Homo-Phe	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	1	58%	ee del 36% (R)
N-ε-acetil-L-Lys	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	2	88%	ee del 40% (R)
o-bz-L-Ser	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	2	72%	ee del 38% (R)
α-amicycloh –prop-acid	0,5	CsOH·H ₂ O	0,3	2	81%	ee del 38% (S)
S-Eth-L-Cys	1	CsOH·H ₂ O	0,5	2	98%	ee del 51% (R)
L-Trp	0,5	-----		3	100%	ee del 34% (R)
D-Met	0,5	CsOH·H ₂ O	0,1	2	94%	ee del 60% (R)

(continuación)

*: el aminoácido, la sal del catión M o del anión X y la dicetona de partida se hicieron reaccionar directamente bajo vacío en DMSO a 60 °C.

a) El sistema catalítico comprende una mezcla del aminoácido primario ópticamente activo en forma de una sal y del aminoácido primario ópticamente activo.

b) Aminoácido primario ópticamente activo.

1) Número de equivalentes molares introducidos, en relación a la dicetona de partida.

2) Duración de la reacción en días.

3) Determinado mediante CG.

4) Determinado haciendo reaccionar el producto final con un exceso de LiAlH_4 en THF seco. Después de la hidrólisis, la filtración y la extracción con Et_2O , el alcohol alílico obtenido se analizó mediante CG con una columna quiral (CHIRASIL DEX DB) para determinar el exceso enantiomérico del alcohol alílico resultante.

5) La reacción se realizó en 2,4 ml de DMSO.

6) La reacción se realizó en NMP.

7) Después de la formación in situ del sistema catalítico (bajo vacío a 60 °C), la reacción se llevó a cabo a presión atmosférica.

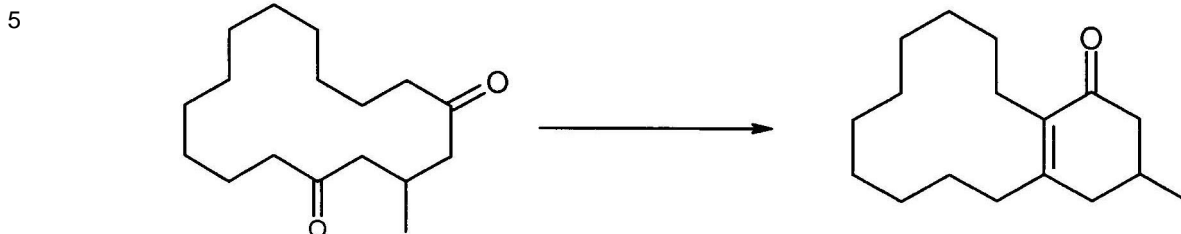
8) El aminoácido, la sal del catión M y la dicetona de partida se hicieron reaccionar directamente en DMSO a 60 °C.

9) La reacción se llevó a cabo con las condiciones descritas por Agami y col., (véase Bulletin de la Société Chimique de France, 1987, 358) pero en DMF a temperatura ambiente.

10) La reacción se llevó a cabo usando un aminoácido que es un aminoácido primario, pero con el procedimiento de la presente invención.

Ejemplo 2

Preparación de 15-metilbiciclo[10,4,0]hexadec-1(12)-en-13-ona ópticamente activa



10 a) Procedimiento general:

En el recipiente de reacción, se formó el sistema catalítico in situ agitando el aminoácido primario ópticamente activo con una sal adecuada del catión M o del anión X, a 60 °C en 0,13 ml de DMSO bajo vacío (8 mbar) durante 18 horas. Tras bajar la temperatura hasta 40 °C, se introdujeron 50 mg de 3-metil-1,5-ciclohexadecanodiona en 0,1 ml de DMSO. Se calculó la cantidad total de DMSO presente para mantener la concentración de la dicetona de partida entre 0,1 y 1 M al principio de la reacción.

La mezcla de reacción se agitó bajo vacío (8 mbar) a 40 °C y se realizó el seguimiento por CG. Para detener la reacción, la mezcla se hidrolizó con agua o con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . Después de la extracción de la fase acuosa con éter dietílico, se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se filtró. Se eliminó el disolvente bajo vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida o destilación de balón a balón dando el producto deseado, es decir (S)-15-metil-biciclo[10,4,0]hexadec-1(12)-en-13-ona o (R)-15-metil-biciclo[10,4,0]hexadec-1(12)-en-13-ona o una mezcla ópticamente activa de dichos estereoisómeros según la configuración del aminoácido.

RMN de ^1H : 2,47-2,20 (m, 6H), 2,14-1,99 (m, 3H), 1,69-1,37 (m, 14H), 1,27-1,21 (m, 2H), 1,02 (d, J = 5,1, 3H).

