

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 909 186**

51 Int. Cl.:

C07D 493/08

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2018** **PCT/EP2018/062039**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2018** **WO18210662**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2018** **E 18728311 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.12.2021** **EP 3625236**

54 Título: **Un proceso para preparar un derivado de cineol ópticamente activo**

30 Prioridad:

19.05.2017 EP 17171868

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

05.05.2022

73 Titular/es:

BASF AGRO B.V. (100.0%)
Groningensingel 1
6835 EA Arnhem, NL

72 Inventor/es:

DITRICH, KLAUS;
RACK, MICHAEL;
BENSON, STEFAN;
GOETZ, ROLAND y
KRAUS, HELMUT

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 909 186 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

Un proceso para preparar un derivado de cineol ópticamente activo

5 Campo de la invención:

La presente invención se refiere a un proceso para preparar derivados de 1,4-cineol ópticamente activos por resolución enzimática y derivados de 1,4-cineol ópticamente activos enantioméricamente puros de pureza superior al 99,9% que han sido preparados por este proceso. La presente invención se refiere además a un proceso para preparar derivados de 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano a partir de derivados de 1,4-cineol ópticamente activos enantioméricamente puros.

Antecedentes de la invención:

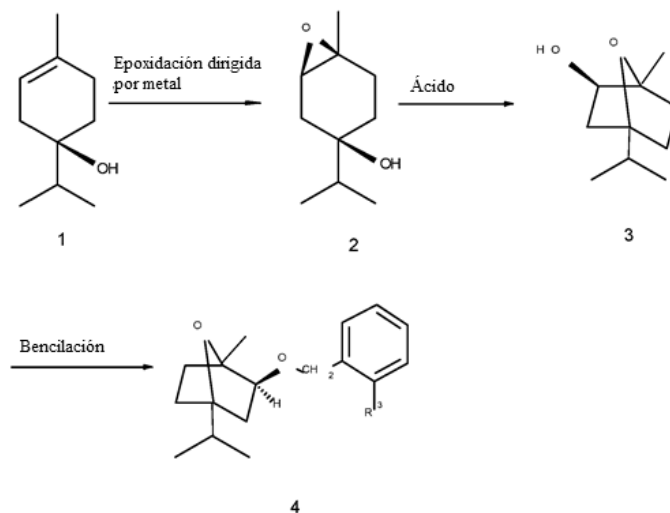
15 La cinmetilina es un herbicida que inhibe el metabolismo de la tirosina e impide que la planta produzca plastoquinonas y tocoferoles. La cinmetilina es ($\pm$)-2-exo-(o-metilbenciléter)-1,4-cineol racémico. Shell lo introdujo como racemato en 1989.

La mezcla racémica contiene partes iguales de dos enantiómeros (+)-2-exo-(2-metilbenciloxi)-1-metil-4-iso-propil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano (CAS-nro. 87818-61-9) y (-)-2-exo-(2-metilbenciloxi)-1-metil-4-isopropil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano (CAS- nro. 87819-60-1). Los isómeros exo-($\pm$), el isómero exo-(+) y los isómeros exo-(-), incluidas su preparación y propiedades herbicidas, se describen en el documento EP 0.081.893 (véanse los ejemplos 29, 34, 35 y 62). Otros métodos de preparación de estos compuestos se describen en el documento US 4.487.945 (véanse las realizaciones 46 y 48), que comprende ciclar el correspondiente cis 3,4-epoxiciclohexanol mediante tratamiento con un ácido. La mezcla racémica ($\pm$)-2-exo-(2-metilbenciloxi)-1-metil-4-isopropil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano también se describe en "The Pesticide Manual, Edición catorceava, Editor :C.D.S. Tomlin, British Crop Production Council, 2006, entrada 157, páginas 195-196 con su nombre común cinmetilina, su nombre IUPAC (1RS,2SR,4SR)-1,4-epoxi-p-met-2-il 2-metilbencil éter y su nombre *chemical abstract* exo-($\pm$)-1-metil-4-(1-metiletil)-2-[(2-metilfenil)metoxi]-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

J. Chem. Soc. (c), 1969, páginas 716-721, informa de un proceso para la preparación de 2-endo-hidroxi-1-metil-4-isopropil-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano.

