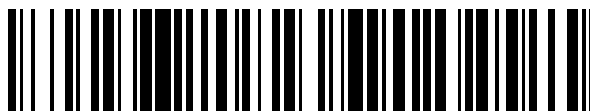


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 731**

51 Int. Cl.:

C07C 67/32 (2006.01)

C07C 69/608 (2006.01)

C07D 307/92 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2010** **PCT/EP2010/070070**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2011** **WO11073387**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010** **E 10798071 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **29.08.2018** **EP 2513030**

54 Título: **Ésteres β - γ insaturados y su proceso de producción**

30 Prioridad:

18.12.2009 GB 0922204

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:
30.01.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SCHRÖDER, FRIDTJOF;
MUELLER, URS y
GYGAX, PETER

74 Agente/Representante:

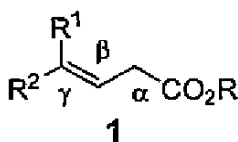
DURAN-CORRETJER, - S.L.P

DESCRIPCIÓN

Ésteres β - γ insaturados y su proceso de producción

5 La presente invención se refiere a ésteres β , γ -insaturados- γ , γ -disustituidos y a procedimientos de síntesis de los mismos.

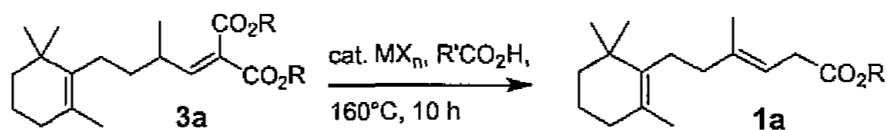
Los ésteres β , γ -insaturados- γ , γ -disustituidos **1** se pueden preparar mediante varios procedimientos conocidos en la técnica.



15 Entre dichos procedimientos se incluyen (a) isomerización de ésteres α , β -insaturados, (b) reducción selectiva de ésteres α , β , γ , δ -insaturados, (c) cianación de haluros alílicos, seguido de hidrólisis y esterificación, (d) carbonilación de haluros alílicos o alcoholes alílicos (activados) en presencia de catalizadores de Pd o Ru y (e) mediante otros procedimientos, tales como metátesis cruzada.

20 Sin embargo, a través de estos procedimientos habitualmente no se obtienen proporciones de *E/Z* de **1** elevadas, a menos que se utilicen alcoholes o haluros E-alílicos estereopuros como precursores (en caso de c o d), cuya síntesis es difícil.

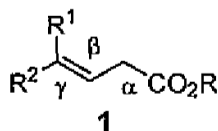
25 El documento WO 2007096791 da a conocer la transesterificación/descarboxilación de malonato conjugado **3a** para la síntesis E-selectiva de **1a** utilizando una sal MX_n (con $n = 1-3$, siendo X un haluro o un anión de un ácido HX y siendo M un metal del grupo I, II o III) en presencia de un ácido carboxílico del tipo $R'CO_2H$, representando R' un grupo hidrocarburo.



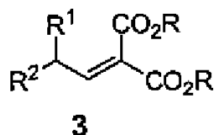
30 Aunque se han descrito proporciones elevadas de *E/Z* y de β , γ / α , β a partir de este procedimiento, estos resultados sólo se obtuvieron con cantidades subestequiométricas del 2-etilhexanoato de calcio, relativamente caro, en combinación con cantidades estequiométricas de ácido 2-etilhexanoico, que después de la transesterificación a 2-etilhexanoato de alquilo tiene que ser separado del producto **1a**. Otras combinaciones de $Mx_3/R'CO_2H$ reivindicadas en esta patente son menos eficaces.

35 Sigue existiendo la necesidad de dar a conocer procedimientos de síntesis de ésteres β , γ -insaturados- γ , γ -disustituidos, cuyos procedimientos se lleven a cabo de manera relativamente económica y que proporcionen **1** con una pureza elevada, en particular con proporciones elevadas de *E/Z*.

40 La presente invención da a conocer en uno de sus aspectos un procedimiento para la preparación de ésteres β , γ -insaturados- γ , γ -disustituidos **1**,



45 comprendiendo dicho procedimiento la etapa de hacer reaccionar a una temperatura entre aproximadamente 100 y aproximadamente 350 grados centígrados, de manera más particular entre aproximadamente 130 y aproximadamente 170 grados centígrados, el malonato conjugado



con un MX_n , en presencia de una fuente inorgánica de protones, tal como se define en las reivindicaciones, y, de manera opcional, un disolvente polar, en el que MX_n es una sal inorgánica o una pareja de catión orgánico/anión haluro, X es un haluro y n es un número entero de 1 a 3, y M es un metal del grupo I, II o III cuando MX_n es una sal inorgánica, o M se selecciona del grupo que consiste en piridinio, piperidinio, pirrolidinio, imidazolio, amonio, fosfonio y sulfonio, cuando MX_n es una pareja de catión orgánico/anión haluro; y en el que los grupos R^1 , R^2 y R son residuos orgánicos.