RMN de ^{13}C : 199,8, 158,5, 135,1, 46,5, 38,9, 31,9, 29,8, 27,0, 26,3, 25,7, 25,5, 25,1, 24,2, 23,0, 22,8, 22,0, 21,2.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

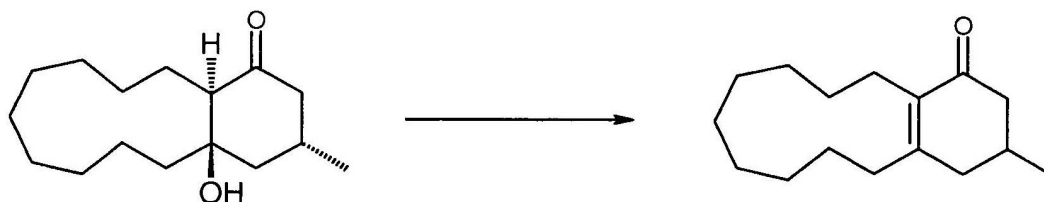
Tabla 2: rendimientos y e.e. del producto final en función del aminoácido utilizado

Sistema catalítico ^{a)}				t ²⁾	Rendimiento ³⁾	e.e. ⁴⁾
Aminoácido ^{b)}	Eq. ¹⁾	Sal del catión M o del anión X	Eq. ¹⁾			
D-Met	0,5	CsOH·H ₂ O	0,5	2	98%	ee del 77% (S)
L-Phe*	1	Ácido oxálico	0,5	1	60%	ee del 54% (R)
Se-L-Meth	1	CsOH·H ₂ O	0,5	10	93%	ee del 62% (R)
D-Eth	1	CsOH·H ₂ O	0,5	8	84%	ee del 56% (S)
D-Pyr-Ala	1	CsOH·H ₂ O	0,5	4	95%	ee del 47% (R)
S-Eth-L-Cys	1	CsOH·H ₂ O	0,5	2	100%	ee del 60% (R)
L-Phe**	1	pTsOH·H ₂ O	0,5	14	62%	ee del 62% (R)
D-Meth	1	CsOH·H ₂ O	0,5	3	57%	ee del 72% (S)
D-Meth	1	CsOH·H ₂ O	0,1	3	17%	ee del 78% (S)
L-Trp	1	pTsOH·H ₂ O	0,5	7	75%	ee del 57% (R)

*: el aminoácido, la sal del catión M o del anión X y la dicetona de partida se hicieron reaccionar directamente bajo vacío en DMSO a 60 °C.
 **: el aminoácido, la sal del catión M o del anión X y la dicetona de partida se hicieron reaccionar directamente bajo vacío en DMSO a 40 °C.
 a), b), 1), 2), 3) y 4) son como se explican en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3**Preparación de 14-metil-biciclo[9,4,0]pentadec-1(11)-en-12-ona ópticamente activa**

5

**a) Procedimiento general:**

10 En el recipiente de reacción, se formó el sistema catalítico in situ agitando el aminoácido primario ópticamente activo con una sal adecuada del anión X, a 60 °C en 16 ml de DMSO. A continuación se introdujeron 4 g de (11RS, 14RS)-1-hidroxi-14-metil-biciclo[9,4,0]pentadecan-12-ona en 10 ml de DMSO. Se calculó la cantidad total de DMSO presente para mantener la concentración de la cetona de partida entre 0,1 y 1 M al principio de la reacción.

15 La mezcla de reacción se agitó a 60 °C y se realizó el seguimiento por CG. Para detener la reacción, la mezcla se hidrolizó con agua o con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Después de la extracción de la fase acuosa con éter dietílico, se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se filtró. Se eliminó el disolvente bajo vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida o destilación de balón a balón dando el producto deseado, es decir (S)-14-metil-biciclo[9,4,0]pentadec-1(11)-en-12-ona o (R)-14-metil-biciclo[9,4,0]pentadec-1(11)-en-12-ona o una mezcla ópticamente activa de dichos estereoisómeros según la configuración del aminoácido.

20 RMN de ¹H: 1,04(d, J = 6,1, 3H), 1,18-1,46 (m, 10H), 1,50-1,75 (m, 4H), 1,97-2,15 (m, 3H), 2,30-2,40 (m, 3H), 2,41-2,56 (m, 3H).

RMN de ¹³C: 21,3, 23,5, 24,6, 25,1, 25,3, 25,5, 26,0, 26,2, 26,6, 29,7, 32,3, 38,3, 46,7, 136,3, 158,2, 199,7.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: rendimientos y e.e. del producto final en función del aminoácido utilizado

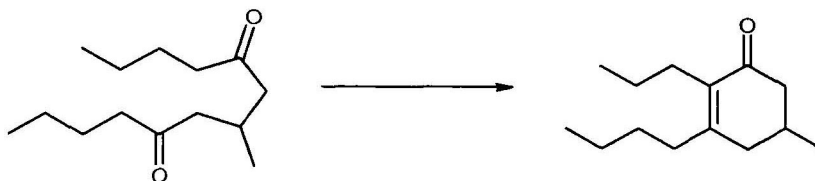
Sistema catalítico ^{a)}				t ²⁾	Rendimiento ³⁾	e.e. ⁴⁾
Aminoácido ^{b)}	Eq. ¹⁾	Sal del anión X	Eq. ¹⁾			
pNO ₂ -L-Phe	1	pTsOH	0,5	2,5	49%	ee del 72% (S)
O-Me-L-Tyr	1	pTsOH	0,5	1	39%	ee del 80% (S)
L-Trp	1	pTsOH	0,5	1	54%	ee del 79% (S)

(continuación)

