

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 291**

51 Int. Cl.:

**C07C 29/147** (2006.01) **C07D 301/14** (2006.01)

**C07C 33/12** (2006.01)

**C07C 45/29** (2006.01)

**C07C 45/41** (2006.01)

**C07C 47/225** (2006.01)

**C07C 67/00** (2006.01)

**C07C 67/313** (2006.01)

**C07C 67/343** (2006.01)

**C07C 69/608** (2006.01)

**C07C 69/738** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2022** **E 22177606 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2023** **EP 4101833**

54 Título: **Procesos para preparar un compuesto de (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato y (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído**

30 Prioridad:

**09.06.2021 JP 2021096743**

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

**26.06.2024**

73 Titular/es:

**SHIN-ETSU CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**4-1, Marunouchi 1-chome, Chiyoda-ku**  
**Tokyo 100-0005, JP**

72 Inventor/es:

**YAMASHITA, MIYOSHI;**  
**WATANABE, TAKERU y**  
**KINSHO, TAKESHI**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 974 291 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

Procesos para preparar un compuesto de (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato y (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído

5

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a procesos para preparar un compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato. La presente invención también se refiere a un proceso para preparar (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído.

10

**Antecedentes de la técnica**

La cochinilla de la piña (nombre científico: *Dysmicoccus brevipes*) es una plaga perteneciente al orden *Hemiptera* y chupa el jugo de muchas plantas agrícolas, tales como piñas, plátanos, café y cítricos para dañar estas plantas agrícolas. Además, las cochinillas de la piña liberan melaza que contiene azúcar para provocar enfermedades inducidas por hongos. Estos daños y enfermedades reducen el rendimiento y la calidad de dichas plantas agrícolas, lo cual es un problema grave.

15

Generalmente, se han usado insecticidas para controlar las cochinillas. Sin embargo, las cochinillas viven en espacios estrechos detrás de las hojas y/o la corteza de las plantas y están cubiertas por una sustancia cerosa. Por lo tanto, es difícil que los insecticidas entren en contacto con el cuerpo de la plaga. Esto da como resultado efectos insuficientes de los insecticidas.

20

A la luz de los efectos adversos de los insecticidas sobre el medio ambiente y la salud humana, recientemente existe una demanda para el desarrollo de un nuevo método de control altamente seguro y ecológico tal como la interrupción del apareamiento y/o la captura masiva usando feromonas sexuales de insectos. El desarrollo de un nuevo método de control requiere la preparación industrial y económica de una feromona sexual en grandes cantidades.

25

Se informa que una feromona sexual de un linaje de reproducción sexual de la cochinilla de la piña es un (1S,2S)-(-)-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído ópticamente activo (bibliografías no de patente 1 y 2 enumeradas a continuación). Se informa que (1R,2R)-(+)-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído, el cual es un enantiómero, y (1R,2S)-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído y (1S,2R)-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído, los cuales son diastereómeros de esta feromona sexual, no afectan negativamente a la actividad de atracción de las feromonas sexuales naturales (bibliografías no de patente 1 y 2 enumeradas a continuación). Por lo tanto, para el establecimiento de una técnica para controlar las plagas usando feromonas sexuales, se cree que es eficaz establecer un proceso para preparar estas mezclas de estereoisómeros que contienen feromonas naturales, en vista del suministro económico de la feromona y para un método de control económico.

30

35

Un proceso para preparar una mezcla de estereoisómeros de esta feromona se informa como sigue. 2,3-Dimetil-2-ciclopenten-1-ol se acetila y después, el producto de reacción se hace reaccionar con una base y, posteriormente, reacciona con cloruro de trimetilsililo, el producto de reacción se somete a una reacción de reorganización de Ireland-Claisen para formar ácido (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acético como un intermedio y, después, la cadena principal del intermedio se transforma en la cadena principal del compuesto diana y el grupo funcional del compuesto transformado se convierte en el grupo funcional diana del compuesto diana para formar una mezcla de los enantiómeros y/o los diastereómeros (Bibliografías no de patente 2 y 3 enumeradas a continuación)

40

45

Al igual que la reacción de reorganización de Ireland-Claisen mencionada anteriormente, una reacción de reorganización de Johnson-Claisen se conoce como una reacción de reorganización de Claisen de un alcohol alílico tal como un compuesto de 2-ciclopenten-1-ol, en el cual el compuesto de 2-ciclopenten-1-ol se hace reaccionar con un ortoacetato de trialkilo en presencia de un catalizador débilmente ácido tal como ácido propiónico para formar un compuesto de (2-ciclopentenil)acetato (Bibliografía no de patente 4 enumerada a continuación).

50

**Lista de las bibliografías****[Bibliografías no de patente]**

55

[Bibliografía no de patente 1] J. Tabata *et al.*, J. R. Soc. Interface, 14, (2017). (descargable desde la siguiente URL: <<https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsif.2017.0027>>)

60

[Bibliografía no de patente 2] K. Mori *et al.*, Tetrahedron, 73 (2017)6530-6541.

[Bibliografía no de patente 3] K. Mori *et al.*, Tetrahedron, 72 (2016)6578-6588.

[Bibliografía no de patente 4] W. S. Johnson *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 741-743.

**Problemas a resolver por la invención**

65

Sin embargo, los procesos de preparación descritos en las bibliografías no de patentes 2 y 3 usando una reacción de

reorganización de Ireland-Claisen tienen desventajas de tal manera que se un compuesto de organolitio y amida de litio, que son inflamables; la reacción debe llevarse a cabo a una temperatura extremadamente baja tal como  $-78^{\circ}\text{C}$ ; y se usa cloruro de trialkilsililo, industrialmente es relativamente caro.

- 5 En el proceso descrito en la Bibliografía no de patente 4 para preparar un compuesto de (2-ciclopentenil)acetato mediante una reacción de reorganización de Johnson-Claisen en donde se hace reaccionar un compuesto de 2-ciclopenten-1-ol con un ortoacetato de trialkilo en presencia del catalizador débilmente ácido, se produce preferencialmente una reacción de deshidratación del material de partida, compuesto de 2-ciclopenten-1-ol, provocando un bajo rendimiento problemático (véase el Ejemplo comparativo 1 de la presente memoria descriptiva).  
 10 Por lo tanto, la técnica anterior no consigue preparar ácido (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acético industrial y económicamente y un compuesto éster de (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato como intermedio en grandes cantidades.

**Sumario de la invención**

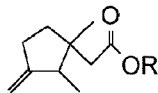
15 La presente invención se ha realizado en estas circunstancias y tiene como objetivo superar los problemas mencionados anteriormente de la técnica anterior y proporcionar procesos industriales y económicos para preparar un compuesto de (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato y (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído.

20 Como resultado de investigaciones intensivas, los presentes inventores han proporcionado ahora un compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal que es un compuesto novedoso y han descubierto que es posible preparar un compuesto de (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato, sin usar un material de partida inflamable y un material de partida industrialmente costoso, industrialmente en un abanico fácilmente aplicable de una temperatura de reacción, sometiendo el compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal a una reacción de deshidrohalogenación en presencia de una base, seguido de una reacción de reorganización.

25 Los presentes inventores también han descubierto que es posible preparar eficiente e industrialmente un compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato sometiendo el compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato preparado de esta manera a una reacción de epoxidación, seguido de una reacción de isomerización, y después una reacción de metilación y, por lo tanto, han completado la presente invención.

30 Los presentes inventores también han descubierto que es posible preparar eficiente e industrialmente (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído convirtiendo un grupo alcoxicarbonilmetilo (es decir,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ ) del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato preparado de esta manera para dar un grupo formilmetilo (es decir,  $-\text{CH}_2\text{CHO}$ ) y, por lo tanto, han completado la presente invención.

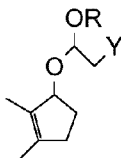
De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato de la siguiente fórmula general (3):



40 (3)

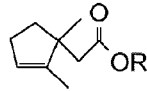
en donde R representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, comprendiendo el proceso:

45 someter un compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal de la siguiente fórmula general (1):



(1)

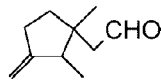
50 en donde R es como se define anteriormente e Y representa un átomo de halógeno, a una reacción de deshidrohalogenación en presencia de una base, seguido de una reacción de reorganización para obtener un compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato de la siguiente fórmula general (2):



(2)

5 en donde R es como se define anteriormente y someter el compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato (2) a una reacción de epoxidación, seguido de una reacción de isomerización y después una reacción de metilénación para obtener el compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3).

10 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona un proceso para preparar (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4) de la siguiente fórmula general (4):



(4)

comprendiendo el proceso:

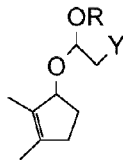
15 el proceso mencionado anteriormente para preparar el compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) y convertir un grupo alcóxicarbonilmetilo (es decir,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ ) del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) a un grupo formilmetilo (es decir,  $-\text{CH}_2\text{CHO}$ ) para obtener (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4).

20 De acuerdo con la presente invención, el compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato (2) puede prepararse sin un material de partida inflamable y sin un material de partida industrialmente caro, industrialmente en un abanico fácilmente aplicable de una temperatura de reacción. El compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) puede prepararse usando el compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato (2) obtenido como intermedio sintético y sometiéndolo a una reacción de epoxidación, seguido de una reacción de isomerización y después una reacción de metilénación. (1,2-Dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4) puede prepararse industrial y económicamente convirtiendo un grupo alcóxicarbonilmetilo (es decir,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ ) del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) obtenido a un grupo formilmetilo (es decir,  $-\text{CH}_2\text{CHO}$ ).

30 **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

Las realizaciones de la presente invención se describirán en detalle a continuación. Cabe señalar que la presente invención no está limitada a o por las realizaciones.

35 A. El compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal que es un compuesto novedoso y de la siguiente fórmula general (1) se describirá en detalle a continuación.



(1)

40 En la fórmula general (1), R representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono e Y representa un átomo de halógeno.

45 Los ejemplos del grupo alquilo incluyen grupos alquilo lineales tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo y un grupo n-butilo; y grupos alquilo ramificados tales como un grupo isopropilo y un grupo isobutilo. Un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo n-propilo se prefieren en vista de la reactividad y/o el rendimiento.

Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Se prefiere un átomo de bromo o un átomo de yodo en vista de la reactividad y/o del rendimiento.

Los ejemplos del compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1) incluyen los siguientes compuestos:

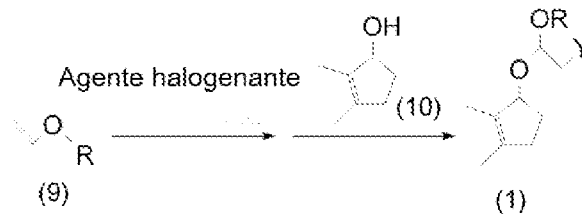
- 5 compuestos de cloroacetaldehído alquilo lineal 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal tales como cloroacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopentenil metil acetal, cloroacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopenteniletal acetal, cloroacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopentenil n-propilacetal y cloroacetaldehído n-butil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal;
- 10 compuestos de bromoacetaldehído alquilo lineal 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal tales como bromoacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopentenil metil acetal, bromoacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopenteniletal acetal, bromoacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopentenil n-propilacetal y bromoacetaldehído n-butil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal;
- 15 compuestos de yodoacetaldehído alquilo lineal 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal tales como yodoacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopentenil metil acetal, yodoacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopenteniletal acetal, yodoacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopentenil n-propil acetal y yodoacetaldehído n-butil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal;
- 20 compuestos de cloroacetaldehído alquilo ramificado 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal tales como cloroacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopentenil-isopropil acetal y cloroacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopentenil-isobutil acetal;
- 25 compuestos de bromoacetaldehído alquilo ramificado 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal tales como bromoacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopentenil-isopropil acetal y bromoacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopentenil-isobutil acetal; y
- 30 compuestos de yodoacetaldehído alquilo ramificado 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal tales como yodoacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopentenil-isopropil acetal y yodoacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopentenil-isobutil acetal.

Específicamente, el compuesto bromoacetaldehído alquilo lineal 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal y el compuesto yodoacetaldehído alquilo lineal 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal se prefieren como el compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1) en vista de la reactividad.

- 25 Adicionalmente, el compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1) pueden ser sus enantiómeros, diastereómeros y una mezcla de dichos estereoisómeros en cantidades iguales o diferentes.

A continuación, un proceso para preparar el compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1) se describirá a continuación.

- 30 El compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1) puede prepararse, por ejemplo, halogenando un compuesto de alquil vinil éter de la siguiente fórmula general (9) con un agente halogenante para formar un haluro y, posteriormente, someter el haluro obtenido a una reacción de sustitución con 2,3-dimetil-2-ciclopenten-1-ol de la siguiente fórmula (10), como se muestra en la siguiente fórmula de reacción (véase, por ejemplo, el siguiente Ejemplo de Síntesis 1).



- 40 El proceso para preparar el compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1) se describirá con más detalle a continuación.

El compuesto alquil vinil éter (9) que es el material de partida, se describirá a continuación.

- 45 R en la fórmula general (9) es como se define para la fórmula general (1).

Los ejemplos del compuesto alquil vinil éter (9) incluyen alquil vinil éteres lineales tales como metil vinil éter, etil vinil éter, n-propil vinil éter y n-butil vinil éter; y alquil vinil éteres ramificados tales como isopropil vinil éteres e isobutil vinil éteres.

- 50 El compuesto alquil vinil éter (9) puede ser uno disponible en el mercado o puede prepararse en el laboratorio.

La halogenación del compuesto alquil vinil éter (9) puede llevarse a cabo con un agente halogenante y puede llevarse a cabo con calentamiento o con enfriamiento, si es necesario.

- 55 Algunos ejemplos del agente halogenante usado en la halogenación incluyen agentes de cloración tales como cloro, cloruro de sulfuro, N-clorosuccinimida, dicloruro de yodobenceno, yodotetracloruro de tetrabutilamonio, cloruro de titanio (IV) y cloruro de cobre (II); agentes de bromación tales como bromo, N-bromosuccinimida, N-bromoacetamida, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, tribromuro de tetrabutilamonio, tribromuro de feniltrimetilamonio, dibromuro de yodobenceno, bromuro de cobre (II), bromuro de cobre (I), bromuro de magnesio (II) y bromuro de aluminio; agentes

de yodación tales como yodo, N-yodosuccinimida y 1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoína; y agentes de cloro-yodación tales como monocloruro de yodo y tetracloroyodato potásico. Se prefieren el agente de bromación y el agente de yodación. Entre los agentes de bromación son más preferidos el bromo y la N-bromosuccinimida, y entre los agentes de yodación, el yodo y la N-yodosuccinimida, en vista de la reactividad y/o el rendimiento.