30 El 2-exo-hidroxi-1,4-cineol es un intermedio sintético clave y se puede producir mediante la epoxidación de 1,4-terpinen-4-ol seguida de una transposición catalizada por ácido. Alternativamente, el 1,4-cineol se hidroxila usando los microorganismos para producir 2-exo-hidroxi-1,4-cineol. La hidroxilación en la posición 2 fue la transformación microbiana más comúnmente observada, aunque también se observó hidroxilación en los carbonos 3 y 8 además de la formación de 2-oxocineol. Además de la formación de isómeros de 2-hidroxicineol específicos a partir de los enantioméricos 2-oxo-1,4-cineoles, con el potencial para la síntesis de isómeros de cinmetilina específicos, se puede lograr mediante el uso de cepas de *Curvularialunata* y *Penicillium frequetans* (Consulte Appl. Environ. Microbiol. 53: 2482 (1987) por Rosazza JPN, Steffens JJ, Sariaslani S. Goswami A., Beale JM, Reeg S., Chapman R.).

40 Una de sus síntesis parte del terpinen-4-ol disponible comercialmente, un compuesto que se encuentra en los aceites esenciales. Como el terpinen-4-ol se aísla de fuentes naturales, está disponible como racemato y en mezclas enriquecidas en enantio. En esta síntesis establecida de cinmetilina, el terpinen-4-ol (1) se epoxida en una epoxidación dirigida por un metal (vanadio) a un epóxido intermedio (2) que se somete a una apertura de epóxido catalizada por ácido, produciendo el hidroxi-cineol (3). Como ambos pasos ocurren con una retención perfecta de los estereocentros y la bencilación final de (3) también es estereoretentiva, la pureza enantiomérica del material de partida (1) se refleja en el producto final de cinmetilina (4). Un resumen de la síntesis estándar se describe a continuación:



Dado que la epoxidación y la transposición catalizada por ácido se producen de forma estereoselectiva, el producto final, la cinmetilina, se obtiene en una forma no racémica cuando el material de partida no es racémico.

En las síntesis enantioselectivas, siempre hay una pérdida de material precioso. Para evitar pérdidas de material precioso, es económico hacer una resolución de racematos en una fase temprana de una síntesis de varios pasos. Por lo tanto, existe la necesidad de investigar la posibilidad de resolver los enantiómeros de (3) mediante una resolución cinética catalizada por enzimas de un enantiómero de terpinen-4-ol (1) o hidroxí-cineol (3).

Además, los procesos publicados proceden con bajos rendimientos y la pureza óptica tampoco es todavía satisfactoria.

Es bien sabido por la literatura que los enantiómeros de cinmetilina muestran diferencias en la actividad herbicida (Ref.: US 4,487,945; columna 8, párrafo 15-25). El exceso enantiomérico juega un papel muy importante en la actividad herbicida.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un proceso eficiente para preparar derivados de 1,4-cineol ópticamente activos y derivados de 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano mediante la resolución enzimática con un excelente exceso enantiomérico sin comprometer el buen rendimiento.

Objetivos de la invención:

El principal objetivo de la invención es proporcionar un proceso para la obtención de derivados de 1,4-cineol enantioméricamente puros mediante resolución enzimática enantioselectiva con excelente exceso enantiomérico sin comprometer el rendimiento.

Otro objetivo de la invención es proporcionar un proceso para obtener derivados de 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano enantioméricamente puros a partir de derivados de 1,4-cineol ópticamente activos enantioméricamente puros con excelente exceso enantiomérico sin comprometer el rendimiento.

Otro objetivo más de la invención es proporcionar un proceso para obtener derivados de 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano enantioméricamente puros que evitan la pérdida de material precioso al llevar a cabo la resolución enzimática enantioselectiva en una fase temprana de una síntesis de múltiples pasos.

Otro objetivo más de la invención es proporcionar derivados de 1,4-cineol enantioméricamente puros con un exceso enantiomérico superior al 99,5% de pureza.

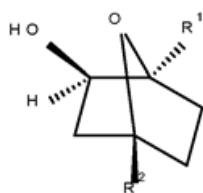
Otro objetivo más de la invención es proporcionar derivados de 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano enantioméricamente puros con un exceso enantiomérico superior al 99,9% de pureza.

Otro objetivo más de la invención es proporcionar un proceso simple de cristalización preferencial para obtener derivados de 1,4-cineol enantioméricamente enriquecidos.