Sistema catalítico ^{a)}				t ²⁾	Rendimiento ³⁾	e.e. ⁴⁾
Aminoácido ^{b)}	Eq. ¹⁾	Sal del anión X	Eq. ¹⁾			
L-Homo-Ser	1	pTsOH	0,5	1	47%	ee del 63% (R)
S-Bz-L-Cys	1	pTsOH	0,5	2	58%	ee del 58% (S)
Se-L-Meth	0,7	pTsOH	0,5	1	33%	ee del 61% (S)
S-Prop-L-Cys	0,5	pTsOH	0,5	2	44%	ee del 46% (S)
L-Meth	1	pTsOH	0,5	1	35%	ee del 63% (S)
L-Ser	1	pTsOH	0,5	2	40%	ee del 56% (S)
D-Pyr-Ala	1	pTsOH	0,5	5	58%	ee del 54% (R)
S-Eth-L-Cys	1	pTsOH	0,5	5	57%	ee del 52% (S)
D-Eth	1	pTsOH	0,5	5	55%	ee del 56% (R)
L-Trp	1	pTsOH	0,5	1	57%	ee del 72% (S)
a), b), 1), 2), 3) y 4) son como se explican en el Ejemplo 1.						

Ejemplo 4**Preparación de 3-butil-5-metil-2-propil-2-ciclohexen-1-ona ópticamente activa**

5



10

En el recipiente de reacción, se formó el sistema catalítico in situ agitando el aminoácido primario ópticamente activo con una sal adecuada del anión X o del catión M, en 0,3 ml de DMSO. A continuación se introdujeron 50 mg de 7-metil-5,9-tridecanodiona en 0,3 ml de DMSO. Se calculó la cantidad total de DMSO presente para mantener la concentración de la dicetona de partida entre 0,1 y 1 mol/l al principio de la reacción.

15

La mezcla de reacción se agitó a 25 °C y se realizó el seguimiento por CG. Para detener la reacción, la mezcla se hidrolizó con agua o con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Después de la extracción de la fase acuosa con éter dietílico, se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se filtró. Se eliminó el disolvente bajo vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida o destilación de balón a balón dando el producto deseado, es decir (S)-3-butil-5-metil-2-propil-2-ciclohexen-1-ona o (R)-3-butil-5-metil-2-propil-2-ciclohexen-1-ona, o una mezcla ópticamente activa de dichos estereoisómeros según la configuración del aminoácido.

20

RMN de ¹H: 0,89 (t, J = 7,7, 3H), 0,94 (t, J = 7,2, 3H), 1,02 (d, J = 6,2, 3H), 1,27-1,49 (m, 6H), 1,98-2,13 (m, 3H), 2,17-2,29 (m, 4H), 2,33 (d, J = 15,3, 1H), 2,45 (d, J = 14,4, 1H).

RMN de ¹³C: 14,0, 14,3, 21,2, 22,9, 23,0, 27,0, 29,8, 30,1, 34,7, 39,1, 46,2, 135,0, 158,3, 199,5.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: rendimientos y e.e. del producto final en función del aminoácido utilizado

Sistema catalítico ^{a)}				t ²⁾	Rendimiento ³⁾	e.e. ⁴⁾
Aminoácido ^{b)}	Eq. ¹⁾	Sal del catión M o del anión X	Eq. ¹⁾			
L-Pro ⁵⁾	0,2	---	---	7	0	---
L-Phe	0,3	CSA	0,15	7	76%	ee del 69% (R)
L-Phe	0,3	pTsOH·H ₂ O	0,15	7	76%	ee del 74% (R)
L-Phe	0,3	CF ₃ SO ₃ H	0,15	7	77%	ee del 72% (R)
L-Phe	0,3	(PhO) ₂ POOH	0,15	7	91%	ee del 70% (R)
L-Phe	0,3	H ₂ SO ₄	0,15	7	77%	ee del 72% (R)
L-Phe	0,3	CsF	0,15	3	75%	ee del 74% (R)
L-BnCys	0,3	CSA	0,15	7	62%	ee del 60% (R)
L-Tyr	0,3	CSA	0,15	7	31%	ee del 66% (R)

(continuación)

Sistema catalítico ^{a)}				t ²⁾	Rendimiento ³⁾	e.e. ⁴⁾
Aminoácido ^{b)}	Eq. ¹⁾	Sal del catión M o del anión X	Eq. ¹⁾			
O-Me-L-Tyr	0,3	CSA	0,15	7	74%	ee del 69% (R)
L-Lys	0,3	CSA	0,15	7	78%	ee del 51% (R)
L-Trp	0,3	CSA	0,15	7	84%	ee del 77% (R)
L-Arg	0,3	CSA	0,15	7	51%	ee del 46% (R)
L-Met	0,3	CSA	0,15	7	36%	ee del 74% (R)
Se-L-Meth	0,3	CSA	0,15	7	53%	ee del 62% (R)
L-But-sulfox	0,3	CSA	0,15	7	38%	ee del 58% (R)
D-Eth	0,3	CSA	0,15	7	64%	ee del 64% (R)
D-Pyr-Ala	0,3	CSA	0,15	7	80%	ee del 66% (R)
L-Homo-Ser	0,3	CSA	0,15	7	79%	ee del 70% (R)
S-prop-L-Cys	0,3	CSA	0,15	7	27%	ee del 48% (R)
L-Trp	0,3	CsF	0,3	3	75%	ee del 75% (R)
D-Eth	0,3	CsF	0,3	3	64%	ee del 64% (S)
L-Trp	0,3	pTsOHH ₂ O	0,15	7	76%	ee del 73% (R)
L-Trp	0,3	CsF	0,1	3	96%	ee del 71% (R)
L-Trp	0,3	CsF	0,5	3	53%	ee del 58% (R)
L-Trp	0,3	----		3	80%	ee del 62% (R)
S-Et-L-Cys	0,5	CsF	0,3	7	86%	ee del 57% (R)
S-Et-L-Cys	0,5	CSA	0,3	7	63%	ee del 51% (R)
D-Meth	0,3	CsF	0,3	7	76%	ee del 61% (S)