5 Una cantidad del agente halogenante usado en la halogenación varía, dependiendo de la estructura y/o de la reactividad del compuesto de alquil vinil éter (9) y/o del agente halogenante, y es preferentemente de 0,2 moles a 5,0 moles, más preferentemente de 0,5 moles a 2,0 moles, por mol de compuesto alquil vinil éter (9) en vista del rendimiento y/o la subproducción de una impureza.

10 Un disolvente usado en la halogenación puede ser cualquier disolvente que no tenga ningún efecto adverso sobre la halogenación. Los ejemplos del disolvente usado en la halogenación incluyen disolventes basados en halógeno tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éter tales como dietil éter, di-n-butil éter, di-t-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dietilenglicol dimetil éter; disolventes de hidrocarburos tales como hexano y heptano; y disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y triamida hexametilfosfórica. Los disolventes basados en halógenos, los disolventes de éter y los disolventes polares apróticos se prefieren en vista de la reactividad.

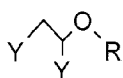
15 El disolvente puede usarse solo o en una combinación del mismo, si es necesario, y puede determinarse opcionalmente considerando el tipo y/o la reactividad y/o la selectividad del compuesto de alquil vinil éter (9) y/o el agente halogenante.

20 Opcionalmente puede determinarse una cantidad del disolvente usado en la halogenación considerando el tipo y/o la reactividad del compuesto alquil vinil éter (9) y/o el agente de halogenación y es, por ejemplo, preferentemente de 50 g a 10.000 g, más preferentemente de 500 g a 8.000 g, por mol del compuesto alquil vinil éter (9) en vista de la reactividad y/o la subproducción de una impureza.

25 Opcionalmente puede determinarse una temperatura de reacción de la halogenación considerando la reactividad del compuesto alquil vinil éter (9) y/o el agente halogenante y/o la subproducción de una impureza y es, por ejemplo, preferentemente de -60 °C a 150 °C, más preferentemente de -20 °C a 50 °C, en vista de la reactividad y/o la subproducción de una impureza.

30 Preferentemente se optimiza el tiempo de reacción de la halogenación, dependiendo de la reactividad del compuesto de alquil vinil éter (9) y/o del agente halogenante monitorizando el avance de la reacción con, por ejemplo, cromatografía de gases y/o cromatografía en capa fina para confirmar la desaparición del compuesto alquil vinil éter (9) y/o el agente halogenante. Por ejemplo, el tiempo de reacción de la halogenación es preferentemente de 0,5 horas a 168 horas, más preferentemente de 0,5 horas a 24 horas, aún más preferentemente de 0,5 horas a 6 horas, en vista del rendimiento y/o de la formación de una impureza.

35 Se cree que un haluro obtenido a partir de la halogenación del compuesto alquil vinil éter (9) con el agente halogenante es un alquil 1,2-dihaloetil éter de la siguiente fórmula general (11). El haluro puede aislarse y/o purificarse después de la halogenación y después usarse en una etapa posterior o puede usarse como tal en la mezcla de reacción en una etapa posterior sin aislamiento y/o purificación después de la halogenación.



45 (11)

En la fórmula general (11), R es como se define para la fórmula general (9) e Y representa, independientemente entre sí, un átomo de halógeno. Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Se prefiere un átomo de bromo o un átomo de yodo en vista del rendimiento y/o de la reactividad. Y puede ser, independientemente entre sí, el mismo o diferentes. Cuando el agente halogenante es, por ejemplo, un agente de cloro-yodación tales como monocloruro de yodo o tetracloroyodato potásico, Y puede ser, independientemente entre sí, diferentes.

55 A continuación, el 2,3-dimetil-2-ciclopenten-1-ol (10) puede estar disponible en el mercado o puede prepararse en el laboratorio.

En la reacción de sustitución, el átomo de halógeno (es decir, el Y secundario) en el haluro se sustituye con 2,3-dimetil-2-ciclopenten-1-ol (10) para formar el compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1).

60 Una cantidad de 2,3-dimetil-2-ciclopenten-1-ol (10) usada es preferentemente de 0,2 moles a 5,0 moles, más preferentemente de 0,5 moles a 2,0 moles, por mol del compuesto de alquil vinil éter (9) en vista del rendimiento y/o

de la formación de un subproducto y/o de la economía.

La reacción de sustitución puede llevarse a cabo con calentamiento o con enfriamiento, si es necesario. La reacción de sustitución puede llevarse a cabo en presencia de una base considerando la reactividad del 2,3-dimetil-2-ciclopenten-1-ol (10) y/o el haluro y/o la subproducción de una impureza.

Los ejemplos de la base incluyen aminas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina y N,N-dimetilanilina; compuestos organometálicos tales como n-butil litio, metil litio y fenil litio; amidas metálicas tales como diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio y dicitclohexilamida de litio; hidróxidos metálicos tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico; y carbonatos metálicos tales como carbonato potásico, carbonato sódico y bicarbonato sódico.

La base puede usarse sola o en combinación de la misma, si es necesario, y puede determinarse opcionalmente considerando la reactividad del 2,3-dimetil-2-ciclopenten-1-ol (10) y/o el haluro y/o la formación de una impureza.

Una cantidad de la base puede determinarse opcionalmente considerando la reactividad del 2,3-dimetil-2-ciclopenten-1-ol (10) y/o el haluro y/o la formación de una impureza y es, por ejemplo, preferentemente de 0,5 moles a 5,0 moles, más preferentemente de 0,8 moles a 2,0 moles, por mol de 2,3-dimetil-2-ciclopenten-1-ol (10), en vista de la reactividad y/o la economía.

Un disolvente usado en la reacción de sustitución puede ser cualquier disolvente que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción de sustitución. Los ejemplos del disolvente usado en la reacción de sustitución incluyen disolventes basados en halógeno tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de hidrocarburos tales como hexano, heptano, benceno y tolueno; disolventes de éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dietilenglicol dimetil éter; disolventes de nitrilo tales como acetonitrilo; disolventes de cetona tales como acetona, metil etil cetona y diisobutil cetona; disolventes de éster tales como acetato de etilo y acetato de butilo; y disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y triamida hexametilsulfúrica. Los disolventes basados en halógenos, los disolventes éter y los disolventes polares apróticos se prefieren en vista de la reactividad y/o el rendimiento.

El disolvente puede usarse solo o en una combinación del mismo, si es necesario, y puede determinarse opcionalmente considerando el tipo y/o la reactividad y/o la selectividad del 2,3-dimetil-2-ciclopenten-1-ol (10) y/o el haluro.

Un disolvente usado en la reacción de sustitución puede ser el disolvente ya usado en la halogenación como tal. Puede añadirse al sistema de reacción de sustitución la misma especie de disolvente que en la halogenación o cualquier disolvente diferente del disolvente usado en la halogenación para aumentar la reactividad y/o ajustar la concentración.

Una cantidad del disolvente usado en la reacción de sustitución puede determinarse opcionalmente considerando la reactividad del 2,3-dimetil-2-ciclopenten-1-ol (10) y/o el haluro y/o la formación de una impureza y es, por ejemplo, preferentemente de 50 g a 10.000 g, más preferentemente de 500 g a 8.000 g, por mol de 2,3-dimetil-2-ciclopenten-1-ol (10) en vista de la reactividad y/o la subproducción de una impureza.

Una temperatura de reacción de la reacción de sustitución puede determinarse opcionalmente considerando la reactividad del 2,3-dimetil-2-ciclopenten-1-ol (10) y/o el haluro y/o la formación de una impureza y es, por ejemplo, preferentemente de -60 °C a 150 °C, más preferentemente de -20 °C a 50 °C, en vista de la reactividad y/o de la formación de una impureza.

Preferentemente se optimiza el tiempo de reacción de la reacción de sustitución, dependiendo de la reactividad del 2,3-dimetil-2-ciclopenten-1-ol (10) y/o del haluro, monitorizando el avance de la reacción con, por ejemplo, cromatografía de gases y/o cromatografía en capa fina para confirmar la desaparición del 2,3-dimetil-2-ciclopenten-1-ol (10) y/o del haluro. Por ejemplo, el tiempo de reacción de la reacción de sustitución es preferentemente de 1 hora a 168 horas, más preferentemente de 1 hora a 24 horas, aún más preferentemente de 1 hora a 6 horas, en vista del rendimiento y/o de la formación de una impureza.

El compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1) formado en la reacción de sustitución puede aislarse y/o purificarse adecuadamente en cualquier método de purificación usado en la síntesis orgánica habitual, tal como destilación a presión reducida y/o diversas cromatografías. En vista de la economía industrial se prefiere la destilación a presión reducida. Cuando el compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1) formado en la reacción de sustitución tiene una pureza suficiente, el producto bruto que comprende el compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1) puede usarse como tal sin purificación en una etapa posterior.

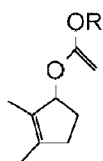
B. A continuación, el proceso para preparar el compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato de la siguiente fórmula general (2) se describirá a continuación.



El disolvente puede usarse solo o en una combinación del mismo, si es necesario, y puede determinarse opcionalmente considerando el tipo y/o la reactividad y/o la selectividad del compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1).

- 5 Una cantidad del disolvente puede determinarse opcionalmente considerando la reactividad y/o la solubilidad del compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1) y es, por ejemplo, preferentemente de 30 g a 10.000 g, más preferentemente de 100 g a 5.000 g, por mol del compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1) en vista de la reactividad y/o la economía.
- 10 Una temperatura de reacción de la reacción de deshidrohalogenación puede determinarse opcionalmente considerando la reactividad del compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1) y/o la formación de una impureza y es, por ejemplo, preferentemente de -60 °C a 150 °C, más preferentemente de -20 °C a 80 °C, en vista de la reactividad y/o de la formación de una impureza.
- 15 Preferentemente se optimiza el tiempo de reacción de la reacción de deshidrohalogenación, dependiendo de la reactividad del compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1), monitorizando el avance de la reacción con, por ejemplo, cromatografía de gases y/o cromatografía en capa fina para confirmar la desaparición del compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1) que es un sustrato. Por ejemplo, el tiempo de reacción de la reacción de deshidrohalogenación es preferentemente de 1 hora a 168 horas, más preferentemente de 1 hora a 24 horas, aún más preferentemente de 1 hora a 12 horas, en vista del rendimiento y/o de la formación de una impureza.

25 Durante la reacción de deshidrohalogenación, se cree que se forma un compuesto alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil ceteno acetal de la siguiente fórmula general (5) en el sistema de reacción como producto de la reacción de deshidrohalogenación.

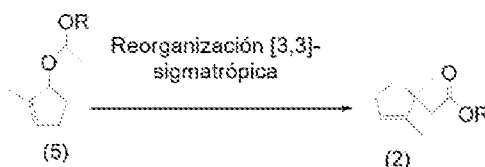


(5)

30 R en la fórmula general (5) es como se define para la fórmula general (1).

El producto de la reacción de deshidrohalogenación puede aislarse y/o purificarse en cualquier método de purificación usado en la síntesis orgánica habitual, tal como destilación a presión reducida y/o diversas cromatografías y después puede usarse en una reacción de reorganización posterior. Cuando el producto de la reacción de deshidrohalogenación sea difícil de aislar y/o purificar debido a su naturaleza, el producto se usa preferentemente tal cual en una reacción de reorganización posterior.

40 A continuación, en la reacción de reorganización, se prepara un compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato (2) a partir del producto de la reacción de deshidrohalogenación mediante una reorganización [3,3]-sigmatrópica como se muestra en la siguiente fórmula de reacción. El átomo de carbono unido al grupo alcoxicarbonilmetilo se vuelve cuaternario, dando como resultado un mayor impedimento estérico del compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato (2) y dificultad en la preparación del compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato (2) usando especies aniónicas habituales. Por lo tanto, se cree que el método de preparación que usa la reorganización [3,3]-sigmatrópica es eficaz en el proceso para preparar el compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato (2).



45 La reacción de reorganización puede llevarse a cabo en un disolvente o sin disolvente y puede llevarse a cabo con calentamiento o con enfriamiento, si es necesario.

50 Un disolvente usado en la reacción de reorganización puede ser cualquier disolvente que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción de reorganización. Los ejemplos del disolvente usado en la reacción de reorganización incluyen disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico y alcohol t-butílico; disolventes de éter tales como dietil éter, di-n-butil éter, di-t-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dietilenglicol dimetil éter; disolventes de hidrocarburos tales como hexano, heptano, benceno, tolueno y xileno; disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilsulfóxido y triamida

hexametilfosfórica; y disolventes de nitrilo tales como acetonitrilo. Los disolventes de éter y los disolventes polares apróticos se prefieren en vista de la reactividad.

5 El disolvente puede usarse solo o en una combinación del mismo, si es necesario, y puede determinarse opcionalmente considerando el tipo y/o la reactividad del producto de la reacción de deshidrohalogenación

10 Cuando el producto de la reacción de deshidrohalogenación se usa en una reacción de reorganización posterior sin aislarse y/o purificarse, un disolvente a usar en la reacción de reorganización puede ser el propio disolvente usado en la reacción de deshidrohalogenación. Cualquier disolvente puede usarse adicionalmente en el sistema de reacción de reorganización para ajustar la temperatura y/o concentración de la reacción.

15 Una cantidad del disolvente usado en la reacción de reorganización puede determinarse opcionalmente considerando la reactividad y/o la solubilidad del producto de la reacción de deshidrohalogenación que es el sustrato para la reacción de reorganización. Por ejemplo, una cantidad del disolvente usado es preferentemente de más de 0 g a 10.000 g, más preferentemente de 50 g a 3.000 g, por mol del compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1) o el producto de la reacción de deshidrohalogenación en vista de la reactividad y/o la economía.

20 Una temperatura de reacción de la reacción de reorganización puede determinarse opcionalmente considerando la reactividad del producto de la reacción de deshidrohalogenación y/o la formación de una impureza y es, por ejemplo, preferentemente de -60 °C a 250 °C, más preferentemente de 0 °C a 150 °C, incluso más preferentemente de 80 °C a 120 °C, en vista de la reactividad y/o de la formación de una impureza.