Breve descripción de la invención:

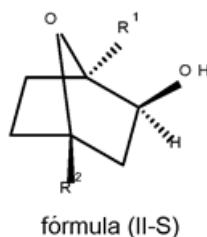
Ahora se ha descubierto que, sorprendentemente, se pueden obtener derivados de cineol ópticamente activos de fórmulas (II-R), (II-S), (IIa-R) y (IIa-S) cuando una mezcla de enantiómeros se acila enantioselectivamente en la presencia de una enzima hidrolasa. El derivado no acilado se ha separado y el mismo puede reciclarse en el proceso y se elimina la pérdida del material precioso. El enantiómero ópticamente activo así obtenido tiene un exceso enantiomérico de al menos 70 a 87 % ee. Sorprendentemente, el exceso enantiomérico podría mejorarse aún más a más del 99,9 % ee mediante un método de cristalización preferencial simple. Además, dicho derivado de cineol ópticamente activo con un exceso enantiomérico superior al 99,9 % puede usarse para preparar derivados de 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano ópticamente activos con un exceso enantiomérico de al menos un 99,9 % de pureza sin comprometer el rendimiento.

Por consiguiente, en una realización, la presente invención reivindicada se refiere a un proceso para preparar un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R),



fórmula (II-R)

o un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S),

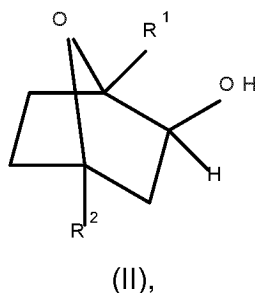


5 donde

R^1 se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido y
 R^2 se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

10 dicho proceso comprende al menos los pasos de:

(i) hacer reaccionar una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (II)



15

donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente, con un agente acilante en presencia de una hidrolasa para obtener una mezcla que contiene el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada y el segundo enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma no acilada; y

20 (ii) aislar el segundo enantiómero del compuesto de fórmula (II) en forma no acilada de la mezcla del paso (i) para obtener un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R) o un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S) y una mezcla que contiene el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada.

En otra realización de la presente invención reivindicada, dicho proceso comprende además los pasos de:

25 (iii) someter la mezcla del paso (ii) a saponificación básica para obtener una mezcla que contiene el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (I) en forma no acilada; y

(iv) aislar el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (I) en forma no acilada a partir de la mezcla del paso (iii) para obtener un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R) o un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S).

30 En otra realización de la presente invención reivindicada, dicho proceso comprende además los pasos de:

v) Proporcionar una suspensión que comprende los enantiómeros ópticamente activos de fórmula (II-R) o fórmula (II-S) obtenidos en el paso (iv) en al menos un disolvente no polar;

35 vi) Agitar la suspensión obtenida en el paso (v) a una temperatura en el rango de $\geq 10^\circ\text{C}$ a la temperatura de reflujo del solvente no polar; y

vii) Aislar los cristales del enantiómero ópticamente activo de fórmula (II-R) o fórmula (II-S) obtenidos en el paso (vi).

En otra realización de la presente invención reivindicada, dicho proceso comprende además añadir cristales semilla del enantiómero deseado de fórmula (II-R) o fórmula (II-S) en el paso (vi).

40

El término "deseado" denota el enantiómero ópticamente activo de fórmula (II-R) o fórmula (II-S) con un exceso enantiomérico de al menos 99,5% ee, especialmente obtenido en el paso (vi).

El término cristales "semilla" denota una pequeña pieza de monocristal/policristal del enantiómero deseado a partir del cual típicamente se va a cultivar un gran cristal del mismo enantiómero.

45

En otra realización de la presente invención reivindicada, R^1 se selecciona de hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

donde el alquilo es de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, NO₂, metilo, fenilo y bencilo; y R² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₆; donde el alquilo es de cadena lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, NO₂, metilo, fenilo y bencilo.

El término "cadena lineal" denota una cadena de átomos sin cadena lateral unida a ella.

El término "ramificado" denota una cadena de átomos con una o más cadenas laterales unidas a ella. La ramificación se produce por la sustitución de un sustituyente, por ejemplo un átomo de hidrógeno, con un radical alquilo unido covalentemente.

"Alquilo" denota un resto constituido únicamente por átomos de carbono y un hidrógeno.

En otra realización de la presente invención reivindicada, R¹ es metilo y R² es isopropilo.

En otra realización de la presente invención reivindicada, en la mezcla del paso (i) (a) el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada es el compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S) y el segundo enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma no acilada es el compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R); o (b) el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada es el compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R) y el segundo enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma no acilada es el compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S).