a), b), 1), 2), 3) y 4) son como se explican en el Ejemplo 1.
5) La reacción se llevó a cabo con las condiciones descritas por Agami y col., (véase Bulletin de la Société Chimique de France, 1987, 358) pero en DMF a temperatura ambiente.
CSA = ácido canforsulfónico

Ejemplo 5**Preparación de 13-metil-biciclo[8,4,0]tetradec-1(10)-en-11-ona ópticamente activa****10 a) Procedimiento general:**

En el recipiente de reacción, se formó el sistema catalítico in situ agitando el aminoácido primario ópticamente activo con una sal adecuada del catión M o del anión X, a 60 °C en 0,15 ml de DMSO bajo vacío (8 mbar) durante 18 horas. A continuación se introdujeron 50 mg de 3-metil-1,5-ciclotetradecanodiona en 0,15 ml de DMSO. Se calculó la cantidad total de DMSO presente para mantener la concentración de la dicetona de partida entre 0,1 y 1 M al principio de la reacción.

La mezcla de reacción se agitó bajo vacío (8 mbar) a 60 °C y se realizó el seguimiento por CG. Para detener la reacción, la mezcla se hidrolizó con agua o con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Después de la extracción de la fase acuosa con éter dietílico, se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se filtró. Se eliminó el disolvente bajo vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida o destilación de balón a balón dando el producto deseado, es decir (S)-13-metil-biciclo[8,4,0]tetradec-1(10)-en-11-ona o (R)-13-metil-biciclo[8,4,0]tetradec-1(10)-en-11-ona o una mezcla ópticamente activa de dichos estereoisómeros según la configuración del aminoácido.

RMN de ¹H: 1,05 (d, J = 6,2, 3H), 1,14-1,50 (m, 10H), 1,56-1,8 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,94-2,20 (m, 3H), 2,44-2,55 (m, 4H).

RMN de ^{13}C : 21,1, 21,3, 21,4, 23,4, 25,5, 25,7, 25,8, 27,1, 29,7, 32,7, 38,0, 46,7, 134,8, 158,4, 199,5.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.

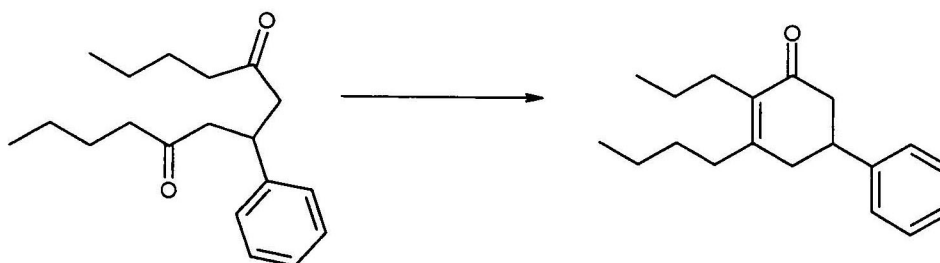
Tabla 5: rendimientos y e.e. del producto final en función del aminoácido utilizado

Sistema catalítico ^{a)}				t ²⁾	Rendimiento ³⁾	e.e. ⁴⁾
Aminoácido ^{b)}	Eq. ¹⁾	Sal del catión M o del anión X	Eq. ¹⁾			
D-Met	1	CsOH·H ₂ O	0,5	3	95%	33 del 90% (S)
L-Phe	1	Ácido oxálico	0,5	7	47%	ee del 26% (R)

a), b), 1), 2), 3) y 4) son como se explican en el Ejemplo 1

5 Ejemplo 6

Preparación de 3-butil-5-fenil-2-propil-2-ciclohexen-1-ona ópticamente activa



En el recipiente de reacción, se formó el sistema catalítico in situ agitando el aminoácido primario ópticamente activo con una sal adecuada del anión X o del catión M, en 0,3 ml de DMSO. A continuación se introdujeron 50 mg de 7-fenil-5,9-tridecanodiona en 0,3 ml de DMSO. Se calculó la cantidad total de DMSO presente para mantener la concentración de la dicetona de partida entre 0,1 y 1 mol/l al principio de la reacción.

La mezcla de reacción se agitó a 25 °C y se realizó el seguimiento por CG. Para detener la reacción, la mezcla se hidrolizó con agua o con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Después de la extracción de la fase acuosa con éter dietílico, se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se filtró. Se eliminó el disolvente bajo vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida o destilación de balón a balón dando el producto deseado, es decir (S)-3-butil-5-fenil-2-propil-2-ciclohexen-1-ona o (R)-3-butil-5-fenil-2-propil-2-ciclohexen-1-ona, o una mezcla ópticamente activa de dichos estereoisómeros según la configuración del aminoácido.