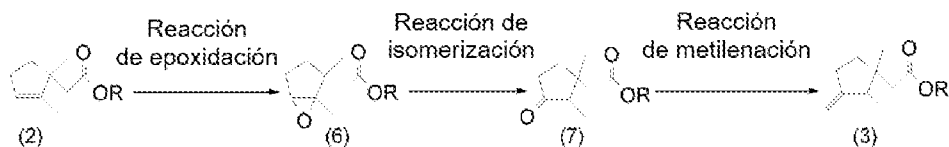
25 Preferentemente se optimiza el tiempo de reacción de la reacción de reorganización, dependiendo de la reactividad del producto de la reacción de deshidrohalogenación, monitorizando el avance de la reacción con, por ejemplo, cromatografía de gases y/o cromatografía en capa fina para confirmar la desaparición del producto de la reacción de deshidrohalogenación. Por ejemplo, el tiempo de reacción de la reacción de reorganización es preferentemente de 1 hora a 168 horas, más preferentemente de 1 hora a 24 horas, aún más preferentemente de 1 hora a 6 horas, en vista del rendimiento y/o de la formación de una impureza.

30 El compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato (2) formado en la reacción de reorganización puede aislarse y/o purificarse adecuadamente en cualquier método de purificación usado en la síntesis orgánica habitual, tal como destilación a presión reducida y/o diversas cromatografías. En vista de la economía industrial se prefiere la destilación a presión reducida. Cuando el compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato (2) formado en la reacción de reorganización tiene una pureza suficiente, el producto bruto que comprende el compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato (2) puede usarse como tal sin purificación en una etapa posterior.

C. El proceso para preparar el compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato de la siguiente fórmula (3) se describirá a continuación.

40 El compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) puede obtenerse sometiendo el compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato (2) obtenido en B a una reacción de epoxidación, seguido de una reacción de isomerización y después una reacción de metilación, como se muestra en la siguiente fórmula de reacción (véase el Ejemplo 2-1 al Ejemplo 2-3 a continuación).

45 De manera detallada, el compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) puede prepararse sometiendo un compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato (2) a una reacción de epoxidación para obtener el compuesto (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato de la siguiente fórmula (6), sometiendo el compuesto (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato (6) obtenido a una reacción de isomerización para obtener el compuesto (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato de la siguiente fórmula (7), seguido de someter el compuesto (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato (7) obtenido a una reacción de metilación.



C-1. Reacción de epoxidación

55 El compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato (2), que es el material de partida, se describirá a continuación.

El compuesto (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato (6) que se formará en la reacción de epoxidación se describirá a continuación.

60 R en la fórmula general (6) es como se define para la fórmula general (1).

Los ejemplos del compuesto (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato (6) incluyen (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetatos de alquilo lineal tales como (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato de metilo, (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato de etilo, (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato de n-propilo y (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato de n-butilo; y (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato de alquilo ramificado tales como (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato de isopropilo y (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato de isobutilo.

Los ejemplos del compuesto (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato (6) pueden ser sus enantiómeros, diastereómeros y una mezcla de dichos estereoisómeros en cantidades iguales o diferentes.

La epoxidación mencionada anteriormente puede llevarse a cabo usando una reacción de epoxidación usando un agente epoxidado conocido, y puede llevarse a cabo con calentamiento o con enfriamiento, si es necesario.

Los ejemplos del agente epoxidante usado en la reacción de epoxidación incluyen compuestos orgánicos de un ácido percarboxílico que tienen de 1 a 7 átomos de carbono tales como ácido perfórmico, ácido peracético, ácido perpropiónico, ácido pertrifluoroacético, ácido perbenzoico, ácido m-cloroperbenzoico y ácido 4-nitroperbenzoico; y compuestos de dioxirano tales como 3,3-dimetil-1,2-dioxirano, 3-etil-3-metil-1,2-dioxirano, 3-metil-3-trifluorometil-1,2-dioxirano, 3,3-difluoro-1,2-dioxirano y 1,2-dioxaspiro[2,5]octano. Entre estos agentes epoxidantes, se prefiere ácido perfórmico, ácido peracético o ácido m-cloroperbenzoico, el más preferido es ácido m-cloroperbenzoico, en vista de la reactividad y/o del rendimiento y/o de la facilidad de manipulación.

El agente epoxidante puede usarse solo o en una combinación del mismo, si es necesario, y puede determinarse opcionalmente considerando el tipo y/o la reactividad del compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentil)acetato (2).

La cantidad de agente epoxidado es preferentemente de 1,0 moles a 5,0 moles, más preferentemente de 1,0 moles a 1,5 moles, por mol del compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentil)acetato (2) en vista de la economía y/o la reactividad.

La reacción de epoxidación puede llevarse a cabo usando epoxidación asimétrica en condiciones de epoxidación de Jacobsen-Katsuki o condiciones de epoxidación asimétrica Shi.

Cuando se usa un compuesto de ácido percarboxílico orgánico como el agente de epoxidación, puede añadirse al sistema de reacción un hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato sódico, si es necesario, en vista de evitar que el sistema de reacción de epoxidación se vuelva ácido debido a un compuesto de ácido carboxílico derivado del compuesto de ácido percarboxílico orgánico.

Los ejemplos del disolvente usado en la reacción de epoxidación incluyen disolventes basados en halógeno tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetano y tetracloroetano; disolventes de hidrocarburos tales como pentano, hexano, heptano y ciclohexano; disolventes aromáticos tales como benceno y tolueno; disolventes de éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, t-butil metil éter y metiltetrahidropirano; disolventes de éster tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo; y disolventes de nitrilo tales como acetonitrilo. Diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano o acetato de etilo se prefieren en vista de la reactividad y/o el rendimiento.

El disolvente puede usarse solo o en una combinación del mismo, si es necesario, y puede determinarse opcionalmente considerando el tipo y/o la reactividad del compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentil)acetato (2).

Una cantidad de disolvente es preferentemente de 200 g a 10.000 g, más preferentemente de 1.000 g a 5.000 g, por mol del compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentil)acetato (2) en vista de la economía y/o la reactividad.

Una temperatura de reacción de la reacción de epoxidación es, por ejemplo, preferentemente de -30 °C a 100 °C, más preferentemente de -10 °C a 50 °C, en vista de la velocidad de reacción y/o del rendimiento.

Preferentemente se optimiza el tiempo de reacción de la reacción de epoxidación, dependiendo de la reactividad del compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentil)acetato (2), monitorizando el avance de la reacción con, por ejemplo, cromatografía de gases y/o cromatografía en capa fina para confirmar la desaparición del compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentil)acetato (2) y es, por ejemplo, preferentemente de 1 hora a 168 horas, más preferentemente de 1 hora a 24 horas, aún más preferentemente de 1 hora a 12 horas, en vista del rendimiento y/o de la formación de una impureza.

## C-2. Reacción de isomerización

El compuesto (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato (6), que es el material de partida, se describirá a continuación.

El compuesto (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato (7) que se formará en la reacción de isomerización se describirá a continuación.

R en la fórmula general (7) es como se define para la fórmula general (1).

Los ejemplos del compuesto (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato (7) incluyen (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetatos de alquilo lineal tales como (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato de metilo, (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato de etilo, (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato de n-propilo y (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato de n-butilo; y (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetatos de alquilo ramificado tales como (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato de isopropilo y (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato de isobutilo.

Los ejemplos del compuesto (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato (7) que se formará en la reacción de isomerización pueden ser sus enantiómeros, diastereómeros y una mezcla de dichos estereoisómeros en cantidades iguales o diferentes.

La isomerización puede llevarse a cabo usando una reacción de isomerización conocida, por ejemplo, una reacción de isomerización en condiciones ácidas en presencia de un ácido o en condiciones básicas en presencia de una base y puede llevarse a cabo con calentamiento o con enfriamiento, si es necesario.

Los ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido perclórico; ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico; ácidos sólidos tales como alúmina, titania, zeolita y Amberlyst 15; y ácidos de Lewis tales como cloruro de cinc (II), bromuro de cinc (II), cloruro de aluminio (III) y complejo de trifluoruro de boro.

El ácido puede usarse solo o en una combinación del mismo, si es necesario, y puede determinarse opcionalmente considerando el tipo y/o la reactividad del compuesto (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato (6).

Algunos ejemplos de base incluyen hidróxidos metálicos tales como hidróxido de litio e hidróxido potásico; reactivos de organolitio tales como metillitio, etillitio y n-butillitio; y amidas de litio tales como diisopropilamida de litio y hexametildisilazida de litio.

La base puede usarse sola o en combinación de la misma, si es necesario, y puede determinarse opcionalmente considerando el tipo y/o la reactividad del compuesto (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato (6).

La cantidad de ácido y base usada en la reacción de isomerización difiere debido a la estructura y/o la reactividad del compuesto (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato (6) y es preferentemente de 0,01 moles a 2,0 moles, más preferentemente de 0,1 moles a 1,0 mol, por mol del compuesto (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato (6) en vista del rendimiento y/o la formación de una impureza.

Un disolvente usado en la reacción de isomerización puede ser cualquier disolvente que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción de isomerización. Algunos ejemplos del disolvente incluyen agua; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico y alcohol t-butílico; disolventes de éter tales como dietil éter, di-n-butil éter, di-t-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dietilenglicol dietil éter; disolventes de hidrocarburos tales como hexano, heptano, benceno, tolueno y xileno; disolventes basados en halógeno tales como cloruro de metileno y cloroformo; disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilsulfóxido y triamida hexametilfosfórica; y disolventes de nitrilo tales como acetonitrilo. Los disolventes basados en halógenos, los disolventes de éter y los disolventes polares apróticos se prefieren en vista de la reactividad.

El disolvente puede usarse solo o en una combinación del mismo, si es necesario, y puede determinarse opcionalmente considerando el tipo y/o la reactividad y/o la selectividad del compuesto (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato (6).

El disolvente puede determinarse opcionalmente considerando la reactividad y/o la solubilidad del compuesto (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato (6) y la reacción de isomerización puede llevarse a cabo sin un disolvente.

La cantidad del disolvente es, por ejemplo, preferentemente de más de 0 g a 10.000 g por mol del compuesto (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato (6), más preferentemente de 100 g a 5.000 g, en vista de la reactividad y/o la economía.

Una temperatura de reacción de la reacción de isomerización puede determinarse opcionalmente considerando la reactividad del compuesto (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato (6) y/o la formación de una impureza y es, por ejemplo, preferentemente de -30 °C a 500 °C, más preferentemente de 0 °C a 100 °C, en vista de la reactividad y/o de la formación de una impureza.

Preferentemente se optimiza el tiempo de reacción de la reacción de isomerización, dependiendo de la reactividad del compuesto (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato (6), monitorizando el avance de la reacción con, por ejemplo, cromatografía de gases y/o cromatografía en capa fina para confirmar la desaparición del compuesto (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato (6) y es, por ejemplo, preferentemente de 1 hora a 168 horas, más preferentemente de 1 hora

a 24 horas, aún más preferentemente de 1 hora a 12 horas, en vista del rendimiento y/o de la formación de una impureza.

El compuesto (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato (7) formado en la reacción de isomerización puede aislarse y/o purificarse adecuadamente en cualquier método de purificación usado en la síntesis orgánica habitual, tal como destilación a presión reducida y/o diversas cromatografías. En vista de la economía industrial se prefiere la destilación a presión reducida. Cuando el compuesto (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato (7) formado en la reacción de isomerización tiene una pureza suficiente, el producto bruto que comprende el compuesto (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato (7) puede usarse como tal sin purificación en una etapa posterior.

### C-3. Reacción de metilación

El compuesto (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato (7), que es el material de partida, se describirá a continuación.

El compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) que se formará en la reacción de metilación se describirá a continuación.

R en la fórmula general (3) es como se define para la fórmula general (1).

Los ejemplos del compuesto de (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) incluyen (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetatos de alquilo lineal tales como (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato de metilo, (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato de etilo, (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato de n-propilo y (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato de n-butilo; y (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetatos de alquilo ramificado tales como (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato de isopropilo y (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato de isobutilo.

Los ejemplos del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) pueden ser sus enantiómeros, diastereómeros y una mezcla de dichos estereoisómeros en cantidades iguales o diferentes.

La reacción de metilación se llevará a cabo usando una reacción de metilación conocida o una reacción que use un reactivo de metilación y puede llevarse a cabo con calentamiento o con enfriamiento, si es necesario.

Algunos ejemplos de la reacción de metilación o la reacción que usa el reactivo de metilación incluyen la reacción de Wittig que usa un compuesto iluro obtenido a partir de una base y un haluro de metiltrifenilfosfonio, una reacción que usa un reactivo de Tebbe preparado a partir de cloruro de titanoceno y trimetilaluminio, una reacción de Olefinación de Johnson que usa un anión obtenido a partir de una base y N-alquilsulfoximina, una reacción de Tipo Julia-Kocienski que usa un anión obtenido a partir de una base y 1-metil-2-(metilsulfonyl)benzimidazol, una reacción de Simmons-Smith con un par cinc-cobre y diyodometano, y una reacción con un dihalometano tal como dibromometano o diyodometano, cinc, cloruro de titanio (IV) o cloruro de aluminio (III).

El reactivo de metilación puede prepararse mediante un método conocido o, puede haber uno disponible en el mercado.

La reacción de metilación o la reacción que usa el reactivo de metilación es preferentemente una reacción que usa un reactivo de Petasis preparado a partir de cloruro de titanoceno y haluro de metilmagnesio o metillitio, o una reacción con un dihalometano tal como dibromometano o diyodometano, cinc, cloruro de titanio (IV) o cloruro de aluminio (III), en vista del rendimiento y/o la reactividad, más preferentemente una reacción que usa un reactivo de Petasis.

El reactivo de Petasis se refiere específicamente a una solución de dimetiltitanoceno en tetrahidrofurano o un tolueno, y metilena un grupo carbonilo debido a la formación de una especie activa de tipo carbeno mediante la descomposición térmica del dimetiltitanoceno en el sistema de reacción de metilación.

Por ejemplo, cuando la reacción de metilación se realiza con el reactivo de Petasis, la cantidad de dimetiltitanoceno es preferentemente de 1,0 mol a 5,0 moles, más preferentemente de 1,0 mol a 2,0 moles, por mol del compuesto (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato (7) en vista de la economía y/o el rendimiento.

Algunos ejemplos del disolvente usado en la metilación con un reactivo de Petasis incluyen disolventes de éter tales como dietil éter, di-n-butil éter, di-t-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dietilenglicol dietil éter; disolventes de hidrocarburos tales como hexano, heptano, benceno, tolueno y xileno; y disolventes basados en halógeno tales como cloruro de metileno y cloroformo. Los disolventes de éter y los disolventes de hidrocarburo son preferibles en vista de la reactividad y/o la solubilidad.