El experto en la materia entenderá que el compuesto **1** es un producto intermedio interesante, que puede emplearse en rutas sintéticas para muchos productos finales interesantes en el sector químico y la naturaleza de R^1 , R^2 y R dependerá del producto final deseado. En particular, los sustituyentes R^1 , R^2 y R pueden elegirse entre sustituyentes útiles en el sector de las fragancias. De manera más particular, los sustituyentes se pueden seleccionar, de manera independiente, entre hidrógeno; grupos alquilo, arilo o arilalquilo C_{1-15} lineal, ramificado o (poli)cíclico, los cuales contienen, de manera opcional, enlaces insaturados y/o de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, de manera independiente, entre O, S, N y Si. Los grupos R en el malonato **3** pueden ser el mismo o diferente o juntos pueden formar un grupo (poli)cíclico, que contiene, de manera opcional, insaturación o sustituyentes como se han definido anteriormente en el presente documento.

Entre los sustituyentes R particularmente preferentes se incluyen metilo y etilo.

Entre los sustituyentes R^1 particularmente preferentes se incluyen metilo, fenilo, 2-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)-etilo, 4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-ilo.

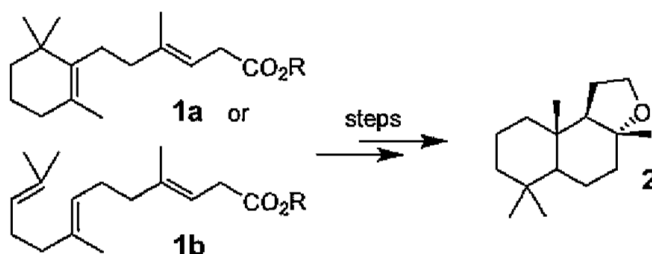
Entre los sustituyentes R^2 particularmente preferentes se incluyen metilo, fenilo, 2-(2,5,6-trimetilciclohex-1-enil)-etilo, 4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-ilo.

El compuesto **1** formado mediante un procedimiento de la presente invención puede existir como una mezcla de isómeros, con el doble enlace situado en la pre-posición $\beta\text{-}\beta$ o en la posición α,β y si R^1 es diferente de R^2 en el isómero β,γ son posibles isómeros *E/Z*. La presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de **1** con una proporción elevada de $\beta,\gamma/\alpha,\beta$, en particular, como mínimo, de 95:5. Los compuestos **1** también se pueden formar con una proporción elevada de *E/Z*, en particular de, como mínimo, 75:25, de manera más particular, como mínimo, de 80:20.

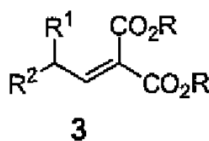
Los compuestos **1** formados mediante un procedimiento de la presente invención son compuestos útiles y pueden utilizarse como reactivos en todo tipo de síntesis orgánicas.

Entre los ejemplos de **1** se encuentran el éster ciclohomofarnésico **1a** y el éster homofarnésico **1b**, cuyos isómeros E son precursores valiosos para la síntesis de (3a*R*, 5a*S*, 9a*S*, 9b*R*)-3a,6,6,9a-tetrametil-dodecahidro-nafto[2,1-*b*]furano **2** (Ambrox), el cual se puede preparar a partir de **1a** o **1b**, por ejemplo, tal como se describe en el documento WO 2006010287 (Givaudan). Los descriptores estereoquímicos 3a*R*, 5a*S*, 9a*S*, 9b*R* se refieren a la configuración relativa, así como a la absoluta, lo que significa que **2** se puede preparar como racemato o enriquecido enantioméricamente, según se desee.

Ambrox **2** es un importante ingrediente de fragancias cuyo perfil olfativo está determinado, aparte de su pureza enantiomérica, por su pureza diastereomérica, que, a su vez, depende de las proporciones de *E/Z* de los precursores de ciclación, por ejemplo, los compuestos **1a** y **1b**. Se desean procedimientos que proporcionen estos precursores con una selectividad elevada de *E/Z*.



Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un procedimiento de preparación de (3a*R*, 5a*S*, 9a*S*, 9b*R*)-3a,6,6,9a-tetrametil-dodecahidro-nafto[2,1-*b*]furano, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de hacer reaccionar a una temperatura entre aproximadamente 100 y aproximadamente 350 grados centígrados, de manera más particular entre aproximadamente 130 y aproximadamente 170 grados centígrados, el malonato conjugado **3**



con un MX_n , en presencia de una fuente inorgánica de protones y, de manera opcional, un disolvente polar, en el que MX_n es una sal inorgánica o una pareja de catión orgánico/anión haluro, X es un haluro y n es un número entero de 1 a 3, y M es un metal del grupo I, II o III cuando MX_n es una sal inorgánica, o M se selecciona del grupo que consiste en piridinio, piperidinio, pirrolidinio, imidazolio, amonio, fosfonio y sulfonio, cuando MX_n es una pareja de catión orgánico/anión haluro; y en el que el grupo R^1 es 2-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)-etilo o 4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-ilo, R^2 es metilo y R se selecciona entre los grupos definidos anteriormente en el presente documento.

La sal inorgánica MX_n puede ser, en particular, un haluro del grupo de la, IIa o IIIb, incluyendo haluros de lantánidos, tales como CeCl_3 . Las sales inorgánicas preferentes son cloruro de magnesio y cloruro de litio. La pareja de catión orgánico/anión haluro de MX_n puede ser cualquiera de los materiales mencionados anteriormente en el presente documento. De manera opcional, los cationes orgánicos están sustituidos con grupos alquilo 1-4 y/o arilo, que a su vez pueden estar sustituidos por cualquier grupo funcional. Los cationes orgánicos se pueden unir entre sí, formando de este modo una fase sólida.

Se pueden utilizar mezclas de sales con puntos de fusión bajos, que son líquidas entre aproximadamente 100°C y 200°C en presencia o ausencia de un disolvente polar.

Las sales se pueden usar individualmente o como mezclas.

La cantidad de sal utilizada puede ser de 0,2% molar a 200% molar, de manera más particular de 1% molar a 20% molar.

La fuente inorgánica de protones es cualquier donante inorgánico de protones con un pK_A entre aproximadamente 0 y aproximadamente 17 seleccionado del grupo que consiste en ácido bórico; un donante de protones de ácido bórico seleccionado entre ácido metabórico (HBO_2), ésteres monoalquílicos o monoarílicos de ácido bórico ($\text{ROB}(\text{OH})_2$ con R = alquilo, arilo y análogos sustituidos de los mismos; ésteres bisalquílicos o bisarílicos de ácido bórico ($\text{HOB}(\text{OR})_2$ con R = alquilo, arilo y análogos sustituidos de los mismos; así como boratos con puentes de alquilideno, arilideno o arilalquilideno, cuyos puentes pueden llevar cualquier tipo de sustituyente, incluyendo enlazadores a otras unidades de borato. Una fuente inorgánica de protones adecuada es ácido bórico (pK_A 9,2), que es soluble o parcialmente soluble en el disolvente polar. Entre las mezclas de donantes inorgánicos de protones se incluyen mezclas de ácido bórico/ácido metabórico.

La cantidad de fuente inorgánica de protones empleada dependerá de la naturaleza de la fuente y del número de protones que puede proporcionar. En particular, la cantidad de la fuente de protones empleada se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,5 equivalentes molares, de manera más particular, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 equivalentes. Se requerirá, como mínimo, 1 equivalente molar de protones para afectar la transesterificación o hidrólisis. En el caso del ácido bórico, se pueden suministrar 3 protones por entidad de H_3BO_3 , esta fuente de protones se podría emplear a aproximadamente 0,35 equivalentes molares, de manera más preferente, aproximadamente 0,5 equivalentes molares.

El disolvente polar puede ser cualquier disolvente adecuado que pueda disolver de manera completa o parcial el material de partida de malonato conjugado, la fuente inorgánica de protones y la sal MX_n . En particular, los disolventes polares empleados en la presente invención son disolventes que son parcial o completamente miscibles con agua. Los disolventes polares pueden ser disolventes polares apróticos. Entre los disolventes polares que se pueden mencionar se incluyen alcoholes, sulfóxidos de alquilo, sulfolanos, amidas sustituidas, pirrolidonas N-sustituidas, caprolactamas N-sustituidas y ureas N-sustituidas. Las pirrolidonas N-sustituidas insolubles en agua que portan sustituyentes con más de 4 átomos de carbono están incluidas en la presente invención, así como las parejas de catión orgánico/anión haluro, que forman líquidos iónicos a la temperatura de reacción, que son polares pero a menudo no miscibles con agua. Se incluyen también las mezclas de sales fundidas, que son líquidas entre aproximadamente 100°C y 200°C. Se pueden utilizar mezclas de todos estos disolventes.