RMN de ^1H : 0,93 (t, J = 7,4, 6H), 1,33-1,55 (m, 6H), 2,24-2,36 (m, 4H), 2,52-2,74 (m, 4H), 3,18-3,27 (m, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,31-7,36 (m, 2H).

RMN de ^{13}C : 13,9, 14,3, 22,9, 23,0, 27,2, 27,4, 34,7, 38,7, 40,5, 44,7, 126,7, 126,8, 128,7, 135,3, 143,7, 158,1, 198,7.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 6.

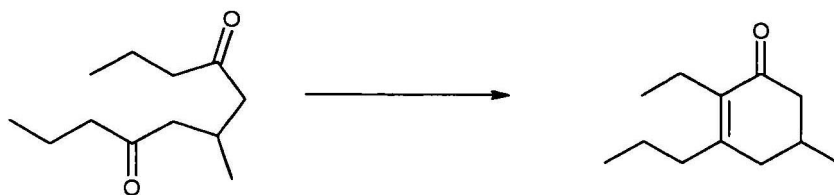
Tabla 6: rendimientos y e.e. del producto final en función del aminoácido utilizado

Sistema catalítico ^{a)}				t ²⁾	Rendimiento ³⁾	e.e. ⁴⁾
Aminoácido ^{b)}	Eq. ¹⁾	Sal del catión M o del anión X	Eq. ¹⁾			
L-Trp	0,3	CSA	0,15	7	92%	81%(R)
L-Trp	0,3	CsF	0,15	7	98%	77%(R)
L-Phe	0,3	CSA	0,15	14	84%	ee del 81% (R)
L-Phe	0,3	CsF	0,15	3	70%	ee del 81%(R)

a), b), 1), 2), 3) y 4) son como se explican en el Ejemplo 1.

30 Ejemplo 7

Preparación de 2-etil-5-metil-3-propil-2-ciclohexen-1-ona ópticamente activa



- 5 En el recipiente de reacción, se formó el sistema catalítico in situ agitando el aminoácido primario ópticamente activo con una sal adecuada del anión X o del catión M, en 0,3 ml de DMSO. A continuación se introdujeron 50 mg de 6-metil-4,8-undecanodiona en 0,3 ml de DMSO. Se calculó la cantidad total de DMSO presente para mantener la concentración de la dicetona de partida entre 0,1 y 1 mol/l al principio de la reacción.

- 10 La mezcla de reacción se agitó a 25 °C y se realizó el seguimiento por CG. Para detener la reacción, la mezcla se hidrolizó con agua o con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . Después de la extracción de la fase acuosa con éter dietílico, se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se filtró. Se eliminó el disolvente bajo vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida dando el producto deseado, es decir (S)-2-etil-5-metil-3-propil-2-ciclohexen-1-ona o (R)-2-etil-5-metil-3-propil-2-ciclohexen-1-ona, o una mezcla ópticamente activa de dichos estereoisómeros según la configuración del aminoácido.

- 15 RMN de ^1H : 0,92 (t, J = 7,8, 3H), 0,97 (t, J = 7,2, 3H), 1,03 (d, J = 5,9, 3H), 1,45-1,58 (m, 2H), 1,98-2,13 (m, 3H), 2,20-2,37 (m, 5H), 2,45 (d, J = 14,4, 1H).

RMN de ^{13}C : 14,1, 14,3, 18,3, 21,2, 29,8, 36,7, 39,0, 46,2, 136,6, 157,6, 199,3.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: rendimientos y e.e. del producto final en función del aminoácido utilizado

Sistema catalítico ^{a)}				t ²⁾	Rendimiento ³⁾	e.e. ⁴⁾
Aminoácido ^{b)}	Eq. ¹⁾	Sal del catión M o del anión X	Eq. ¹⁾			
L-Trp	0,3	CSA	0,15	7	96%	ee del 59% (R)
L-Trp	0,3	CsF	0,15	7	89%	ee del 44% (R)
L-Phe	0,3	-----		15	12%	ee del 69% (R)
L-Phe	0,3	CSA	0,15	7	80%	ee del 68% (R)

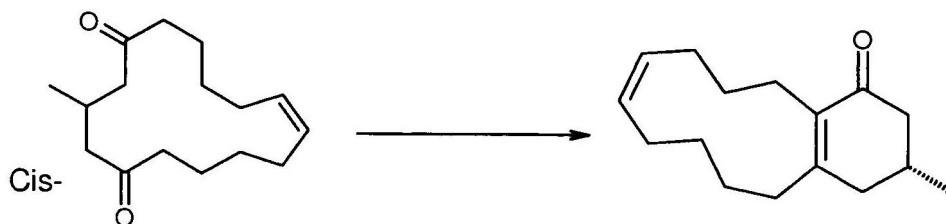
a), b), 1), 2), 3) y 4) son como se explican en el Ejemplo 1.

20

Ejemplo 8

Preparación de (-)-(3S,9Z)-3-metil-2,3,4,5,6,7,8,11,12,13-decahidro-1H-benzocicloundecen-1-ona ópticamente activa

25



a) Procedimiento general:

- 30 En el recipiente de reacción, se hicieron reaccionar el aminoácido, la sal del catión M o del anión X y la dicetona de partida (10Z)-3-metil-10-ciclopentadeceno-1,5-diona directamente bajo vacío en 0,5 ml de DMSO a 60 °C.