El disolvente puede usarse solo o en una combinación del mismo, si es necesario, y puede determinarse opcionalmente considerando el tipo y/o la reactividad y/o la selectividad del compuesto (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato (7).

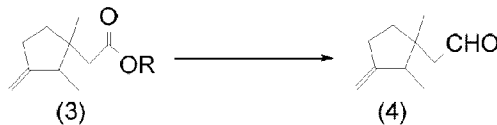
Una cantidad de disolvente puede determinarse opcionalmente considerando la reactividad y/o la solubilidad del compuesto (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato (7). Por ejemplo, una cantidad del disolvente es preferentemente de 100 g a 10.000 g, más preferentemente de 500 g a 5.000 g, por mol del compuesto (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato (7) en vista de la reactividad y/o la solubilidad.

Una temperatura de reacción de la reacción de metilación con el reactivo de Petasis es preferentemente no menor que la temperatura a la cual el dimetiltitanoceno se descompone térmicamente y genera una especie activa de tipo carbeno, y puede determinarse considerando la reactividad del (1,2-dimetil-3 (oxociclopentil)acetato (7) y/o la formación de una impureza, y se prefiere, por ejemplo, de 50 °C a 200 °C, es más preferido de 50 °C a 100 °C, en vista de la reactividad y/o la estabilidad de la especie activa.

Preferentemente se optimiza el tiempo de reacción de la reacción de metilación con el reactivo de Petasis, dependiendo de la reactividad del compuesto (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato (7), monitorizando el avance de la reacción con, por ejemplo, cromatografía de gases y/o cromatografía en capa fina para confirmar la desaparición del compuesto (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato (7) y es, por ejemplo, preferentemente de 1 hora a 168 horas, más preferentemente de 1 hora a 24 horas, aún más preferentemente de 1 hora a 18 horas, en vista del rendimiento y/o de la formación de una impureza.

D. El proceso para preparar (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído de la siguiente fórmula (4) se describirá a continuación.

(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4) puede prepararse convirtiendo un grupo alcóxicarbonilmetilo (es decir,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ ) del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) obtenido en el punto C anteriormente mencionado a un grupo formilmetilo (es decir,  $-\text{CH}_2\text{CHO}$ ), como se muestra en la siguiente fórmula de reacción (véase, por ejemplo, el Ejemplo 3-1 al Ejemplo 3-3 a continuación).



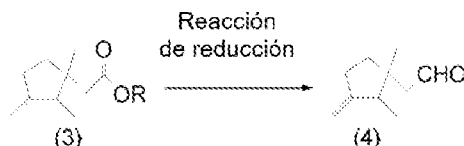
El compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3), que es el material de partida, es como se mencionó anteriormente.

A continuación, (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4), que puede prepararse mediante la conversión del grupo funcional se describirá a continuación.

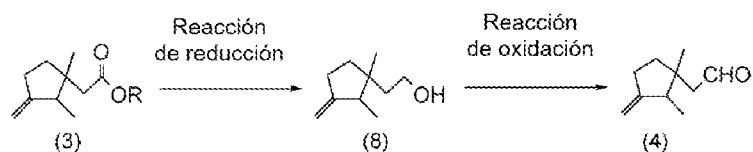
Los ejemplos de (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4) pueden ser sus enantiómeros, diastereómeros y una mezcla de dichos estereoisómeros en cantidades iguales o diferentes.

La conversión del grupo alcóxicarbonilmetilo (es decir,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ ) del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) a un grupo formilmetilo (es decir,  $-\text{CH}_2\text{CHO}$ ) puede llevarse a cabo con un método conocido para convertir un grupo funcional o una combinación de métodos conocidos para convertir un grupo funcional.

Un ejemplo de un método de conversión incluye un método de una sola etapa que comprende someter el compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) a una reacción de reducción con un agente reductor para obtener (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4) (en lo sucesivo en el presente documento, denominado Proceso de preparación 1) como se muestra en la siguiente fórmula de reacción (por ejemplo, véase el Ejemplo 3-1 a continuación).



Otro ejemplo de un método de conversión incluye un método de múltiples etapas que comprende someter el compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) a una reacción de reducción con un agente reductor para obtener alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) y, después, someter el alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) obtenido de esta manera a una reacción de oxidación con un agente oxidante para obtener (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4) (en lo sucesivo en el presente documento, denominado Proceso de preparación 2), como se muestra en la siguiente fórmula de reacción (véanse, por ejemplo, el Ejemplo 3-2 y Ejemplo 3-3 a continuación).



(a) El Proceso de Preparación 1 se describirá a continuación.

5 La reacción de reducción del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) con un agente reductor para formar (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4) puede llevarse a cabo con un método conocido y puede llevarse a cabo con calentamiento o enfriamiento, si es necesario.

10 El agente reductor usado en la reacción de reducción puede ser un agente reductor conocido y no está específicamente limitado.

15 Algunos ejemplos del agente reductor incluyen hidruros metálicos tales como hidruro de aluminio, hidruro de alquilaluminio, hidruro de dialquilaluminio, hidruro sódico, hidruro de litio, hidruro potásico e hidruro cálcico; y complejos de hidruros metálicos tales como borohidruro sódico, borohidruro de litio, borohidruro potásico, trimetoxiborohidruro sódico, trietilborohidruro de litio, hidruro de sodio y aluminio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de litio y trimetoxialuminio, hidruro de litio y dietoxialuminio, hidruro de litio y tri-*t*-butoxialuminio e hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio. Se prefieren los complejos de hidruro metálico en vista de la reactividad y/o del rendimiento.

20 Dependiendo del tipo de agente reductor, la reacción de reducción puede llevarse a cabo en presencia de un exceso de una dialquilamina tal como dietilamina para reducir el alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico que se produce como subproducto mediante una reacción de sobreredución.

25 Una cantidad del agente reductor en la reacción de reducción puede ajustarse arbitrariamente dependiendo de la reactividad del agente reductor y/o la estructura del agente reductor y/o el mecanismo de reacción y es, por ejemplo, preferentemente de 0,2 moles a 5,0 moles, más preferentemente de 0,25 moles a 2,0 moles, por mol del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) en vista de la reactividad y/o el rendimiento.

30 Un disolvente usado en la reacción de reducción puede ser cualquier disolvente que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción de reducción. Algunos ejemplos del disolvente usado en la reacción de reducción incluyen agua; disolventes de hidrocarburos tales como hexano, heptano, octano, benceno, tolueno y xileno; disolventes de éter tales como dietil éter, dibutil éter, ciclopentil metil éter, dietilenglicol dietil éter, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; disolventes basados en halógeno tales como cloruro de metileno y cloroformo; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol; disolventes de nitrilo tales como acetonitrilo; y disolventes polares apróticos tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y triamida hexametilfosfórica.

35 El disolvente puede usarse solo o en una combinación del mismo, si es necesario, y puede determinarse opcionalmente considerando el tipo y/o la reactividad del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3).

40 Una cantidad de disolvente usado en la reacción de reducción puede determinarse opcionalmente considerando la reactividad y/o la solubilidad del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) y es, por ejemplo, preferentemente de 100 g a 20.000 g, más preferentemente de 200 g a 10.000 g, por mol del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) en vista de la reactividad y/o la economía.

45 La temperatura de la reacción de reducción puede llevarse a cabo a temperaturas de reacción que no afecten adversamente a la reacción de reducción, y es preferentemente de -76 °C a 100 °C, más preferentemente de -76 °C a -30 °C, en vista del rendimiento y/o de la formación de subproductos.

50 Preferentemente se optimiza el tiempo de reacción de la reacción de reducción, dependiendo de la reactividad del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3), monitorizando el avance de la reacción con, por ejemplo, cromatografía de gases y/o cromatografía en capa fina para confirmar la desaparición del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3), y es, por ejemplo, preferentemente de 1 hora a 168 horas, más preferentemente de 1 hora a 12 horas, aún más preferentemente de 1 hora a 6 horas, en vista del rendimiento y/o de la formación de una impureza.

55 El (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4) formado en la reacción de reducción puede aislarse y/o purificarse adecuadamente en cualquier método de purificación usado en la síntesis orgánica habitual, tal como destilación a presión reducida y/o diversas cromatografías. En vista de la economía industrial se prefiere la destilación a presión reducida. Cuando el (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4) formado en la reacción de reducción tiene una pureza suficiente, puede que no sea necesario purificar el producto bruto que comprende (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4).

60

(b) A continuación, se describirá el Proceso de Preparación 2.

5 La reacción de reducción del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) con un agente reductor para formar alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) puede llevarse a cabo con un método conocido y puede llevarse a cabo con calentamiento o enfriamiento, si es necesario.

El agente reductor usado en la reacción de reducción puede ser un agente reductor conocido y no está específicamente limitado.

10 Algunos ejemplos del agente reductor incluyen hidrógeno; compuestos de boro tales como borano, alquilborano, dialquilborano y bis(1,2-dimetilpropil)borano; hidruros metálicos tales como dialquilsilano, trialkilsilano, hidruro de aluminio, hidruro de alquilaluminio, hidruro de dialquilaluminio, hidruro sódico, hidruro de litio, hidruro potásico e hidruro cálcico; y complejos de hidruros metálicos tales como borohidruro sódico, borohidruro de litio, borohidruro potásico, trimetoxiborohidruro sódico, trietilborohidruro de litio, hidruro de sodio y aluminio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de litio y trimetoxialuminio, hidruro de litio y dietoxialuminio, hidruro de litio y tri-t-butoxialuminio e hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio. Se prefieren los complejos de hidruro metálico en vista de la reactividad y/o del rendimiento.

20 Una cantidad del agente reductor en la reacción de reducción puede ajustarse arbitrariamente dependiendo de la reactividad del agente reductor y/o la estructura del agente reductor y/o el mecanismo de reacción y es, por ejemplo, preferentemente de 0,2 moles a 10,0 moles, más preferentemente de 0,25 moles a 5,0 moles, por mol del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) en vista de la reactividad y/o la economía.

25 El disolvente usado en la reacción de reducción es el mismo que el disolvente usado en la reacción de reducción del Proceso de Preparación 1.

El disolvente puede usarse solo o en una combinación del mismo, si es necesario, y puede determinarse opcionalmente considerando el tipo y/o la reactividad del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3).

30 Una cantidad de disolvente usado en la reacción de reducción puede determinarse opcionalmente considerando la reactividad y/o la solubilidad del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) y es, por ejemplo, preferentemente de 30 g a 10.000 g, más preferentemente de 100 g a 6.000 g, por mol del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) en vista de la reactividad y/o la economía.

35 La temperatura de la reacción de reducción puede llevarse a cabo a temperaturas de reacción que no afecten adversamente a la reacción de reducción, y es preferentemente de -50 °C a 150 °C, más preferentemente de -25 °C a 80 °C, en vista del rendimiento y/o de la formación de subproductos.

40 Preferentemente se optimiza el tiempo de reacción de la reacción de reducción, dependiendo de la reactividad del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3), monitorizando el avance de la reacción con, por ejemplo, cromatografía de gases y/o cromatografía en capa fina para confirmar la desaparición del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3), y es, por ejemplo, preferentemente de 1 hora a 168 horas, más preferentemente de 1 hora a 24 horas, aún más preferentemente de 1 hora a 12 horas, en vista del rendimiento y/o de la formación de una impureza.

45 El alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) formado en la reacción de reducción puede aislarse y/o purificarse adecuadamente en cualquier método de purificación usado en la síntesis orgánica habitual, tal como destilación a presión reducida y/o diversas cromatografías. En vista de la economía industrial se prefiere la destilación a presión reducida. Cuando el alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) formado en la reacción de reducción tiene una pureza suficiente, el producto bruto que comprende alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) puede usarse como tal sin purificación en una etapa posterior.

50 Los ejemplos de alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) que se formará en la reacción de reducción pueden ser sus enantiómeros, diastereómeros y una mezcla de dichos estereoisómeros en cantidades iguales o diferentes.

55 A continuación, la reacción de oxidación del alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) con un agente oxidante para formar (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4) puede ser un método conocido y puede llevarse a cabo con calentamiento o enfriamiento, si es necesario.

60 El agente oxidante usado en la reacción de oxidación puede ser un agente oxidante conocido y no está específicamente limitado.

65 Algunos ejemplos del agente oxidante incluyen compuestos de yodo hipervalente, compuestos de ácido de cromo, compuestos de sulfóxido, compuestos de manganeso, compuestos de radicales nitroxilo y compuestos de ácido ruténico.

## ES 2 974 291 T3

Algunos ejemplos del compuesto de yodo hipervalente incluyen ácido 2-yodoxibenzoico, 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodoxol-3(1H)-ona y ácido 2-yodoxi-5-metilbencenosulfónico.

5 El ácido 2-yodoxi-5-metilbencenosulfónico puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar 2-yodo-5-metilbencenosulfonato potásico con una sal de monopersulfato tal como monopersulfato potásico.

Algunos ejemplos del compuesto de ácido de cromo incluyen complejo de trióxido de cromo y piridina, clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio y éster de ácido crómico.

10 Algunos ejemplos del compuesto de sulfóxido incluyen dimetilsulfóxido, metil etil sulfóxido, metil propil sulfóxido, metil dodecil sulfóxido, metil 1-metiletil sulfóxido, metil 1-metilpropil sulfóxido, metil 1,1-dimetiletil sulfóxido, metil fenil sulfóxido y metil bencil sulfóxido.

15 Algunos ejemplos del compuesto de manganeso incluyen dióxido de manganeso y manganato de bario.

Algunos ejemplos del compuesto de radical nitroxilo incluyen 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, 2-azaadamantano-N-oxilo, 1-metil-2-azaadamantano-N-oxilo y 9-azaadamantano-N-oxilo.

20 Algunos ejemplos del compuesto de ácido ruténico incluyen compuestos de perrutenato de amonio tales como perrutenato de tetrapropilamonio.

Los compuestos de sulfóxido y los compuestos de radicales nitroxilo se usan preferentemente como el agente oxidante en vista del rendimiento y/o de la selectividad.

25 Una cantidad del agente oxidante es preferentemente de 1,0 mol a 80,0 moles, más preferentemente de 1,5 moles a 50,0 moles, por mol de alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) en vista de la reactividad y/o el rendimiento.

30 El agente oxidante puede usarse solo o en una combinación del mismo, si es necesario. El agente oxidante puede ser uno disponible en el mercado.

35 Cuando se usa un compuesto de radical nitroxilo como el agente oxidante, puede usarse hipoclorito o diacetato de yodobenceno como el agente reoxidante, si es necesario, y cuando se usa un compuesto de ácido ruténico el como agente oxidante, pueden usarse compuestos de óxido de amina tales como óxido de N-metilmorfolina como el agente reoxidante, si es necesario.