Aunque se pueden emplear sulfóxidos de alquilo y sulfolanos, es preferente no utilizar estos materiales cuando el compuesto 1 se va a emplear en una síntesis de un material de fragancia debido al olor bastante fuerte y desagradable que puede ser bastante difícil de eliminar.

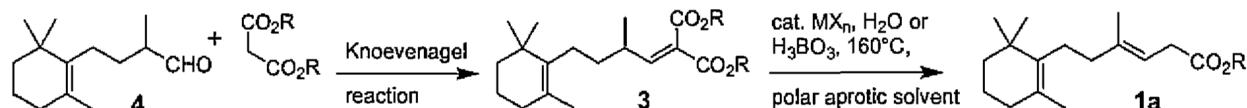
Las pirrolidonas N-sustituidas, tales como N-metil-pirrolidona (NMP) o N-etil-pirrolidona (NEP), son disolventes apróticos polares preferentes.

El disolvente polar también se puede utilizar en cantidades bajas, de manera preferente, con 1 - 2 equivalentes en peso (p/p) en base a la cantidad de malonato conjugado 3. En el caso de las pirrolidonas N-sustituidas, tales como

NMP o NEP, el disolvente se puede separar de la fase de sal/agua después del tratamiento final acuoso y se recicla o descarta tal cual.

El procedimiento de la presente invención presenta la ventaja de que combinaciones de reactivos relativamente económicos, por ejemplo, MgCl_2 /ácido bórico, LiCl /ácido bórico, MgCl_2 /agua o LiCl /agua se pueden utilizar en cantidades bajas, que permanecen después del tratamiento final acuoso en la fase acuosa.

Una preparación particular de los ésteres β,γ -insaturados- γ,γ -disustituídos mediante la descarboxilación del malonato conjugado **3** se describe con más detalle a continuación en el presente documento, en el que $\text{R} = \text{Me}$ o Et . Sin embargo, las condiciones descritas a continuación se aplican al procedimiento de la presente invención de modo general.



El material de partida de malonato conjugado se puede obtener a partir de materiales de partida habitualmente disponibles utilizando síntesis de rutina. Un aldehído sustituido de manera adecuada (a modo de ejemplo, el aldehído **4** mostrado más arriba) se puede hacer reaccionar con un malonato de bisalquilo bajo las condiciones de Knoevenagel, para lo cual se conocen en la técnica una variedad de procedimientos y reactivos, para proporcionar el malonato conjugado **3**, el material de partida en un procedimiento según la presente invención.

Es preferente emplear como donante de protones uno o más de los donantes de protones de ácido bórico referidos anteriormente en el presente documento (por ejemplo, ácido bórico).

Si la descarboxilación del malonato conjugado **3** a β,γ -éster **1a** se lleva a cabo en presencia de agua (o cualquier fuente de OH^- nucleófilo), puede tener lugar una reacción de *retro*-Knoevenagel de **3** a aldehído **4** como reacción secundaria. Esto no es ventajoso, ya que el aldehído **4** tendría que eliminarse del material deseado **1a**.

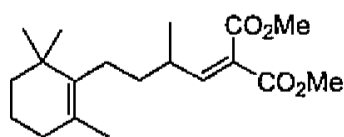
Se han desarrollado sistemas de reactivos que emplean agua como donante de protones que reducen esta reacción secundaria, entre cuyos ejemplos particulares se incluyen LiCl , MgCl_2 o CaCl_2 en disolventes polares apróticos, tales como NMP, DMF, DMAA, NEP o en líquidos iónicos, tales como $[\text{BMIM}]\text{Br}$ (véanse los ejemplos). Dichos sistemas de reactivos pueden reducir la reacción secundaria en gran medida, en particular, limitándola del 5 al 10%. Estas combinaciones producen el éster **1a** con proporciones *E/Z* de proporciones entre 80:20 o más; y buenas proporciones $\beta,\gamma/\alpha,\beta$, por ejemplo, de 96:4 a 99:1.