En otra realización de la presente invención reivindicada, el agente acilante se selecciona del grupo que consiste en un éster vinílico o propenílico de un ácido carboxílico alifático saturado, éster alquílico alifático de un ácido carboxílico cicloalifático saturado y anhídridos de ácido carboxílico alifático saturado. Preferiblemente, el éster de vinilo o propenilo de un ácido carboxílico alifático saturado se selecciona del grupo que consiste en acetato de vinilo, propionato de vinilo, butirato de vinilo, pentanoato de vinilo, decanoato de vinilo, dodecanoato de vinilo, acetato de propenilo, propionato de propenilo, butirato de propenilo, pentanoato de propenilo, decanoato de propenilo y dodecanoato de propenilo. Preferiblemente, el anhídrido de ácido carboxílico alifático saturado se selecciona del grupo que consiste en anhídrido succínico, anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butírico, anhídrido pentanoico, anhídrido decanoico y anhídrido dodecanoico.

En otra realización de la presente invención reivindicada, el agente acilante es dodecanoato de vinilo o anhídrido succínico.

En otra realización de la presente invención reivindicada, la hidrolasa se selecciona del grupo que consiste en lipasas de bacterias del género Burkholderia, lipasas de bacterias del género Pseudomonas, lipasas de cepas fúngicas de Thermomyces y levaduras del género Candida.

En otra realización de la presente invención reivindicada, la hidrolasa se inmoviliza sobre un soporte sólido seleccionado del grupo que consiste en carbón activado; dióxido de silicio; sulfatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, polímeros sintéticos y materiales de intercambio aniónico y arcillas. Preferiblemente, los sulfatos de metales alcalinos y alcalinotérreos se seleccionan del grupo que consiste en sulfato de sodio, sulfato de magnesio, sulfato de calcio y sulfato de bario. Preferiblemente, los carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos se seleccionan del grupo que consiste en carbonato de sodio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio y carbonato de bario. Preferiblemente, los polímeros sintéticos se seleccionan del grupo que consiste en poliestireno, resinas acrílicas, resinas de fenol-formaldehído, poliolefinas y poliuretanos. Preferiblemente, las poliolefinas se seleccionan del grupo que consiste en polietileno y polipropileno.

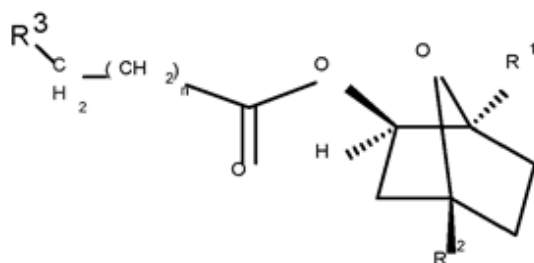
En otra realización de la presente invención reivindicada, en el paso (i) el compuesto de fórmula (II) y el agente acilante se hacen reaccionar en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en éteres, hidrocarburos halogenados; y disolventes de hidrocarburos alifáticos, cíclicos y aromáticos. Preferiblemente, los éteres se seleccionan del grupo que consiste en éter dietílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, éter butílico terciario de metilo, éter butílico terciario de etilo, tetrahidrofurano y dioxano. Preferiblemente, los hidrocarburos halogenados se seleccionan del grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, tetracloroetano, clorobenceno y diclorobenceno. Preferiblemente, los disolventes de hidrocarburos alifáticos, cíclicos y aromáticos se seleccionan del grupo que consiste en pentano, hexano, ciclopentano, ciclohexano, heptano, octano, ciclooctano, benceno, xileno y tolueno.

Más preferentemente, en el paso (i) el disolvente orgánico utilizado es metil terc-butil éter.

En otra realización de la presente invención reivindicada, en el paso (i) el compuesto de fórmula (II) y el agente acilante se hacen reaccionar durante un período de ≥ 30 minutos a ≤ 100 horas a una temperatura en el rango de ≥ 0 a $\leq 70^\circ\text{C}$.

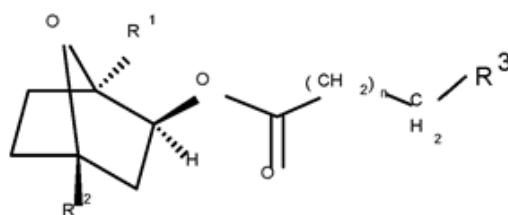
En otra realización de la presente invención reivindicada, se elimina un exceso de agente acilante antes del paso (ii).