Cuando se usa un compuesto de sulfóxido como el agente oxidante, preferentemente se usa un activador.

40 Algunos ejemplos del activador incluyen complejos de trióxido de azufre tales como complejo de trióxido de azufre y piridina, complejo de trióxido de azufre y trietilamina y complejo de trióxido de azufre y trimetilamina; anhídridos de ácido tales como anhídrido acético y anhídrido trifluoroacético; compuestos de carbodiimida tales como dicitlohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida; cloruros de ácido tales como cloruro de oxalilo y cloruro de tionilo; cloro y pentóxido de fósforo.

45 Una cantidad del activador es preferentemente de 1,0 mol a 10,0 moles, más preferentemente de 2,0 moles a 5,0 moles, por mol de alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) en vista de la reactividad y/o el rendimiento.

Cuando un complejo de trióxido de azufre, un anhídrido de ácido, un compuesto de carbodiimida, cloruro de oxalilo, cloro o pentóxido de fósforo se usa como el activador, preferentemente se usa además una base.

50 Los ejemplos de la base incluyen compuestos de trialquilamina tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, trioctilamina, tridodecilamina y diisopropilamina; y compuestos de amina terciaria cíclica tales como N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, N-metilpirrolidina y N-etilpirrolidina. Trimetilamina, trietilamina y tripropilamina se prefieren en vista del coste y/o la facilidad de disponibilidad y/o la reactividad.

55 Una cantidad de la base es preferentemente de 1,0 mol a 10,0 moles, más preferentemente de 3,0 moles a 6,0 moles, por mol de alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) en vista de la reactividad y/o el rendimiento.

Cuando se usa un compuesto de carbodiimida como el activador, puede usarse un ácido junto con la base.

60 Algunos ejemplos del ácido incluyen ácido trifluoroacético, ácido difluoroacético, ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido monocloroacético, ácido cianoacético, anhídrido ortofosfórico y ácido fosfórico. Ácido trifluoroacético, ácido dicloroacético y anhídrido ortofosfórico se prefieren en vista de la reactividad.

65 El ácido puede usarse solo o en una combinación del mismo, si es necesario. El ácido puede ser uno disponible en el mercado.

La cantidad de ácido es preferentemente de 0,3 moles a 2,0 moles, más preferentemente de 0,3 moles a 1,0 mol, por mol de alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) en vista de la reactividad o de la cantidad de subproducto generado.

5 Puede usarse un disolvente en la reacción de oxidación, si es necesario.

10 Un disolvente usado en la oxidación puede ser cualquier disolvente que no tenga efectos adversos sobre la reacción de oxidación. Los ejemplos del disolvente usado en la reacción de oxidación incluyen disolventes basados en halógeno tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetano y tetracloroetano; disolventes de hidrocarburos tales como pentano, hexano, heptano y ciclohexano; y disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y triamida hexametilfosfórica. Cloruro de metileno, cloroformo y N,N-dimetilformamida se prefieren en vista de la reactividad y/o del rendimiento.

15 Cuando se usa un compuesto de sulfóxido como el agente oxidante, el propio compuesto de sulfóxido puede usarse como el disolvente, y cuando se demanda una base, la propia base puede usarse como el disolvente.

Una cantidad de disolvente es preferentemente de 100 g a 10.000 g, más preferentemente de 1.000 g a 8.000 g, por mol del alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) en vista de la economía y/o la reactividad.

20 El disolvente puede usarse solo o en una combinación del mismo, si es necesario, y puede determinarse opcionalmente considerando el tipo y/o la reactividad del alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8).

25 La temperatura de la reacción de oxidación es preferentemente de -50 °C a 80 °C, más preferentemente de 0 °C a 50 °C, en vista de la velocidad de reacción y/o del rendimiento.

30 Preferentemente se optimiza el tiempo de reacción de la reacción de oxidación, dependiendo de la reactividad del alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8), monitorizando el avance de la reacción con, por ejemplo, cromatografía de gases y/o cromatografía en capa fina para confirmar la desaparición del alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8), y es, por ejemplo, preferentemente de 1 hora a 168 horas, más preferentemente de 1 hora a 24 horas, aún más preferentemente de 1 hora a 12 horas, en vista del rendimiento y/o de la formación de una impureza.

35 El (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4) formado en la reacción de oxidación puede aislarse y/o purificarse adecuadamente en cualquier método de purificación usado en la síntesis orgánica habitual, tal como destilación a presión reducida y/o diversas cromatografías. En vista de la economía industrial se prefiere la destilación a presión reducida. Cuando el (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4) formado en la reacción de oxidación tiene una pureza suficiente, puede que no sea necesario purificar el producto bruto que comprende (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4).

40 Como se ha indicado anteriormente, el compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentil)acetato (2) puede obtenerse en un intervalo de temperatura de reacción fácilmente aplicable industrialmente sin un material de partida inflamable y un material de partida industrialmente costoso sometiendo el compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentil acetal (1) a una reacción de deshidrohalogenación en presencia de una base, seguido de una reacción de reorganización para obtener el compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentil)acetato (2) y sometiendo el compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentil)acetato (2) obtenido de esta manera a una reacción de epoxidación, seguido de una reacción de isomerización y después una reacción de metilación para obtener industrial y económicamente el compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3). Posteriormente, (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4) puede prepararse industrial y económicamente convirtiendo un grupo alcocarbonilmetilo (es decir,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ ) del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) obtenido a un grupo formilmetilo (es decir,  $-\text{CH}_2\text{CHO}$ ).

### 50 Ejemplos

55 La presente invención se describirá con referencia a los siguientes Ejemplos y Ejemplos Comparativos. Debe entenderse que la presente invención no está limitada a o por los ejemplos.

El término "pureza" como se usa en el presente documento significa un porcentaje de área obtenido mediante cromatografía de gases (en lo sucesivo en el presente documento denominada también "CG"), salvo que se indique lo contrario. La expresión "relación de producto" significa una relación de porcentajes de área en CG.

60 El término "rendimiento" se calcula a partir de los porcentajes de área determinados por CG.

El rendimiento se calculó mediante la siguiente ecuación teniendo en cuenta las purezas (% de CG) de un material de partida y un producto.

65 
$$\text{Rendimiento (\%)} = \left[ \frac{\text{masa de un producto obtenido en la reacción} \times \text{\% de CG}}{\text{masa molecular de un producto}} + \frac{\text{masa de un material de partida} \times \text{\% de CG}}{\text{masa molecular de un material de partida}} \right] \times 100$$

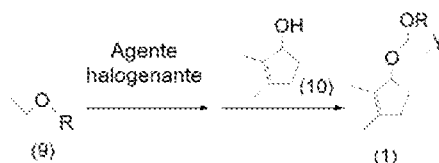
Las condiciones de CG fueron como sigue:

Condiciones de CG para la determinación de "pureza" y "relación de producto": CG: Cromatógrafo de gases capilar GC-2010 (Shimadzu Corporation); columna: DB-5, 0,25  $\mu\text{m}$  x 0,25 mm $\phi$  x 30 m, gas vehículo: He (1,55 ml/min); detector: FID; temperatura de la columna: 60  $^{\circ}\text{C}$ , mantenido durante 3 minutos, elevado a 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , hasta 230  $^{\circ}\text{C}$ .

Como se usa en el presente documento, Et representa un grupo etilo,  $^i\text{Pr}$  representa un grupo isopropilo y  $^n\text{Bu}$  representa un grupo n-butilo.

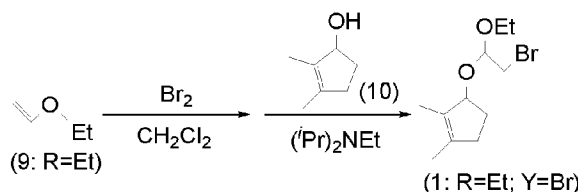
## 10 Ejemplo de síntesis

El siguiente Ejemplo de Síntesis 1 describe el proceso para preparar el compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1), como se muestra en la siguiente fórmula de reacción.



### Ejemplo de Síntesis 1

Preparación de bromoacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopentenil etil acetal (1: R = Et; Y = Br)



El aire en un reactor equipado con un agitador, un condensador y un termómetro se purgó con nitrógeno. A continuación, al reactor se le añadió bromo ( $\text{Br}_2$ ) (26,36 g; 0,165 mol) y cloruro de metileno ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (750,0 g), y la temperatura del líquido se redujo de -5  $^{\circ}\text{C}$  a 0  $^{\circ}\text{C}$ . Etil vinil éter (9: R = Et) (12,98 g; 0,180 mol) se añadió gota a gota a la mezcla cuya temperatura se mantuvo a una temperatura del líquido de -5  $^{\circ}\text{C}$  a 0  $^{\circ}\text{C}$  durante 90 minutos. Después de que se completara la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del líquido de -5  $^{\circ}\text{C}$  a 0  $^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Después de que se completara la agitación, diisopropil-etilamina ( $(^i\text{Pr})_2\text{NEt}$ ) (23,27 g; 0,180 mol) se añadió a una temperatura del líquido de -5  $^{\circ}\text{C}$  a 0  $^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos. Después de que se completara la adición, 2,3-dimetil-2-ciclopenten-1-ol (10) (16,83 g; 0,150 mol, pureza 93,6 %) se añadió gota a gota a una temperatura del líquido de -10  $^{\circ}\text{C}$  a -5  $^{\circ}\text{C}$  durante una hora. Después de que se completara la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del líquido de -5  $^{\circ}\text{C}$  a 0  $^{\circ}\text{C}$  durante una hora y después a una temperatura del líquido de 20  $^{\circ}\text{C}$  a 25  $^{\circ}\text{C}$  durante tres horas.

Después de la agitación, se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico al 3,5 % en peso (500,0 g) a la mezcla de reacción para inactivar la reacción. Después de inactivar la reacción, la mezcla de reacción se separó en una capa orgánica y una capa acuosa, y la capa orgánica resultante se lavó con agua (300,0 g) y con una solución acuosa de cloruro sódico al 10,0 % en peso (300,0 g) en este orden. El disolvente se eliminó de la capa orgánica lavada a presión reducida y después el producto bruto se purificó por destilación a presión reducida para obtener bromoacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopentenil etil acetal (1: R = Et; Y = Br) (33,79 g; 0,128 mol, rendimiento del 85,3 %, pureza del 87,8 %).

Los siguientes son diversos datos del espectro del bromoacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopentenil etil acetal (1: R = Et; Y = Br) preparado de esta manera.

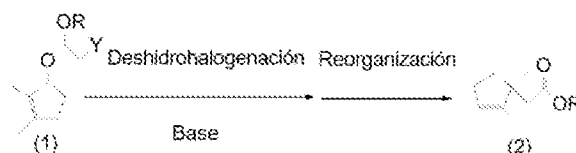
Espectro de resonancia magnética nuclear: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,12 (1,5H, t, J = 7,2 Hz), 1,14 (1,5H, t, J = 6,9 Hz), 1,60-1,62 (6H, m), 1,63-1,70 (1H, m), 2,03-2,15 (2H, m), 2,30 (1H, a), 3,41-3,49 (2H, m), 3,51-3,65 (2H, m), 4,47 (0,5H, a), 4,55 (0,5H, a), 4,68 (0,5H, t, J = 5,4 Hz), 4,70 (0,5H, t, J = 5,4 Hz) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,30, 11,31, 13,95, 15,15, 15,23, 28,9, 29,87, 33,36, 33,46, 35,07, 35,18, 60,78, 61,32, 85,30, 86,78, 99,53, 101,37, 130,83, 131,33, 135,27, 135,81 ppm.

Espectro de masas EI (70 eV): m/z 152, 149, 137, 123, 121, 111, 95, 94, 79, 72, 55, 42, 29.

Espectro de absorción en el infrarrojo (D-ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 683, 1031, 1056, 1113, 1185, 1336, 1381, 1422, 1442, 2849, 2913, 2974.

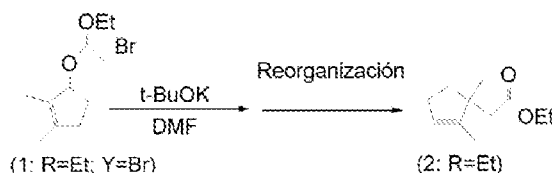
## Ejemplo 1

- 5 El siguiente Ejemplo 1-1 describe un proceso para preparar el compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato (2) a partir del compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal (1), como se muestra en la siguiente fórmula de reacción.



## 10 Ejemplo 1-1

Preparación de (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato de etilo (2: R = Et)



- 15
- El aire en un reactor equipado con un agitador, un condensador y un termómetro se purgó con nitrógeno. A continuación, al reactor se le añadió bromoacetaldehído 2,3-dimetil-2-ciclopentenil etil acetal (1: R = Et; Y = Br) (26,32 g: 0,100 moles, pureza del 87,9 %) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 1 y N,N-dimetilformamida (DMF) (280,0 g), y después se enfrió a una temperatura del líquido de 0 °C a 5 °C. T-butóxido potásico (t-BuOK) (12,34 g: 0,110 moles) se añadió a la mezcla cuya temperatura se mantuvo a una temperatura del líquido de 0 °C a 5 °C durante 30 minutos. Después de que se completara la adición, la reacción se dejó a una temperatura del líquido de 20 a 25 °C durante 4 horas.
- 20
- 25 Después de la reacción, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 5 horas. Después de que se completara la agitación, la mezcla de reacción se enfrió de 0 °C a 5 °C y se añadió agua (250,0 g) al reactor para inactivar la reacción. Se añadió además éter dietílico (300,0 g) al reactor para extraer y separar la mezcla en una capa orgánica y una capa acuosa. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % en peso (300,0 g). El disolvente se eliminó de la capa orgánica lavada a presión reducida y el producto bruto se purificó después mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato de etilo (2: R = Et) (15,13 g: 0,083 mol, rendimiento del 83,0 %, pureza del 97,3 %).
- 30

Los siguientes son diversos datos del espectro del (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato de etilo (2: R = Et) preparado de esta manera.

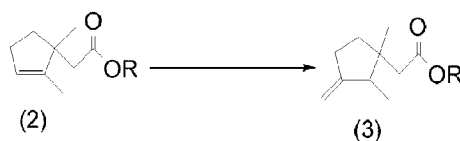
- 35
- Espectro de resonancia magnética nuclear: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,09 (3H, s), 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,63 (3H, q, J = 1,6 Hz), 1,67-1,72 (1H, m), 2,1-2,15 (1H, m), 2,17-2,21 (2H, m), 2,21 (1H, d, J = 13,2 Hz), 2,33 (1H, d, J = 13,2), 4,05-4,14 (2H, m), 5,29 (1H, s a, J = 1,2 Hz) ppm. RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,49, 14,40, 25,08, 29,32, 37,12, 43,59, 48,59, 60,12, 124,71, 145,56, 172,53 ppm.