Con algunos otros sistemas que contienen agua, la reacción de retroceso a aldehído **4** se puede suprimir de manera sustancialmente completa. En sistemas que contienen agua, es preferente utilizar pirrolidonas N-sustituídas, tales como NOP o NCP, con, por ejemplo, LiCl o NaCl de 130 a 160 grados centígrados, **1a** se puede obtener de este modo con buenas proporciones de *E/Z*, por ejemplo hasta 83:17 y buenas proporciones $\beta,\gamma/\alpha,\beta$. Después de un tratamiento final acuoso, el disolvente polar, tal como NOP o NCP, permanece en la fase orgánica.

Se pueden obtener proporciones de *E/Z* particularmente buenas, en particular hasta 86:14, con ácido bórico como reactivo de transesterificación. El ácido bórico se puede utilizar en combinación con catalizadores de haluros alcalinos o alcalinotérreos, tales como LiCl , MgCl_2 o CaCl_2 . El disolvente puede ser una pirrolidona N-sustituída, tal como NMP. Los haluros de metales del grupo III, tales como ScCl_3 o CeCl_3 , pueden catalizar esta reacción con una eficacia similar. Los catalizadores líquidos iónicos, tales como $[\text{EMIM}]\text{Cl}$, también son eficaces. Utilizando estos catalizadores en condiciones de ausencia de agua se puede evitar la formación del subproducto **4**.

La presente invención se describe adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

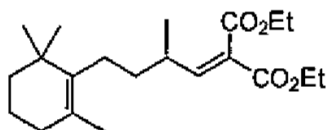
Ejemplo 1: 2-(2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)butilideno)malonato de dimetilo **3a**:



En condiciones de ausencia de agua, se añade gota a gota cloruro de titanio (IV) (91 g, 0,5 moles) en tetraclorometano (120 ml) en 45 min a tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla se agitó durante otros 30 min a esta temperatura, a continuación, se añaden 2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)butanal **4** (50 g, 0,24 moles) (M. Matsui y otros, Agric. Biol. Chem. 50, 1475 - 1480, 1986) y malonato de dimetilo (31,7 g, 0,24 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) en 15 min a 0°C, seguido de la adición gota a gota de piridina (76 g) en tetrahidrofurano (240 ml) durante 90 min a 0°C. La suspensión de color naranja-marrón se agita durante 18 horas a 25°C, a continuación

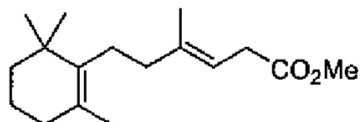
se vierte sobre hielo/agua y se extrae con terc-butil metil éter. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución concentrada de NaCl y se secan sobre MgSO₄. Después de la filtración y evaporación de los disolventes, el producto bruto (75 g) se destila por recorrido corto produciendo 62,5 g (81%) de **3a** a 170°C/0,07 mbar. Datos analíticos: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (s, 6 H), 1,1 (d, 3 H), 1,4-1,5 (4H), 1,5-1,6 (2 H), 1,58 (s, 3 H), 1,8-2,0 (2 H), 2,5 (m, 1 H), 3,8 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 6,85 (d, 1 H) ppm. ¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 19,45 (t), 19,55 (q), 19,75 (q), 26,4 (t), 28,5 (q), 32,7 (t), 34,8 (s), 35,7 (d), 36,8 (t), 39,7 (t), 52,1 (q), 52,2 (q), 126,7 (s), 127,1 (s), 136,8 (s), 154,9 (d), 164,4 (s), 166,0 (s). MS (EI): m/z (%) 322 (M⁺, 10), 307 ([M- 15]⁺, 2), 275 (6), 259 (7), 243 (16), 215 (11), 200 (18), 187 (19), 175 (20), 173 (16), 172 (100), 153 (22), 145 (28), 140 (70), 137 (27), 135 (34), 123 (60), 122 (28), 121 (42), 109 (35), 108 (34), 95 (62), 93 (36), 81 (44), 79 (33), 55 (36), 41 (35). IR (película): 2950 (m), 2926 (m), 2865 (m), 1725 (s), 1642 (w), 1454 (w), 1433 (m), 1363 (w), 1327 (w), 1246 (s), 1221 (s), 1204 (s), 1168 (w), 1104 (w), 1054 (m), 991 (w), 945 (w), 925 (w), 833 (w), 762 (w).