- En otra realización de la presente invención reivindicada, en el paso (ii) el segundo enantiómero del compuesto de fórmula (II) en forma no acilada se aísla de la mezcla que contiene el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada y el segundo enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma no acilada sometiendo la mezcla a una destilación o una sublimación a una presión en el rango de ≥ 10 a ≤ 500 Pa y una temperatura en el rango de ≥ 20 a $\leq 240^\circ\text{C}$.
- En otra realización de la presente invención reivindicada, en el paso (ii) el segundo enantiómero del compuesto de fórmula (II) en forma no acilada se aísla de la mezcla que contiene el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada y el segundo enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma no acilada sometiendo la mezcla a una extracción en la que se ajusta el pH de la fase acuosa a $\text{pH} \geq 7$ y ≤ 9 mediante la adición de una base. El primer enantiómero en forma acilada se extrae en la fase acuosa dejando el segundo enantiómero en forma no acilada en la fase orgánica.
- En otra realización de la presente invención reivindicada, en el paso (iii) la base se selecciona de carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.
- En otra realización de la presente invención reivindicada, en el paso (iii) las condiciones básicas se obtienen utilizando una base inorgánica en un disolvente polar.
- En otra realización de la presente invención reivindicada, el disolvente polar se selecciona del grupo que consiste en alcohol y agua. Preferiblemente, los alcoholes se seleccionan del grupo que consiste en metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, iso-butanol y alcohol amílico.
- En otra realización de la presente invención reivindicada, en el paso (v) la suspensión se agita a una temperatura en el rango de ≥ 10 a $\leq 120^\circ\text{C}$, preferiblemente de ≥ 20 a $\leq 115^\circ\text{C}$.
- En otra realización de la presente invención reivindicada, en el paso (vii) el aislamiento de los cristales del enantiómero deseado se lleva a cabo a una temperatura en el rango de ≥ -10 a $\leq 30^\circ\text{C}$, preferiblemente ≥ 10 a $\leq 25^\circ\text{C}$.
- En otra realización de la presente invención reivindicada, en el paso (vii) el enantiómero deseado se aísla mediante un método seleccionado del grupo que consiste en filtración o evaporación.
- En otra realización de la presente invención reivindicada, en el paso (v) el disolvente no polar es un disolvente que tiene un índice de polaridad de $\geq 0,0$ a $\leq 4,0$.
- En otra realización de la presente invención reivindicada, en el paso (v) el disolvente no polar es un hidrocarburo.
- En otra realización de la presente invención reivindicada, en el paso (v) el disolvente no polar es un hidrocarburo que tiene un índice de polaridad de $\geq 0,0$ a $\leq 2,5$.
- En otra realización de la presente invención reivindicada, el hidrocarburo se selecciona del grupo que consiste en éter de petróleo, pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, heptano, n-octano, isooctano, ciclooctano, benceno, xileno y tolueno.
- Por consiguiente, en otra realización, la presente invención reivindicada se refiere a un compuesto ópticamente activo de fórmula (IIa-R),



fórmula (IIa-R)

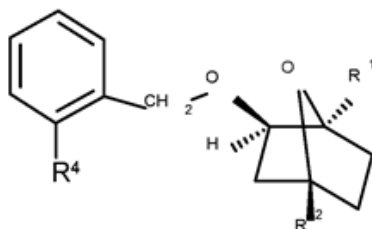
o un compuesto ópticamente activo de fórmula (IIa-S),



fórmula (IIa-S)