40 Espectro de masas EI (70 eV): m/z 182 (M<sup>+</sup>), 136, 94, 92, 78, 77, 67, 55, 53, 41, 39, 29.

Espectro de absorción en el infrarrojo (D-ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) 799, 1036, 1096, 1129, 1171, 1216, 1284, 1315, 1367, 1446, 1733, 2852, 2934, 2961, 3039.

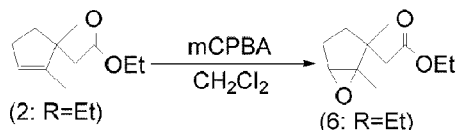
## 45 Ejemplo 2

- Los siguientes Ejemplo 2-1 a Ejemplo 2-3 describen procesos para preparar el compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) a partir del compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato (2), como se muestra en la siguiente fórmula de reacción.
- 50



## Ejemplo 2-1

- 5 Preparación de (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato de etilo (6: R = Et)



10 El aire en un reactor equipado con un agitador, un condensador y un termómetro se purgó con nitrógeno. A continuación, al reactor se le añadió (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato de etilo (2: R = Et) (27,34 g: 0,150 moles, pureza del 97,3 %) obtenido en el Ejemplo 1-1 y cloruro de metileno ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (500,0 g) y la temperatura del líquido se redujo de  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Ácido m-cloroperoxibenzoico (mCPBA) (31,06 g: 0,180 moles, pureza del 65 %) se añadió a la mezcla cuya temperatura se mantuvo a una temperatura del líquido de  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante dos horas. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del líquido de  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a  $5\text{ }^\circ\text{C}$  durante una hora. Después de que se completara la agitación, el subproducto ácido m-clorobenzoico se eliminó por filtración y después el filtrado se lavó con tiosulfato sódico al 10 % en peso (300,0 g) y se separó en una capa orgánica y una capa acuosa. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 7 % en peso (300,0 g) y una solución acuosa de cloruro sódico al 25,0 % en peso (300,0 g) en este orden. El disolvente se eliminó de la capa orgánica lavada a presión reducida para obtener (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato de etilo (6: R = Et) (29,23 g: 0,147 mol, rendimiento del 98,3 %, pureza del 95,8 %). El (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato de etilo (6: R = Et) obtenido de esta manera tenía una pureza que permitía que el producto se usara como tal sin purificación en el proceso posterior.

25 A partir del análisis por cromatografía de gases se verificó que el (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato de etilo (6: R = Et) preparado de esta manera tiene dos tipos de diastereómeros [Proporción de producto diastereómero = 41,1 (tiempo de retención de CG 13,11 minutos): 58,9 (Tiempo de retención de CG 13,42 minutos)] en Tiempo de retención 13,11 minutos y Tiempo de retención 13,42 minutos, respectivamente. Los rendimientos anteriores de (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato de etilo (6: R = Et) se representan como una mezcla de los dos tipos de diastereómeros.

30 Los siguientes son varios datos del espectro del (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato de etilo (6: R = Et) preparado de esta manera.

35 Espectro de resonancia magnética nuclear: RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0,99 (1,7H, s), 1,05 (1,3H, s), 1,08-1,10 (0,4H, m), 1,16-12,0 (3,0H, m), 125-129 (3,6H, m), 1,36-1,40 (0,6H, m), 1,58-1,69 (1,4H, m), 1,71-1,78 (1,0H, m), 2,23-2,27 (1,4H, m), 2,37 (0,6H, d,  $J = 13,2\text{ Hz}$ ), 3,28 (0,6H, s), 3,29 (0,4H, s), 4,02-4,07 (2,0H, m) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,61, 12,74, 14,08, 20,50, 21,43, 24,79, 25,20, 31,45, 32,27, 40,33, 40,60, 42,08, 42,22, 59,61, 59,80, 62,55, 63,44, 67,50, 67,61, 171,12, 171,39 ppm.

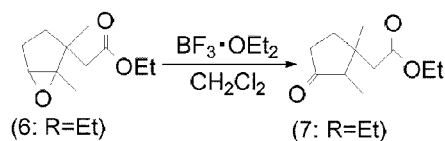
40 Espectro de masas EI (70 ev) Tiempo de retención de CG 13,11 minutos: m/z 198 ( $\text{M}^+$ ), 183, 153, 141, 125, 111, 110, 109, 95, 81, 69, 67, 55, 43, 29. Tiempo de retención de CG 13,42 minutos: m/z 198 ( $\text{M}^+$ ), 183, 153, 141, 125, 111, 110, 109, 95, 81, 69, 67, 55, 43, 29.

45 Espectro de absorción en el infrarrojo (D-ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 669, 837, 914, 1032, 1096, 1116, 1180, 1222, 1261, 1369, 1453, 1733, 2876, 2936, 2965.

50 Para determinar la configuración relativa de los dos tipos de diastereómeros de (1,2-dimetil-2,3-epoxiciclopentil)acetato de etilo (6: R = Et) preparado de esta manera, se midió el espectro NOESY bidimensional y se verificó la correlación del efecto Nuclear Overhauser (NOE). Como resultado, la diferencia de correlación entre los dos tipos de diastereómeros no estaba clara. Por lo tanto, era difícil considerar la configuración relativa.

## Ejemplo 2-2

- 55 Preparación de (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato de etilo (7: R = Et)



El aire en un reactor equipado con un agitador, un condensador y un termómetro se purgó con nitrógeno. A continuación, al reactor se añadieron un complejo de éter dietílico de trifluoruro de boro ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) (4,54 g: 0,032 moles) y cloruro de metileno ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (350,0 g) y después se enfrió hasta una temperatura del líquido de  $-5^\circ\text{C}$  a  $0^\circ\text{C}$ . (1,2-Dimetil-2,3-epoxiacetato de etilo (6: R = Et) (19,83 g: 0,100 moles, pureza del 95,8 %) [Relación de producto diastereómero = 41,1 (tiempo de retención de CG 13,11 minutos): 58,9 (Tiempo de retención de CG 13,42 minutos)] obtenido en el Ejemplo 2-1 y una solución de cloruro de metileno (100,0 g) se añadieron gota a gota a la mezcla cuya temperatura se mantuvo a una temperatura del líquido de  $5^\circ\text{C}$  a  $10^\circ\text{C}$  durante una hora. Después de que se completara la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del líquido de  $5^\circ\text{C}$  a  $10^\circ\text{C}$  durante una hora y después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150,0 g) a la mezcla de reacción para inactivar la reacción. Después de inactivar la reacción, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del líquido de  $20^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$  durante una hora adicional y se separó en una capa orgánica y una capa acuosa. La capa orgánica resultante se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (300,0 g) y el disolvente se eliminó de la capa orgánica lavada a presión reducida para obtener (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato de etilo (7: R = Et) (19,47 g: 0,098 mol, rendimiento del 98,2 %, pureza del 96,1 %). El (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato de etilo (7: R = Et) obtenido de esta manera tenía una pureza que permitía que el producto se usara como tal sin purificación en el proceso posterior.

A partir del análisis por cromatografía de gases se verificó que el (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato de etilo (7: R = Et) preparado de esta manera tiene dos tipos de diastereómeros [Proporción de producto diastereómero = 53,6 (tiempo de retención de CG 14,40 minutos): 46,4 (Tiempo de retención de CG 14,60 minutos)] en Tiempo de retención 14,40 minutos y Tiempo de retención 14,60 minutos, respectivamente. Los rendimientos anteriores de (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato de etilo (7: R = Et) se representan como una mezcla de los dos tipos de diastereómeros.

Los siguientes son diversos datos del espectro del (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato de etilo (7: R = Et) preparado de esta manera.

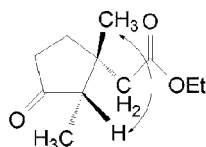
Espectro de resonancia magnética nuclear: RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,89 (1,5H, s), 0,96 (1,5H, d,  $J = 7,2$  Hz), 0,98 (1,5H, d,  $J = 7,2$  Hz), 1,25 (1,5H, s), 1,24-12,8 (4,5H, m), 1,64-1,68 (0,5H, m), 1,93-1,96 (1H, m), 1,99-2,04 (1H, m), 2,12-2,26 (2,5H, m), 2,29-2,36 (1,5H, m), 2,48 (0,5H, d,  $J = 14,4$  Hz), 4,09-4,18 (2,0H, m) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,81, 8,24, 14,24, 14,29, 19,68, 25,79, 32,09, 33,03, 34,78, 34,92, 38,87, 41,11, 41,51, 45,08, 53,73, 55,96, 60,33, 60,38, 171,46, 171,80, 219,41, 219,94 ppm.

Espectro de masas EI (70 ev) Tiempo de retención de CG 14,40 minutos:  $m/z$  198 ( $\text{M}^+$ ), 183, 170, 153, 141, 124, 111, 96, 83, 69, 55, 41, 29. Tiempo de retención de CG 14,60 minutos:  $m/z$  198 ( $\text{M}^+$ ), 183, 170, 153, 141, 124, 111, 96, 83, 69, 55, 41, 29.

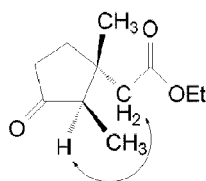
Espectro de absorción en el infrarrojo (D-ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1034, 1098, 1117, 1209, 1239, 1294, 1337, 1370, 1412, 1455, 1737, 2877, 2938, 2971.

Para determinar la configuración relativa de los dos tipos de diastereómeros de (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato de etilo (7: R = Et) preparado de esta manera, se midió el espectro NOESY bidimensional y se verificó el efecto Nuclear Overhauser (NOE). A continuación se muestran los resultados. Obsérvese que, el NOE está indicado por ambas flechas.

Se cree que el diastereómero detectado en el tiempo de retención de CG de 14,40 minutos es el siguiente (1R\*,2S\*)-etil(1,2-dimetil-3-oxociclopentil) acetato y

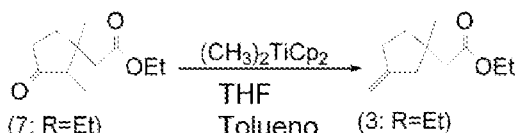


el diastereoisómero detectado en el tiempo de retención de CG de 14,60 minutos es el siguiente (1R\*, 2R\*)-etil(1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato.



## Ejemplo 2-3

- 5 Preparación de (1,2-dimetil-3-metilciclopentil)acetato de etilo (3: R = Et)

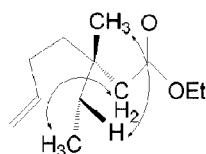


- 10 El aire en un reactor equipado con un agitador, un condensador y un termómetro se purgó con nitrógeno. A continuación, al reactor se le añadieron un (1,2-dimetil-3-oxociclopentil)acetato de etilo (7: R = Et)[Relación de diastereómero = 53,6 (configuración 1R\*2S\*, Tiempo de retención de CG 14,40 minutos): 46,4 (configuración 1R\*2R\*, Tiempo de retención de CG 14,60 minutos)] (19,83 g: 0,100 moles, pureza: 96,1 %) obtenido de esta manera en el Ejemplo 2-2 y tetrahidrofurano (THF) (50,0 g) y después la mezcla se agitó a una temperatura del líquido de 20 °C a 25 °C. El reactivo de Petasis (solución de tetrahidrofurano y tolueno de dimetiltitanoceno al 10 % en peso [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>TiCp<sub>2</sub>, Cp: ciclopenta-1,3-dienilo], 249,8 g: 0,120 mol) preparado por separado a partir de cloruro de titanoceno y cloruro de metilmagnesio se añadió a la mezcla cuya temperatura se mantuvo a una temperatura del líquido de 20 °C a 25 °C durante 15 minutos. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a una temperatura del líquido de 60 °C a 65 °C durante 16 horas y después, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50,0 g) y metanol (5,0 g) se añadieron a la mezcla de reacción en este orden y se agitó a una temperatura del líquido de 20 °C a 25 °C durante una hora. Después de que se completara la agitación, se añadió n-hexano (350,0 g) y se agitó a una temperatura de la mezcla de reacción de 20 °C a 25 °C durante seis horas y la mezcla de reacción se filtró para separar los sólidos precipitados y el filtrado. Posteriormente, el filtrado se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (100,0 g). El disolvente se eliminó del filtrado lavado a presión reducida para obtener el producto bruto que comprende (1,2-dimetil-3-metilciclopentil)acetato de etilo (3: R = Et) (17,27 g: 0,088 mol, rendimiento del 88,0 %, pureza del 76,9 %).

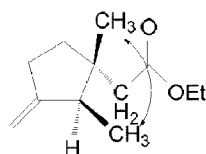
- A partir del análisis por cromatografía de gases se verificó que el (1,2-dimetil-3-metilciclopentil)acetato de etilo (3: R = Et) preparado de esta manera tiene dos tipos de diastereómeros [Proporción de producto diastereómero = 49,4 (tiempo de retención de CG 12,85 minutos): 50,6 (Tiempo de retención de CG 13,02 minutos)] en Tiempo de retención 12,85 minutos y Tiempo de retención 13,02 minutos, respectivamente. Los rendimientos anteriores de (1,2-dimetil-3-metilciclopentil)acetato de etilo (3: R = Et) se representan como una mezcla de los dos tipos de diastereómeros.

- Para determinar la configuración relativa de los dos tipos de diastereómeros de (1,2-dimetil-3-metilciclopentil)acetato de etilo (3: R = Et) preparado de esta manera, se midió el espectro NOESY bidimensional y se verificó el efecto Nuclear Overhauser (NOE). A continuación se muestran los resultados. Obsérvese que, el NOE está indicado por ambas flechas.

- Se cree que el diastereómero detectado en el tiempo de retención de CG de 12,85 minutos es el siguiente (1R\*,2R\*)-(1,2-dimetil-3-metilciclopentil)acetato de etilo y



- el diastereómero detectado en el tiempo de retención de CG de 13,02 minutos es el siguiente (1R\*,2S\*)-(1,2-dimetil-3-metilciclopentil)acetato de etilo.



## ES 2 974 291 T3

El producto bruto que comprende (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato de etilo (3: R = Et) preparado de esta manera se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se separó en la Fracción A y la Fracción B que tenían diferentes proporciones de diastereómeros entre sí, como se muestra a continuación.