Ejemplo 2: 2-(2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)butiliden)malonato de dietilo **3b**:



En las condiciones descritas en el ejemplo 1, se hacen reaccionar entre sí cloruro de titanio (IV) (91 g, 0,5 moles), 2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)butanal **4** (50 g, 0,24 moles) y malonato de dietilo (39,7 g, 0,24 moles) en tetrahidrofurano y tetraclorometano para producir después del tratamiento final y destilación de corto recorrido 70,1 g (83%) de **3b**. Datos analíticos: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,97 (s, 6 H), 1,1 (d, 3 H), 1,25-1,6 (6 H), 1,3 (2 t, 6 H), 1,58 (s, 3 H), 1,8-2,0 (2 H), 2,55 (m, 1 H), 4,15-4,35 (2 q, 4 H), 6,8 (d, 1 H) ppm. ¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 14,0 (q), 14,15 (q), 19,5 (t), 19,6 (q), 19,8 (q), 26,5 (t), 28,5 (q), 32,7 (t), 34,85 (s), 35,6 (d), 36,9 (t), 39,8 (t), 61,1 (t), 61,15 (t), 127,0 (s), 127,5 (s), 136,9 (s), 153,9 (d), 164,0 (s), 165,7 (s). MS (EI): m/z (%) 350 (M⁺, 4), 335 ([M- 15]⁺, 3), 305 (4), 289 (5), 259 (9), 243 (11), 215 (8), 200 (98), 190 (18), 187 (11), 175 (16), 173 (27), 167 (18), 154 (100), 135 (30), 123 (42), 122 (30), 121 (39), 109 (19), 108 (60), 107 (32), 105 (19), 95 (52), 93 (34), 91 (25), 81 (40), 79 (30), 77 (15), 69 (21), 67 (26), 55 (36), 41 (32), 29 (28). IR (película): 2950 (m), 2960 (m), 2930 (m), 2862 (m), 1725 (s), 1645 (w), 1455 (m), 1375 (m), 1325 (w), 1250 (s), 1222 (s), 1205 (s), 1180 (m), 1170 (m), 1100 (m), 1050 (m), 1030 (m), 950 (w), 865 (w), 800 (w), 765 (w).

Ejemplo 3: 4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)hex-3-enoato de (*E*)-metilo **1a-Me** (**1a** con R = Me) (Ejemplo Comparativo):



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

Tabla 1: Variación de algunos parámetros de reacción de ejemplo 3:

Prueba	3 R =	equiv ^c MX _n	equiv ^c H ₂ O	disolvente ^a p/p	T [°C]	t [h]	sust ^b 3a	ald ^b 4	prod ^b 1a	<i>E/Z</i>	β,γ/ α,β
1	Me	1,5 LiCl	2	6 NMP	130	4 h		11%	79%	82:18	99:1
2	Me	1,5 LiCl	2	13 [BMIM]Br	130	3 h	11%	9%	73%	71:29	96:4
3	Me	1,5 LiCl	2	4 DMF	130	4 h	4%	11%	78%	81:19	96:4

Prueba	3 R =	equiv ^c MX _n	equiv ^c H ₂ O	disolvente ^a p/p	T [°C]	t [h]	sust ^b 3a	ald ^b 4	prod ^b 1a	E/Z	β,γ/ α,β
4	Me	1,5 LiCl	2	7 NEP	130	3 h		10%	90%	80:20	99:1
5	Me	1,5 LiCl	2	5 DMAA	130	3 h		8%	90%	78:22	99:1
6	Me	1 CaCl ₂	2	10 NMP	130	3 h		6%	92%	78:22	98:2
7	Me	1 CaCl ₂	2	6 DMAA	130	3 h		10%	90%	79:21	97:3
9	Et	0,1 MgCl ₂	0,7 + 0,3 ^e	2 NMP	160	6 h		6%	93% ^d	81:19	97:3

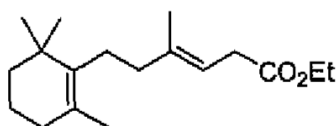
Descarboxilación de malonato conjugado 3: a) p/p = equivalentes en peso. NMP = N-metil-pirrolidona, [BM1M]Br = bromuro de 1-butil-3-metil-imidazolio, DMF = dimetilformamida, NEP = N-etil-pirrolodona, DMAA = dimetil acetamida. b) Conversiones GC: Sust = sustrato, ald = aldehído, prod = producto. c) equiv = equivalentes molares. d) El producto es el éster etílico de 1a. e) La reacción se inició con 0,7 equivalentes de agua, se añaden 0,3 equivalentes de agua después de la conversión del 70%.