- 35 La mezcla de reacción se agitó bajo vacío (8 mbar) a 60 °C y se realizó el seguimiento por CG. Para detener la reacción, la mezcla se hidrolizó con agua o con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . Después de la extracción de la fase acuosa con éter dietílico, se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se filtró. Se eliminó el disolvente bajo vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida o destilación de balón a balón dando el producto deseado, es decir cis-(S)-3-metil-2,3,4,5,6,7,8,11,12,13-decahidro-1H-benzociclo-undecen-1-ona o una mezcla ópticamente activa de dichos estereoisómeros según la configuración del aminoácido.

Cis-:

RMN de ^{13}C : 21,3, 22,9, 24,9, 26,3, 27,8, 29,6, 29,8, 30,3, 32,8, 38,1, 46,5, 131,7, 132,5, 160,5, 199,9.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: rendimientos y e.e. del producto final en función del sistema catalítico usado

Sistema catalítico ^{a)}				t ²⁾	Rendimiento ³⁾	e.e. ⁴⁾
Aminoácido ^{b)}	Eq. ¹⁾	Sal del catión M o del anión X	Eq. ¹⁾			
D-Met	1	CsOH·H ₂ O	0,5	1	95%	ee del 44% (S)

a), b), 1), 2), 3) y 4) son como se explican en el Ejemplo 1.

5

Ejemplo 9

Preparación de (3R o 3S,9E)-3-metil-2,3,4,5,6,7,8,11,12,13-decahidro-1H-benzociclundecen-1-ona ópticamente activa

*a) Procedimiento general:*

15 En el recipiente de reacción, se hicieron reaccionar el aminoácido, la sal del catión M o del anión X y la dicetona de partida (10E)-3-metil-10-ciclopentadeceno-1,5-diona directamente bajo vacío en 0,5 ml de DMSO a 60 °C.

La mezcla de reacción se agitó bajo vacío (8 mbar) a 60 °C y se realizó el seguimiento por CG. Para detener la reacción, la mezcla se hidrolizó con agua o con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Después de la extracción de la capa acuosa con éter dietílico, se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se filtró. Se eliminó el disolvente bajo vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida o destilación de balón a balón dando el producto deseado, es decir trans-(S)-3-metil-2,3,4,5,6,7,8,11,12,13-decahidro-1H-benzociclundecen-1-ona o trans-(R)-3-metil-2,3,4,5,6,7,8,11,12,13-decahidro-1H-benzociclundecen-1-ona o una mezcla ópticamente activa de dichos estereoisómeros según la configuración del aminoácido.

20

Trans-:

25 RMN de ^1H : 1,01 (d, J = 6,1, 3H), 1,20-1,34 (m, 4H), 1,42-1,70 (m, 6H), 1,93-2,20 (m, 7H), 2,22-2,36 (m, 2H), 2,40-2,54 (m, 2H).

RMN de ^{13}C : 21,3, 23,8, 26,0, 26,8, 28,3, 29,8, 33,4, 33,7, 34,3, 38,1, 46,5, 130,9, 132,3, 135,8, 156,6, 200,4.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: rendimientos y e.e. del producto final en función del sistema catalítico usado

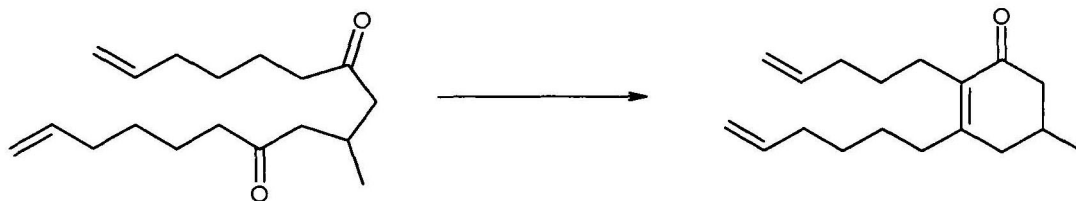
Sistema catalítico ^{a)}				t ²⁾	Rendimiento ³⁾	e.e. ⁴⁾
Aminoácido ^{b)}	Eq. ¹⁾	Sal del catión M o del anión X	Eq. ¹⁾			
D-Phe	1	Ácido oxálico	0,5	4	97%	ee del 73% (R)
D-Meth	1	CsOH·H ₂ O	0,5	2	100%	ee del 80% (S)
L-Phe	1	CSA	0,5	30	15%	ee del 89% (R)

a), b), 1), 2), 3) y 4) son como se explican en el Ejemplo 1

Ejemplo 10

Preparación de 3-(hex-5-enil)-5-metil-2-(pent-4-enil)-2-ciclohexen-1-ona ópticamente activa

30



5 En el recipiente de reacción, se formó el sistema catalítico in situ agitando el aminoácido primario ópticamente activo con una sal adecuada del anión X, en 0,3 ml de DMSO. A continuación se introdujeron 50 mg de 9-metil-1,16-heptadecadieno-7,11-diona en 0,3 ml de DMSO. Se calculó la cantidad total de DMSO presente para mantener la concentración de la dicetona de partida entre 0,1 y 1 mol/l al principio de la reacción.