- 5 Fracción A: (7,99 g; 0,041 moles, rendimiento del 40,7 %, pureza del 97,7 %)  
Relación de diastereómero = 57,8 (configuración 1R\*2R\*, Tiempo de retención de CG 12,85 minutos): 42,2 (configuración 1R\*2S\*, Tiempo de retención de CG 13,02 minutos)]  
10 Fracción B: (8,83 g; 0,045 mol, rendimiento del 45,2 %, pureza del 91,6 %)  
Relación de diastereómero = 36,8 (configuración 1R\*2R\*, Tiempo de retención de CG 12,85 minutos): 63,2 (configuración 1R\*2S\*, Tiempo de retención de CG 13,02 minutos)]

Los siguientes son diversos datos espectrales de la Fracción A y la Fracción B preparadas de esta manera, respectivamente.

### 15 Fracción A

Espectro de resonancia magnética nuclear: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,77 (1,3H, s), 0,93 (1,7H, d, J = 7,2 Hz), 0,94 (1,3H, d, J = 7,2 Hz), 1,13 (1,7H, s), 1,25 (1,7H, t, J = 7,2 Hz), 1,26 (1,3H, t, J = 7,2 Hz), 1,37 (0,6H, dt, J = 17,4, 7,8 Hz), 1,65-1,68 (0,8H, m), 1,91 (0,6H, ddd, J = 13,2, 8,7, 3,8 Hz), 1,99 (0,6H, d, J = 13,8 Hz), 2,02 (0,6H, d, J = 13,8 Hz), 2,10-2,17 (1H, m), 2,20 (0,4H, d, J = 13,8 Hz), 2,28-2,43 (2,4H, m), 4,09-4,15 (2H, m), 4,77-4,78 (1H, m), 4,86-4,87 (1H, m) ppm. RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,64, 11,94, 14,45, 18,74, 24,71, 29,03, 29,24, 35,26, 36,47, 38,22, 43,24, 43,72, 45,33, 48,14, 50,52, 60,10, 60,15, 105,16, 105,40, 156,06, 156,34, 172,57, 173,16 ppm.

25 Espectro de masas EI (70 ev) Tiempo de retención de CG 12,85 minutos: m/z 196 (M<sup>+</sup>), 181, 151, 123, 108, 93, 81, 79, 67, 53, 41, 29. Tiempo de retención de CG 13,02 minutos: m/z 196 (M<sup>+</sup>), 181, 151, 123, 108, 93, 81, 79, 67, 53, 41, 29.

30 Espectro de absorción en el infrarrojo (D-ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) 880, 1036, 1095, 1120, 1200, 1236, 1263, 1324, 1368, 1453, 1655, 1733, 2872, 2938, 2963, 3074.

### Fracción B

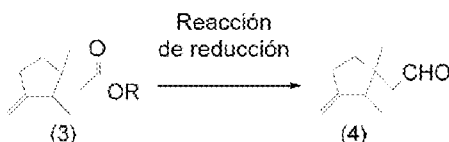
35 Espectro de resonancia magnética nuclear: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,77 (1,8H, s), 0,93 (1,2H, d, J = 7,2 Hz), 0,94 (1,8H, d, J = 7,2 Hz), 1,13 (1,2H, s), 1,25 (1,2H, t, J = 7,2 Hz), 1,26 (1,8H, t, J = 7,2 Hz), 1,37 (0,4H, dt, J = 17,4, 7,8 Hz), 1,65-1,68 (1,2H, m), 1,91 (0,4H, ddd, J = 13,2, 8,7, 3,8 Hz), 1,99 (0,4H, d, J = 13,8 Hz), 2,02 (0,4H, d, J = 13,8 Hz), 2,10-2,17 (1H, m), 2,20 (0,6H, d, J = 13,8 Hz), 2,28-2,43 (2,6H, m), 4,09-4,15 (2H, m), 4,77-4,78 (1H, m), 4,86-4,87 (1H, m) ppm. RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,64, 11,94, 14,45, 18,74, 24,71, 29,03, 29,24, 35,26, 36,47, 38,22, 43,24, 43,72, 45,33, 48,14, 50,52, 60,10, 60,15, 105,16, 105,40, 156,06, 156,34, 172,57, 173,16 ppm.

40 Espectro de masas EI (70 ev) Tiempo de retención de CG 12,85 minutos: m/z 196 (M<sup>+</sup>), 181, 151, 123, 108, 93, 81, 79, 67, 53, 41, 29. Tiempo de retención de CG 13,02 minutos: m/z 196 (M<sup>+</sup>), 181, 151, 123, 108, 93, 81, 79, 67, 53, 41, 29.

45 Espectro de absorción en el infrarrojo (D-ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) 880, 1036, 1095, 1120, 1200, 1236, 1263, 1324, 1368, 1453, 1655, 1733, 2872, 2938, 2963, 3074.

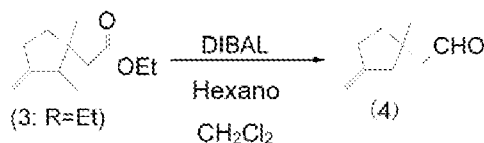
### Ejemplo 3

50 Los siguientes Ejemplos 3-1 a 3-3 describen procesos para preparar (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4) a partir de (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3), como se muestra en la siguiente fórmula de reacción.



### 55 Ejemplo 3-1

Preparación de (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4)



El aire en un reactor equipado con un agitador, un condensador y un termómetro se purgó con nitrógeno. A continuación, al reactor se le añadió (1,2-dimetil-3-metilciclopentil)acetato de etilo (3: R = Et)[Relación de diastereómero = 57,8 (configuración 1R\*2R\*, Tiempo de retención de CG 12,85 minutos): 42,2 (configuración 1R\*2S\*, Tiempo de retención de CG 13,02 minutos)] (9,81 g: 0,050 moles, pureza: 97,7 %) obtenido en el Ejemplo 2-3 y cloruro de metileno (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (380,0 g), y después la mezcla se agitó a una temperatura del líquido de -65 °C a -75 °C. Una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1 M (DIBAL) (55,0 ml: 0,055 moles) en n-hexano se añadió gota a gota a la mezcla cuya temperatura se mantuvo a una temperatura del líquido de -60 °C a -70 °C durante una hora. Después de la adición, la mezcla se agitó durante dos horas a una temperatura del líquido de -60 °C a -65 °C. Después de que se completara la agitación, se añadió etanol (4,5 g) gota a gota a la mezcla de reacción para inactivar la reacción. Después de inactivar la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de tartrato sódico y potásico (230,0 g), se agitó a una temperatura del líquido de 20 °C a 25 °C durante 12 horas y después se extrajo con éter dietílico (200,0 g) y la mezcla de reacción se separó en una capa orgánica y una capa acuosa. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (250,0 g). El disolvente se eliminó de la capa orgánica lavada a presión reducida para obtener (1,2-dimetil-3-metilciclopentil)acetaldehído (4) (6,63 g: 0,044 mol, rendimiento del 87,1 %, pureza del 79,3 %).

Se verificó a partir del análisis de cromatografía de gases que el (1,2-dimetil-3-metilciclopentil)acetaldehído (4) preparado de esta manera tiene dos tipos de diastereómeros [Relación de producto diastereómero = 58,1 (Tiempo de retención de CG 10,18 minutos): 41,9 (Tiempo de retención de CG 10,34 minutos)] en Tiempos de retención 10,18 minutos y Tiempo de retención 10,34 minutos, respectivamente. Los rendimientos anteriores de (1,2-dimetil-3-metilciclopentil)acetaldehído (4) se representan como una mezcla de los dos tipos de diastereómeros.

A partir de los resultados descritos en la Bibliografía no de patente 2 y 3, se verificó que con respecto a la configuración relativa de los dos tipos de diastereómeros de (1,2-dimetil-3-metilciclopentil)acetaldehído (4) preparado de esta manera, el diastereómero detectado en el Tiempo de retención de CG de 10,18 minutos tiene la configuración (1R\*2R\*) y el diastereómero detectado en el Tiempo de retención de CG de 10,34 minutos tiene la configuración (1R\*,2S\*).

El producto bruto que comprende (1,2-dimetil-3-metilciclopentil)acetaldehído (4) preparado de esta manera se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se separó en la Fracción C y la Fracción D que tenían diferentes proporciones de diastereómeros entre sí, como se muestra a continuación.

Fracción C: (3,04 g: 0,020 mol, rendimiento del 40,0 %, pureza del 91,2 %)

Relación de diastereómero = 70,3 (configuración 1R\*2R\*, Tiempo de retención de CG 10,18 minutos): 29,7 (configuración 1R\*2S\*, Tiempo de retención de CG 10,34 minutos)]

Fracción D: (2,43 g: 0,016 mol, rendimiento del 31,9 %, pureza del 91,5 %)

Relación de diastereómero = 36,8 (configuración 1R\*2R\*, Tiempo de retención de CG 10,18 minutos): 63,2 (configuración 1R\*2S\*, Tiempo de retención de CG 13,34 minutos)]

Los siguientes son diversos datos espectrales de la Fracción C y la Fracción D preparadas de esta manera, respectivamente.

Fracción C

Espectro de resonancia magnética nuclear: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,82 (0,9H, s), 0,95 (0,9H, d, J = 6,6 Hz), 0,96 (2,1H, d, J = 7,2 Hz), 1,19 (2,1H, s), 1,48 (0,7H, dt, J = 16,8, 6,5 Hz), 1,63-1,69 (0,3H, m), 1,72-1,76 (0,3H, m), 1,86 (0,7H, ddd, J = 13,2, 8,7, 3,3 Hz), 2,07-2,12 (2,1H, m), 2,13-2,18 (0,3H, m), 2,27 (0,3H, dd, J = 14,4, 2,4 Hz), 2,30-2,4 (1,0H, m), 2,42-2,48 (1,0H, m), 2,51 (0,3H, dd, J = 15,0, 3,3 Hz), 4,80 (1,0H, q, J = 2,4 Hz), 4,88 (0,7H, q, J = 2,4 Hz), 4,90 (0,3H, q, J = 2,4 Hz), 9,84 (0,7H, t, J = 3,0 Hz), 9,87 (0,3H, dd, J = 3,6, 2,7 Hz) ppm. RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,70, 12,08, 19,10, 25,17, 28,97, 29,28, 35,67, 36,51, 43,11, 43,66, 47,46, 48,69, 50,44, 54,42, 105,61, 105,82, 155,04, 155,69, 203,34, 203,93 ppm.

Espectro de masas EI (70 ev) Tiempo de retención de CG 10,18 minutos: m/z 152 (M<sup>+</sup>), 137, 119, 109, 108, 95, 93, 91, 81, 79, 67, 55, 53, 41, 39, 29. Tiempo de retención de CG 10,34 minutos: m/z 152 (M<sup>+</sup>), 137, 119, 108, 93, 91, 81, 79, 77, 67, 55, 53, 41, 39, 29.

## ES 2 974 291 T3

Espectro de absorción en el infrarrojo (D-ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 881, 1048, 1106, 1147, 1297, 1382, 1407, 1454, 1655, 1722, 2731, 2840, 2872, 2960, 3074.

### 5 Fracción D

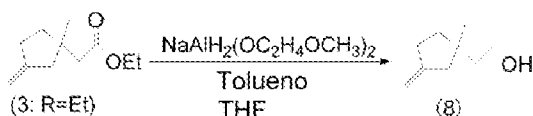
Espectro de resonancia magnética nuclear: RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,82 (1,8H, s), 0,95 (1,8H, d,  $J = 6,6$  Hz), 0,96 (1,2H, d,  $J = 7,2$  Hz), 1,19 (1,2H, s), 1,48 (0,4H, dt,  $J = 16,8, 6,5$  Hz), 1,63-1,69 (0,6H, m), 1,72-1,76 (0,6H, m), 1,86 (0,4H, ddd,  $J = 13,2, 8,7, 3,3$  Hz), 2,07-2,12 (1,2H, m), 2,13-2,18 (0,6H, m), 2,27 (0,6H, dd,  $J = 14,4, 2,4$  Hz), 2,30-2,4 (1,0H, m), 2,42-2,48 (1,0H, m), 2,51 (0,6H, dd,  $J = 15,0, 3,3$  Hz), 4,80 (1,0H, q,  $J = 2,4$  Hz), 4,88 (0,4H, q,  $J = 2,4$  Hz), 4,90 (0,6H, q,  $J = 2,4$  Hz), 9,84 (0,4H, t,  $J = 3,0$  Hz), 9,87 (0,6H, dd,  $J = 3,6, 2,7$  Hz) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,70, 12,08, 19,10, 25,17, 28,97, 29,28, 35,67, 36,51, 43,11, 43,66, 47,46, 48,69, 50,44, 54,42, 105,61, 105,82, 155,04, 155,69, 203,34, 203,93 ppm.

15 Espectro de masas EI (70 ev) Tiempo de retención de CG 10,18 minutos:  $m/z$  152 ( $\text{M}^+$ ), 137, 119, 109, 108, 95, 93, 91, 81, 79, 67, 55, 53, 41, 39, 29. Tiempo de retención de CG 10,34 minutos:  $m/z$  152 ( $\text{M}^+$ ), 137, 119, 108, 93, 91, 81, 79, 77, 67, 55, 53, 41, 39, 29

20 Espectro de absorción en el infrarrojo (D-ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 879, 1048, 1107, 1149, 1297, 1381, 1406, 1436, 1655, 1721, 2730, 2840, 2872, 2962, 3074.

### Ejemplo 3-2

25 Preparación de alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8)



30 El aire en un reactor equipado con un agitador, un condensador y un termómetro se purgó con nitrógeno. A continuación, al reactor se le añadió (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato de etilo (3:  $R = \text{Et}$ ) [Relación de diastereómero = 57,8 (configuración  $1R^*2R^*$ , Tiempo de retención de CG 12,85 minutos): 42,2 (configuración  $1R^*2S^*$ , Tiempo de retención de CG 13,02 minutos)] (19,63 g: 0,100 moles, pureza: 97,7 %) obtenido en el Ejemplo 2-3 y tetrahidrofurano (450,0 g) y después la mezcla se agitó a una temperatura del líquido de  $0^\circ\text{C}$  a  $5^\circ\text{C}$ . Una solución de hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio al 70 % en peso ( $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$ ) (43,32 g: 0,150 moles) en 35 tolueno se añadió gota a gota a la mezcla cuya temperatura se mantuvo a una temperatura del líquido de  $0^\circ\text{C}$  a  $5^\circ\text{C}$  durante dos horas. Después de que se completara la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del líquido de  $20^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$  durante tres horas. Después de que se completara la agitación, una temperatura del líquido de la mezcla de reacción se enfrió a  $5^\circ\text{C}$  o menos y después, se añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido sódico al 10 % en peso (120,0 g) a la mezcla de reacción a una temperatura del líquido de  $5^\circ\text{C}$  a  $15^\circ\text{C}$ . Después de completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del líquido de  $35^\circ\text{C}$  a  $40^\circ\text{C}$  durante una hora. Después de que se completara la agitación, la mezcla de reacción se separó en una capa orgánica y una capa acuosa, la capa orgánica obtenida se lavó dos veces con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % en peso (300 g). El disolvente se eliminó de la capa orgánica lavada a presión reducida para obtener un producto bruto que comprendía alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) (15,02 g: 0,097 mol, 45 rendimiento del 97,4 %, pureza del 88,1 %).