Tabla 2: Variación de algunos parámetros de reacción del ejemplo 3 (que no producen retroreacción al aldehído 4):

Prueba	3 R =	equiv ^c MX _n	equiv ^c H ₂ O	disolvente ^a p/p	T [°C]	tiempo [h]	prod ^b 1a	proporción E/Z	proporción β,γ/α,β
1	Me	1,5 LiCl	2	10 NCP	130	2 h	95%	83:17	99:1
2	Me	1,5 LiCl	2	12 NOP	130	2 h	90%	83:17	99:1
3	Me	1,5 NaCl	2	10 NCP	150	5 h	99%	82:18	93:7
4	Et	0,1 LiCl	0,75	2 NMP	160	5 h	99%	77:23	86:14

Descarboxilación de malonato conjugado 3: a) p/p = equivalentes en peso. NCP = N-ciclohexil-pirrolidona, NOP = N-octil-pirrolidona. b) Conversiones GC. c) equiv = equivalentes molares. d) El producto es el éster etílico de 1a.

- 5 Ejemplo 4: Preparación de 4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)hex-3-enoato de (*E*)-etil **1a-Et** (éster etílico de **1a**) mediante descarboxilación catalizada por LiCl:



- 10 Bajo agitación y nitrógeno, se calientan hasta 160-170°C durante 10 horas malonato de dietilo conjugado **3b** (500 g, 1,39 moles), cloruro de litio anhidro (5,6 g, 0,13 moles) y ácido bórico anhidro (41 g, 0,65 moles) en N-metil-pirrolidona libre de agua (880 ml, 8,9 moles). Después de enfriamiento, la mezcla se vierte sobre HCl 2 M. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lava con una solución concentrada de NaHCO₃ y una solución concentrada de NaCl. Las fases acuosas combinadas se extraen con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida para producir 412 g de residuo en bruto. Destilación de recorrido
- 15 corto a 150°C/0,06 mbar produce 352 g (91%) de éster **1a-Et**. Proporción de E/Z: 86:14. Los datos analíticos de este compuesto son idénticos a los descritos para los isómeros por M. Matsui y otros, Agric. Biol. Chem. 50, 1475-1480, 1986.

- 20 Ejemplo 5: Preparación de **1a-Et** mediante descarboxilación catalizada por MgCl₂:

- 20 Bajo agitación y nitrógeno, se calientan hasta 160-170°C durante 3 horas malonato de dietilo conjugado **3b** (52 g, 149 mmoles), cloruro de magnesio anhidro (0,56 g, 5,93 mmoles) y ácido bórico anhidro (4,5 g, 73 mmoles) en N-metil-pirrolidona libre de agua (67 ml, 0,81 moles). Después de enfriar hasta 120°C, se añade agua y la mezcla se acidifica hasta pH 3 con H₂SO₄ 2 M. Después de la extracción con hexano, las capas orgánicas combinadas se
- 25 lavan con agua, una solución concentrada de Na₂CO₃, HOAc al 10%, agua y una solución concentrada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida produciendo 42 g de un residuo en bruto, que se destila de balón a balón para producir 36,6 g (88%) de **1a-Et**. Proporción de E/Z: 84:16. Los datos analíticos de este compuesto son idénticos a los descritos para los isómeros por M. Matsui y otros, Agric. Biol. Chem. 50, 1475-1480, 1986.

- 30

Tabla 3: Variación de algunos parámetros de reacción de los ejemplos 4 y 5:

prueba	equiv ^f MX _n	equiv ^f H ₃ BO ₃	NMP p/p ^a	T [h]	sust ^b 3b	prod ^b 1a-Et	proporción de E/Z	β,γ/α,β	Rendimiento ^d
1	0,1 LiCl	0,5	1,8	6 h		99%	86:14	98:2	96%
2	1,5 LiCl	2	1,8	4 h		99%	82:18	98:2	90%
3 ⁿ	2 CaCl ₂	2	4	2 h	3%	84%	82:18	98:2	79%
3	1,5 LiBr	2	6	4 h		99%	82:18	98:2	80%
4	0,04 MgCl ₂	0,5	1,3	3 h	1%	96%	84:16	99:1	88%
5	0,1 [EMIM]Cl ^c	0,5	1,8	44 h	3%	85%	78:22	92:8	n.d. ^g
6	0,1 ScCl ₃	0,5	1,8	10 h		99%	84:16	94:6	cuant. ^c
7	0,1 CeCl ₃	0,5	1,8	24 h	3%	94%	84:16	99:1	cuant. ^e

Descarboxilación de malonato conjugado **3b** (R = Et) en presencia de ácido bórico y catalizadores de MX_n del grupo I, II o III (x = 1-3, M = metal del grupo I, II o III, X =haluro) en NMP a 160-165°C en condiciones libres de agua: a) p/p = equivalentes en peso. b) Conversiones GC: Sust = sustrato. c) [EMIM]Cl = cloruro de 1-etil-3-metil-imidazolio. d) rendimiento químico después de tratamiento final acuoso y destilación. e) en bruto. f) equiv. = equivalentes molares. g) n.d. = no determinado. h) malonato conjugado 3 (R = Me), 130°C, 4 p/p NMP