10 La mezcla de reacción se agitó a 25 °C y se realizó el seguimiento por CG. Para detener la reacción, la mezcla se hidrolizó con agua o con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Después de la extracción de la capa acuosa con éter dietílico, se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se filtró. Se eliminó el disolvente bajo vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida dando el producto deseado, es decir (S)-3-(hex-5-enil)-5-metil-2-(pent-4-enil)-2-ciclohexen-1-ona o (R)-3-(hex-5-enil)-5-metil-2-(pent-4-enil)-2-ciclohexen-1-ona o una mezcla ópticamente activa de dichos estereoisómeros según la configuración del aminoácido.

15 RMN de ¹H: 1,02 (d, J = 6,1, 3H), 1,33-1,52 (m, 6H), 1,97-2,14 (m, 6H), 2,19-2,40 (m, 5H), 2,42-2,50 (m, 2H), 4,90-5,08 (m, 4H), 5,73-5,89 (m, 2H).

RMN de ¹³C: 21,2, 24,6, 27,3, 28,8, 29,0, 29,8, 33,5, 34,0, 34,7, 39,1, 46,2, 114,4, 114,8, 135,0, 138,4, 138,8, 158,1, 199,4.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 10.

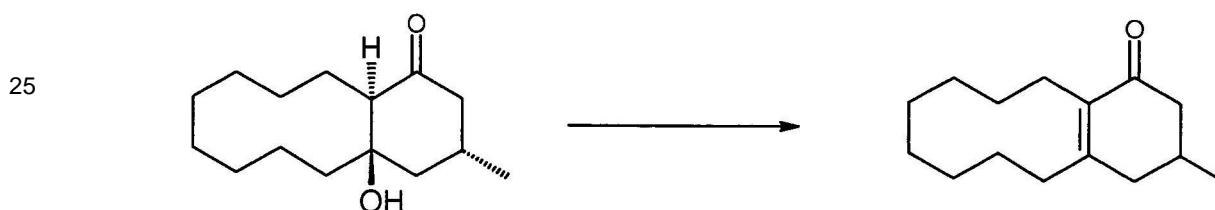
20 Tabla 10: rendimientos y e.e. del producto final como función del aminoácido usado

Sistema catalítico ^{a)}				t ²⁾	Rendimiento ³⁾	e.e. ⁴⁾
Aminoácido ^{b)}	Eq. ¹⁾	Sal del catión M o del anión X	Eq. ¹⁾			
L-Phe	0,3	CSA	0,15	7	67%	ee del 77% (R)
D-Phe	0,3	CSA	0,15	7	83%	ee del 71% (S)

a), b), 1), 2), 3) y 4) son como se explican en el Ejemplo 1.

Ejemplo 11

Preparación de 13-metil-biciclo[8,4,0]tetradec-1(10)-en-11-ona ópticamente activa



a) Procedimiento general:

30 En el recipiente de reacción, se formó el sistema catalítico in situ agitando el aminoácido primario ópticamente activo con una sal adecuada del anión X, a 60 °C en 0,2 ml de DMSO. A continuación se introdujeron 50 mg de (10R,13R)-1-hidroxi-13-metilbicyclo[8,4,0]tetradecan-11-ona. Se calculó la cantidad total de DMSO presente para mantener la concentración de la cetona de partida entre 0,1 y 1 M al principio de la reacción.

35 La mezcla de reacción se agitó a 60 °C y se realizó el seguimiento por CG. Para detener la reacción, la mezcla se hidrolizó con agua o con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Después de la extracción de la capa acuosa con éter dietílico, se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se filtró. Se eliminó el disolvente bajo vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida o destilación de balón a balón dando el producto deseado.

RMN de ¹H: 1,05 (d, J = 6,2, 3H), 1,14-1,50 (m, 10H), 1,56-1,8 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,94-2,20 (m, 3H), 2,44-2,55 (m, 4H).

RMN de ¹³C: 21,1, 21,3, 21,4, 23,4, 25,5, 25,7, 25,8, 27,1, 29,7, 32,7, 38,0, 46,7, 134,8, 158,4, 199,5.

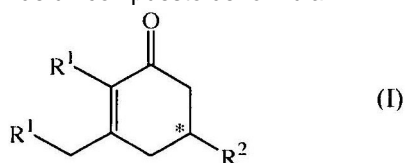
40 Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: rendimientos y e.e. del producto final en función del aminoácido utilizado

Sistema catalítico ^{a)}				t²⁾	Rendimiento ³⁾	e.e. ⁴⁾
Aminoácido ^{b)}	Eq. ¹⁾	Sal del anión X	Eq. ¹⁾			
o-Met-L-Tyr	1	pTsOH	0,5	1	20%	ee del 55% (R)
a), b), 1), 2), 3) y 4) son como se explican en el Ejemplo 1						