Se verificó a partir del análisis de cromatografía de gases que el alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) preparado de esta manera tiene dos tipos de diastereómeros [Relación de producto diastereómero = 64,5 (Tiempo de retención de CG 11,67 minutos): 35,5 (Tiempo de retención de CG 11,84 minutos)] en Tiempo de retención 50 11,67 minutos y Tiempo de retención 11,84 minutos, respectivamente. Los rendimientos anteriores de alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) se representan como una mezcla de los dos tipos de diastereómeros.

A partir de los resultados descritos en la Bibliografía no de patente 2 y 3, se verificó que con respecto a la configuración relativa de los dos tipos de diastereómeros de alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) preparado de esta manera, el diastereómero detectado en el Tiempo de retención de CG de 11,67 minutos tiene la configuración ( $1R^*2R^*$ ) y el diastereómero detectado en el Tiempo de retención de CG de 11,84 minutos tiene la configuración ( $1R^*2S^*$ ). 55

El producto bruto que comprende alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) preparado de esta manera se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se separó en la Fracción E y la Fracción F que tenían diferentes proporciones de diastereómeros entre sí, como se muestra a continuación. 60

Fracción E: (10,09 g: 0,065 mol, rendimiento del 65,4 %, pureza del 96,9 %)

## ES 2 974 291 T3

Relación de diastereómero = 77,1 (configuración 1R\*2R\*, Tiempo de retención de CG 11,67 minutos): 22,9

(configuración 1R\*2S\*, Tiempo de retención de CG 11,84 minutos)]

5

Fracción F: (4,50 g: 0,029 mol, rendimiento del 29,2 %, pureza del 98,3 %)

Relación de diastereómero = 19,5 (configuración 1R\*2R\*, Tiempo de retención de CG 11,67 minutos): 80,5

10

(configuración 1R\*2S\*, Tiempo de retención de CG 11,84 minutos)]

Los siguientes son diversos datos espectrales de la Fracción E y la Fracción F preparadas de esta manera, respectivamente.

15 Fracción E

Espectro de resonancia magnética nuclear: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,60 (0,6H, s), 0,86 (0,6H, d, J = 6,6 Hz), 0,88 (2,4H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (2,4H, s), 1,16-12,0 (1,6H, m), 123 (0,8H, dt, J = 12,6, 9,0 Hz), 1,36 (0,2H, ddd, J = 12,6, 9,0, 6,6 Hz), 1,42-1,49 (0,4H, m), 1,61 (0,2H, ddd, J = 13,8, 9,3, 6,0 Hz), 1,71 (0,8H, ddd, J = 12,6, 8,4, 3,8 Hz), 1,93-2,01 (1,0H, m), 2,19-2,26 (1,0H, m), 2,27-2,34 (1,0H, m), 3,42 (1,6H, td, J = 7,5, 4,8 Hz), 3,45-3,52 (0,4H, m), 4,24 (0,8H, t, J = 5,1 Hz), 4,29 (0,2H, t, J = 4,8 Hz), 4,72-4,75 (1,0H, m), 4,79-4,80 (0,8H, m), 4,81-4,82 (0,2H, m) ppm. RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,83, 11,88, 18,43, 24,64, 28,79, 28,99, 34,54, 35,51, 35,91, 42,24, 42,33, 43,25, 48,01, 50,08, 57,73, 57,86, 104,59, 104,62, 156,22, 156,79 ppm.

20

25 Espectro de masas EI (70 ev) Tiempo de retención de CG 11,67 minutos: m/z 154 (M<sup>+</sup>), 139, 125, 121, 110, 109, 95, 93, 81, 79, 77, 69, 67, 55, 53, 41, 29. Tiempo de retención de CG 11,84 minutos: m/z 154 (M<sup>+</sup>), 139, 125, 121, 110, 109, 95, 93, 81, 79, 77, 69, 67, 55, 53, 41, 29.

30 Espectro de absorción infrarroja (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) 878, 938, 1000, 1037, 1106, 1373, 1406, 1453, 1655, 1726, 1742, 2871, 2938, 2958, 3073, 3337.

Fracción F

35 Espectro de resonancia magnética nuclear: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,60 (2,4H, s), 0,86 (2,4H, d, J = 6,6 Hz), 0,88 (0,6H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (0,6H, s), 1,16-1,20 (0,4H, m), 1,23 (0,2H, dt, J = 12,6, 9,0 Hz), 1,36 (0,8H, ddd, J = 12,6, 9,0, 6,6 Hz), 1,42-1,49 (1,6H, m), 1,61 (0,8H, ddd, J = 13,8, 9,3, 6,0 Hz), 1,71 (0,2H, ddd, J = 12,6, 8,4, 3,8 Hz), 1,93-2,01 (1,0H, m), 2,19-2,26 (1,0H, m), 2,27-2,34 (1,0H, m), 3,42 (0,4H, td, J = 7,5, 4,8 Hz), 3,45-3,52 (1,6H, m), 4,24 (0,2H, t, J = 5,1 Hz), 4,29 (0,8H, t, J = 4,8 Hz), 4,72-4,75 (1,0H, m), 4,79-4,80 (0,2H, m), 4,81-4,82 (0,8H, m) ppm. RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,83, 11,89, 18,43, 24,64, 28,79, 28,99, 34,54, 35,50, 35,91, 42,24, 42,33, 43,25, 48,01, 50,08, 57,73, 57,86, 104,59, 104,62, 156,22, 156,79 ppm.

40

45 Espectro de masas EI (70 ev) Tiempo de retención de CG 11,67 minutos: m/z 154 (M<sup>+</sup>), 139, 125, 121, 110, 109, 95, 93, 81, 79, 77, 69, 67, 55, 53, 41, 29. Tiempo de retención de CG 11,84 minutos: m/z 154 (M<sup>+</sup>), 139, 125, 121, 110, 109, 95, 93, 81, 79, 77, 69, 67, 55, 53, 41, 29.

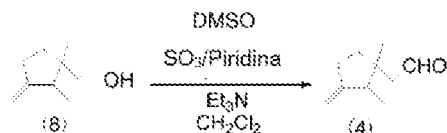
50

Espectro de absorción infrarroja (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) 876, 939, 1007, 1036, 1109, 1379, 1434, 1453, 1655, 1726, 2872, 2938, 2960, 3073, 3336.

Ejemplo 3-3

50

Preparación de (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4)



55

El aire en un reactor equipado con un agitador, un condensador y un termómetro se purgó con nitrógeno. A continuación, al reactor se le añadieron alcohol 2-(1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)etílico (8) [Relación de diastereómero = 77,1 (configuración 1R\*2R\*, Tiempo de retención de CG 11,67 minutos): 22,9 (configuración 1R\*2S\*, Tiempo de retención de CG 11,84 minutos)] obtenido en el Ejemplo 3-2 (7,71 g: 0,05 moles, pureza: 96,9 %), trietilamina (Et<sub>3</sub>N) (25,30 g: 0,250 mol) y cloruro de metileno (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (230,0 g) y después la mezcla se agitó a una temperatura del líquido de 15 °C a 20 °C. Una solución de un complejo de piridina y trióxido de azufre (SO<sub>2</sub>/piridina) (23,87 g: 0,150 moles) en dimetilsulfóxido (DMSO) (148,4 g: 1,900 moles) se añadió gota a gota a la mezcla cuya

60

temperatura se mantuvo a una temperatura del líquido de 20 °C a 25 °C durante dos horas. Después de que se completara la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del líquido de 20 °C a 25 °C durante dos horas. Después de que se completara la agitación, se añadió ácido clorhídrico al 5 % en peso (200,0 g) gota a gota al reactor para inactivar la reacción. Después de inactivar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (150,0 g) y la mezcla de reacción se separó en una capa orgánica y una capa acuosa. La capa orgánica obtenida se lavó con ácido clorhídrico al 5 % en peso (200,0 g), agua (100,0 g), una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % en peso (150,0 g) y con una solución acuosa de cloruro sódico al 5 % en peso (200,0 g) en este orden. El disolvente se eliminó de la capa orgánica lavada a presión reducida y el producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4) (7,51 g; 0,049 mol, rendimiento del 98,7 %, pureza del 92,0 %).

Se verificó que el (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4) tiene dos tipos de diastereómeros [Relación de producto de diastereómero = 75,8 (configuración 1R\*2R\*, Tiempo de retención de CG 10,18 minutos): 24,2 (configuración 1R\*2S\*, Tiempo de retención de CG 10,34 minutos)] de la misma manera que en el Ejemplo 3-1. Los rendimientos anteriores de (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4) se representan como una mezcla de los dos tipos de diastereómeros.

Los siguientes son diversos datos del espectro del (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4) preparado de esta manera.

Espectro de resonancia magnética nuclear: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81 (0,6H, s), 0,94 (0,6H, d, J = 6,9 Hz), 0,94 (2,4H, d, J = 6,9 Hz), 1,18 (2,4H, s), 1,47 (0,8H, dt, J = 13,1, 9,6 Hz), 1,62-1,70 (0,2H, m), 1,73 (0,2H, ddd, J = 12,2, 8,9, 3,0 Hz), 1,85 (0,8H, ddd, J = 12,5, 8,9, 3,5 Hz), 2,06-2,18 (2,6H, m), 2,26 (0,2H, dd, J = 14,6, 5,4 Hz), 2,18-2,39 (1H, m), 2,40-2,47 (1H, m), 2,50 (0,2H, dd, J = 14,5, 3,5 Hz), 4,79 (1H, q, J = 2,3 Hz), 4,86-4,89 (1H, m), 9,82 (0,8H, t, J = 3,1 Hz), 9,86 (0,2H, dd, J = 3,5, 2,7 Hz) ppm. RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,50, 11,89, 18,89, 24,97, 28,77, 29,09, 35,47, 36,31, 42,92, 43,46, 47,26, 48,50, 50,25, 54,22, 105,42, 105,63, 154,84, 155,50, 203,14, 203,74 ppm.

Espectro de masas EI (70 ev) Tiempo de retención de CG 10,18 minutos: m/z 152 (M<sup>+</sup>), 137, 119, 109, 108, 95, 93, 91, 81, 79, 67, 55, 53, 41, 39, 29. Tiempo de retención de CG 10,34 minutos: m/z 152 (M<sup>+</sup>), 137, 119, 108, 93, 91, 81, 79, 77, 67, 55, 53, 41, 39, 29.

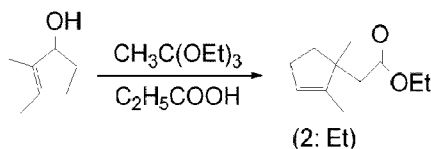
Espectro de absorción en el infrarrojo (D-ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) 880, 1049, 1106, 1298, 1382, 1407, 1454, 1655, 1721, 2731, 2838, 2873, 2960, 3074.

[Ejemplo Comparativo]

El siguiente Ejemplo Comparativo 1 describe un proceso para preparar (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato de etilo (2: R = Et) a partir del 2,3-dimetil-2-ciclopenten-1-ol (10) mencionado anteriormente usando la reacción de reorganización de Johnson-Claisen descrita en la Bibliografía no de patente 4.

Ejemplo Comparativo 1

Preparación de (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato de etilo (2: R = Et)



El aire en un reactor equipado con un agitador, un condensador, una torre de destilación y un termómetro se purgó con nitrógeno. A continuación, al reactor se añadió 2,3-dimetil-2-ciclopenten-1-ol (8) (11,21 g; 0,100 moles, pureza del 93,6 %), ortoacetato de trietilo (CH<sub>3</sub>C(OEt)<sub>3</sub>) (81,12 g; 0,500 mol) y ácido propiónico (0,74 g; 0,010 mol) y después la mezcla se agitó a una temperatura del líquido de 140 °C a 145 °C durante 20 horas mientras se destilaba el etanol a reflujo de la cabeza de una torre de destilación fraccionada. Después de que se completara la agitación, la mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura del líquido de 20 °C a 25 °C. El exceso de ortoacetato de trietilo se eliminó de la mezcla de reacción a presión reducida y después el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato de etilo (2: R = Et) (7,49 g; 0,041 moles, rendimiento del 41,1 %).

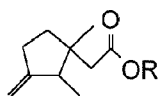
Los datos de RMN <sup>1</sup>H (espectro de resonancia magnética nuclear) y del espectro de masas del (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato de etilo (2: R = Et) preparado de esta manera fueron los mismos que aquellos determinados en el Ejemplo 1-1.

## ES 2 974 291 T3

El rendimiento del (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato de etilo (2: R = Et) obtenido en el Ejemplo Comparativo 1 fue del 41 % que fue inferior al rendimiento del 83,0 % en el Ejemplo 1-1.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato de la siguiente fórmula general (3):

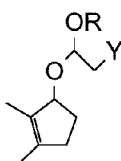


5

(3)

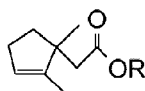
en donde R representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, comprendiendo el proceso:

10 someter un compuesto haloacetaldehído alquil 2,3-dimetil-2-ciclopentenil acetal de la siguiente fórmula general (1):



(1)

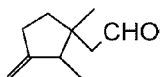
15 en donde R es como se define anteriormente e Y representa un átomo de halógeno, a una reacción de deshidrohalogenación en presencia de una base, seguido de una reacción de reorganización para obtener un compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato de la siguiente fórmula general (2):



(2)

20 en donde R es como se define anteriormente y someter el compuesto (1,2-dimetil-2-ciclopentenil)acetato (2) a una reacción de epoxidación, seguido de una reacción de isomerización y después una reacción de metilación para obtener el compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3).

25 2. Un proceso para preparar (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído de la siguiente fórmula (4):



(4)

comprendiendo el proceso:

30

el proceso para preparar el compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) de acuerdo con la reivindicación 1 y

35 convertir un grupo alcoxicarbonilmetilo (es decir,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ ) del compuesto (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetato (3) a un grupo formilmetilo (es decir,  $-\text{CH}_2\text{CHO}$ ) para obtener (1,2-dimetil-3-metilenciclopentil)acetaldehído (4).