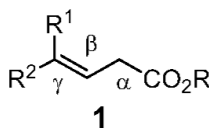
Ejemplo 6: Preparación de 4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)hex-3-enoato de (*E*)-etilo **1a-Et** (éster etílico de **1a**) en presencia de ácido metabórico (HBO₂):

5 Según el procedimiento del ejemplo 4, el malonato de dietilo conjugado **3b** (10 g, 28 mmoles), cloruro de litio anhidro (0,12 g, 2,8 moles) y ácido metabórico 99% (1,25 g, 28 mmoles) en N-metil-pirrolidona libre de agua (19 g, 0,19 moles) produjeron después de 23 horas a 160°C, tratamiento final estándar y destilación de balón a balón 6,6 g (84%) de **1a-Et** (93% de pureza, *E/Z* 82:18). Los datos analíticos de este compuesto son idénticos a los descritos para los isómeros por M. Matsui et al. *Agric. Biol. Chem.* 50, 1475-1480, 1986.

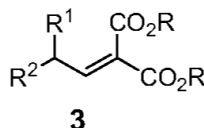
10

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de ésteres β,γ -insaturados- γ,γ -disustituidos **1**,



comprendiendo dicho procedimiento la etapa de hacer reaccionar a una temperatura entre aproximadamente 100 y 350 grados centígrados, el malonato conjugado



con un MX_n , en presencia de una fuente inorgánica de protones y, de manera opcional, un disolvente polar, en el que MX_n es una sal inorgánica o una pareja de catión orgánico/anión haluro, X es un haluro y n es un número entero de 1 a 3, y M es un metal del grupo I, II o III cuando MX_n es una sal inorgánica, o M se selecciona del grupo que comprende piridinio, piperidinio, pirrolidinio, imidazolio, amonio, fosfonio y sulfonio, cuando MX_n es una pareja de catión orgánico/anión haluro; y en el que los grupos R^1 , R^2 y R son residuos orgánicos seleccionados, de manera independiente del grupo que comprende hidrógeno; grupos alquilo, arilo o arilalquilo C_{1-15} lineales, ramificados o (poli)cíclicos, los cuales contienen, de manera opcional, enlaces insaturados y/o de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, de manera independiente, entre O, S, N y Si; y en el que la fuente inorgánica de protones es una fuente de protones que tiene un pK_a de aproximadamente 0 a aproximadamente 17 y se selecciona del grupo que consiste en ácido bórico; un donante de protones de ácido bórico seleccionado entre ácido metabórico (HBO_2), ésteres monoalquílicos o monoarílicos de ácido bórico ($ROB(OH)_2$ con R = alquilo, arilo y análogos sustituidos de los mismos; ésteres bisalquílicos o bisarílicos de ácido bórico ($HOB(OR)_2$ con R = alquilo, arilo y análogos sustituidos de los mismos, boratos con puentes de alquilideno, arilideno o arilalquilideno, cuyos puentes pueden llevar un sustituyente, incluyendo enlazadores a otras unidades de borato; hidrogenofosfato de sodio; o mezclas de los mismos.

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

3. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^1 y R^2 se seleccionan, de manera independiente, del grupo que comprende metilo, fenilo, 2-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)-etilo, 4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-ilo.

4. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 es metilo, etilo o fenilo y R^2 es 2-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)-etilo o 4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-ilo.

5. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el doble enlace de **1** está en la posición β,γ .

6. Procedimiento, según la reivindicación 5, en el que R^1 es metilo o etilo y R^2 es 2-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)-etilo o 4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-ilo.

7. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que MX_n se selecciona del grupo que comprende un haluro de lantánido y un haluro de metal alcalino o alcalinotérreo o mezclas de los mismos.

8. Procedimiento, según la reivindicación 7, en el que MX_n se selecciona entre LiCl o $MgCl_2$, o una mezcla de los mismos.

9. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente polar es una pirrolidona N-sustituida.

10. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la fuente inorgánica de protones es ácido bórico; el disolvente polar es una pirrolidona N-sustituida y MX_n es LiCl o $MgCl_2$.

11. Procedimiento de preparación de (3aR, 5aS, 9aS, 9bR)-3a,6,6,9a-tetrametil-dodecahidro-nafto[2,1-b]furano, según un procedimiento definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.