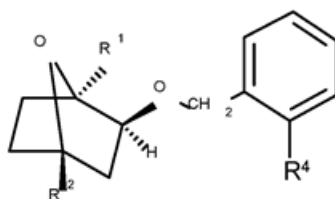
donde

- 5 R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;
R² se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;
R³ se selecciona de hidrógeno y -COOR'; donde R' es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido; y
n es de 1 a 16.
- 10 En otra realización de la presente invención reivindicada, en los compuestos de fórmulas (IIa-R) y (IIa-S), R¹ se selecciona
de hidrógeno y alquilo C₁-C₆; donde el alquilo es de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o
5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, NO₂, metilo, fenilo y bencilo; R² se selecciona de
hidrógeno y alquilo C₁-C₆; donde el alquilo es de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5
15 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, NO₂, metilo, fenilo y bencilo; R³ se selecciona de
hidrógeno y -COOR'; donde R' es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; donde el alquilo es de cadena lineal o ramificada, no sustituido
o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, NO₂, metilo, fenilo y
bencilo; y n es de 1 a 10.
- 20 En otra realización de la presente invención reivindicada, en los compuestos de fórmulas (IIa-R) y (IIa-S), R¹ es metilo; R²
es isopropilo; R³ es hidrógeno o -COOH; y n es 10 o 1.
- En otra realización de la presente invención reivindicada, en los compuestos de fórmulas (IIa-R) y (IIa-S), R¹ es metilo; R²
es isopropilo; R³ es hidrógeno; y n es 10.
- 25 En otra realización de la presente invención reivindicada, el compuesto ópticamente activo de fórmula (IIa-R) es
[(1R,2S,4S)-4-isopropil-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl] dodecanoato y el compuesto ópticamente activo de fórmula
(IIa-S) es [(1S,2R,4R)-4-isopropil-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]dodecanoato.
- 30 En otra realización de la presente invención reivindicada, en los compuestos de fórmulas (IIa-R) y (IIa-S), R¹ es metilo; R²
es isopropilo; R³ es -COOH; y n es 1.
- En otra realización de la presente invención reivindicada, el compuesto ópticamente activo de fórmula (IIa-R) es ácido 4-
[[[(1R,2S,4S)-4-isopropil-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-il]oxi]-4-oxo-butanoico y el compuesto ópticamente activo de
fórmula (IIa-S) es ácido 4-[[[(1S,2R,4R)-4-isopropil-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]oxi]-4-oxo-butanoico.
- 35 Por consiguiente, en otra realización, la presente invención reivindicada se refiere a un proceso para preparar un
compuesto ópticamente activo de fórmula (IR),



fórmula (I-R)

- 40 o compuestos ópticamente activos de fórmula (I-S),



fórmula (I-S)

donde

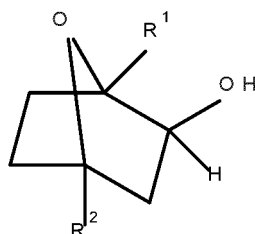
R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

5 R² se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido; y

R⁴ es alquilo sin sustituir o sustituido;

que comprende los pasos de:

10 (i) hacer reaccionar una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (II)

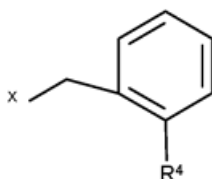


(II),

15 donde R¹ y R² son como se definen anteriormente, con un agente acilante en presencia de una hidrolasa para obtener una mezcla que contiene el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada y el segundo enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma no acilada; y

(ii) aislar el segundo enantiómero del compuesto de fórmula (II) en forma no acilada de la mezcla del paso (i) para obtener un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R) o un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S) y una mezcla que contiene el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada

20 (iii) hacer reaccionar el compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R) o el compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S) obtenido en el paso (ii) en presencia de un disolvente no polar y en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III),



fórmula (III)

25 donde X es un grupo saliente y R⁴ es alquilo sustituido o no sustituido.

El término "grupo saliente" como se usa aquí se refiere a cualquier grupo que sale de la molécula con un par de electrones en la escisión del enlace heterolítico de modo que la molécula es capaz de participar en la reacción de sustitución nucleófila del proceso de esta invención.

En otra realización de la presente invención reivindicada, el grupo saliente X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, un grupo saliente enlazado con oxígeno, un grupo amonio de fórmula (IV);

35 -N(R'₁)(R'₂)(R'₃⁺Y⁻) (IV)

donde R'₁, R'₂ y R'₃ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y arilo C₆-C₂₀, e Y⁻ se selecciona de haluro, hidróxido, alquilo C₁-C₄ iones sulfonato y C₆-C₂₀-arilo sulfonato.

En otra realización de la presente invención reivindicada, el halógeno se selecciona de cloro, bromo, yodo y flúor.

En otra realización de la presente invención reivindicada, los grupos salientes enlazados con oxígeno se seleccionan del grupo que consiste en sulfonatos de alquilo C₁-C₄, sulfonatos de haloalquilo C₁-C₄, sulfonatos de arilo C₆-C₂₀, sulfonatos de cicloalquilo C₃-C₁₀ e imidazolilsulfonato (imidacilato), más preferiblemente de sulfonatos de alquilo C₁-C₄, sulfonatos de haloalquilo C₁-C₄ y sulfonatos de arilo C₆-C₂₀ e incluso más preferiblemente de sulfonatos de alquilo C₁-C₄ y sulfonatos de arilo C₆-C₂₀.