REIVINDICACIONES

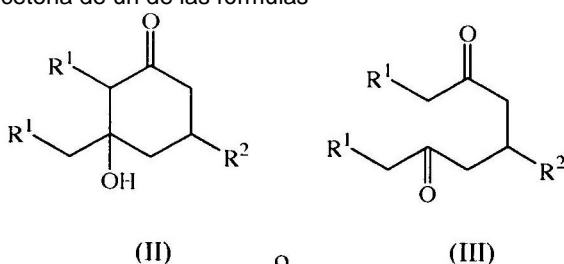
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



en la que el asterisco significa que dicho compuesto (I) está en una forma ópticamente activa; los grupos R^1 , tomados por separado, son idénticos y representan un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo C_{1-7} aquiral, lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido o, como alternativa, dichos dos R^1 , tomados juntos, representan un grupo alcanodiilo, alquendiilo o alquindiilo C_2-C_{12} lineal, opcionalmente sustituido;

R^2 representa un grupo alquilo o alquenilo C_{1-7} aquiral, lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido o un grupo fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido;

mediante el tratamiento de una cetona de un de las fórmulas



en las que el asterisco, R^1 y R^2 tienen el significado indicado anteriormente y el compuesto (II) puede estar en la forma de uno cualquiera de sus estereoisómeros, diastereoisómeros o de una mezcla de los mismos; con un sistema de reacción que comprende

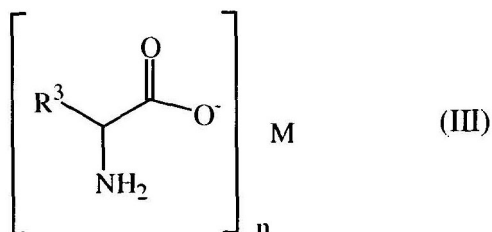
- al menos una sal de un aminoácido primario ópticamente activo, o

- al menos un aminoácido primario ópticamente activo, o

una mezcla de los mismos.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho compuesto (I) es (S)-14-metilbiciclo[9,4,0]pentadec-1(11)-en-12-ona o (R)-14-metilbiciclo[9,4,0]pentadec-1(11)-en-12-ona o una mezcla ópticamente activa de dichos estereoisómeros y la cetona de partida es 3-metil-1,5-ciclopentadecanodiona, o dicho compuesto (I) es 15-metilbiciclo[10,4,0]hexadec-1(12)-en-13-ona y la cetona de partida es 3-metil-1,5-ciclohexadecanodiona, o dicho compuesto (I) es (R)-13-metilbiciclo[8,4,0]tetradec-1(10)-en-11-ona o (S)-13-metilbiciclo[8,4,0]tetradec-1(10)-en-11-ona o una mezcla ópticamente activa de dichos estereoisómeros y la cetona de partida es 3-metil-1,5-ciclotetradecanodiona, o dicho compuesto (I) es (R)-15-metilbiciclo[10,4,0]hexadec-1(12)-en-13-ona o (S)-15-metilbiciclo[10,4,0]hexadec-1(12)-en-13-ona o una mezcla ópticamente activa de dichos estereoisómeros y la cetona de partida es 3-metil-1,5-ciclohexadecanodiona.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha sal de un aminoácido ópticamente activo es un compuesto de fórmula



en la que R^3 representa un grupo hidrocarburo C_6-C_{11} que comprende de 3 a 7 átomos de nitrógeno y/u oxígeno o un grupo hidrocarburo C_1-C_{16} que comprende opcionalmente desde uno hasta cuatro heteroátomos tales como oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, halógeno y/o selenio; y M representa

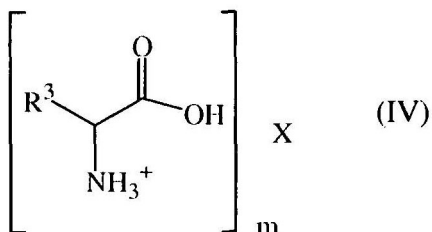
- un catión alcalino o un amonio cuaternario C_4-C_{15} , y n es 1;

- un catión alcalinotérreo, y n es 2; o

- un catión de lantánido o del Grupo (III), y n es 3.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado porque** dicho grupo M es un catión alcalino, Ba^{2+} , un amonio cuaternario $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ o La^{3+} .

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha sal de un aminoácido ópticamente activo es un compuesto de fórmula



en la que R^3 tiene el mismo significado que en la fórmula (III) y

X representa

- nitrato, hidrógeno sulfato, hidrógeno carbonato, un haluro, un sulfonato de $\text{C}_0\text{-C}_{18}$, borato de $\text{C}_0\text{-C}_{24}$, un fosfonato o fosfato o fosfinato de $\text{C}_2\text{-C}_{18}$, o un mono carboxilato de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, y m es 1; o

- sulfato, carbonato o un di-carboxilato de $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, y m es 2,

- o un anión de fórmula $\text{H}_v\text{PO}_3^{(3-v)-}$, en el que v es 0, 1 o 2, y m es 1, 2 o 3.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el sistema de reacción comprende:

- al menos una sal de un aminoácido primario ópticamente activo, y

- opcionalmente al menos un aminoácido primario ópticamente activo.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado porque** el aminoácido ópticamente activo se añade al medio de reacción en una concentración total que varía entre 0,1 y 10 equivalentes molares, con relación a la concentración total de la sal del aminoácido primario ópticamente activo.

8. Un procedimiento según las reivindicaciones 3-5, **caracterizado porque** la sal del aminoácido primario ópticamente activo se forma in situ haciendo reaccionar al menos un aminoácido primario ópticamente activo con una sal adecuada del catión M o del anión X.

9. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el procedimiento se realiza en presencia de un medio para eliminar el agua.