Los ejemplos de sulfonatos de alquilo C₁-C₄ incluyen, entre otros, mesilato (metanosulfonato), esilato (etanosulfonato), n-propilsulfonato, iso-propilsulfonato, n-butilsulfonato, iso-butilsulfonato, sec-butilsulfonato y terc-butilsulfonato.

Los ejemplos de sulfonatos de haloalquilo C₁-C₄ incluyen, entre otros, triflato (trifluorometanosulfonato) y triclorometanosulfonato.

Los ejemplos de sulfonatos de cicloalquilo C₃-C₁₀ incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilsulfonato.

Los ejemplos de sulfonatos de arilo C₆-C₂₀ incluyen, entre otros, tosilato (p-toluenosulfonato), besilato (bencenosulfonato) y 2-naftilsulfonato.

En otra realización de la presente invención reivindicada, el grupo saliente unido a oxígeno se selecciona de mesilato (metanosulfonato), esilato (etanosulfonato), n-propilsulfonato, iso-propilsulfonato, n-butilsulfonato, iso-butilsulfonato, sec-butilsulfonato, terc-butilsulfonato, triflato (trifluorometanosulfonato), triclorometanosulfonato, tosilato (p-toluenosulfonato), besilato (bencenosulfonato), 2-naftilsulfonato, ciclohexilsulfonato e imidazolilsulfonato (imidazilato), más preferiblemente de mesilato, esilato, triflato, tosilato y besilato e incluso más preferiblemente de mesilato y tosilato.

En otra realización de la presente invención reivindicada, el grupo amonio de fórmula (IV)



donde cada uno de R'₁, R'₂ y R'₃ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆ y Y⁻ se selecciona de iones haluro, hidróxido, sulfonato de alquilo C₁-C₄ y sulfonato de arilo C₆-C₂₀.

En otra realización de la presente invención reivindicada, el grupo amonio de fórmula (IV) en el que R'₁, R'₂ y R'₃ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆ y Y⁻ se selecciona de cloro, bromo, yodo, hidróxido, mesilato y ion tosilato.

Los ejemplos de grupo amonio de fórmula (IV) incluyen, pero no se limitan a, un grupo de cloruro de trimetilamonio de fórmula (IVa);



y un grupo cloruro de trietilamonio de fórmula (IVb);



En otra realización de la presente invención reivindicada, el grupo saliente X es preferiblemente bromo.

En otra realización de la presente invención reivindicada, en los compuestos de fórmulas (I-R) y (I-S), R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₆; donde el alquilo es de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, NO₂, metilo, fenilo y bencilo; R² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₆; donde el alquilo es de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, NO₂, metilo, fenilo y bencilo; y R⁴ se selecciona de alquilo C₁-C₆; donde el alquilo es de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, NO₂, metilo, fenilo y bencilo.

En otra realización de la presente invención reivindicada, el disolvente no polar es un hidrocarburo seleccionado del grupo que consiste en pentano, hexano, ciclopentano, ciclohexano, heptano, octano, ciclooctano, benceno, xileno y tolueno.

Por consiguiente, en otra realización, la presente invención reivindicada se dirige a un compuesto ópticamente activo de fórmula (I-R) y (I-S) seleccionado del grupo que consiste en (1R,2S,4S)-4-isopropil-1-metil-2-(o-tolilmetoxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano y (1S,2R,4R)-4-isopropil-1-metil-2-(o-tolilmetoxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

Descripción detallada de la invención:

Con el fin de promover la comprensión de los principios de la invención, se utilizará un lenguaje específico para describir realizaciones ejemplares de la presente invención. No obstante, se entenderá que no se pretende con ello limitar el alcance

de la invención. La invención incluye cualquier alteración y modificación adicional en los métodos descritos y los compuestos ópticamente activos descritos de los principios de la invención que normalmente se le ocurrirían a un experto en la técnica a la que se refiere la invención.

5 La presente invención proporciona métodos para producir dichos compuestos ópticamente activos enriquecidos enantioméricamente, utilizando enzimas estereoselectivas para la acilación preferencial o la hidrólisis preferencial de uno de los enantiómeros de dichos compuestos ópticamente activos, seguido del aislamiento de un enantiómero específico.

10 La estereoselectividad de la acilación o hidrólisis se origina en el carácter específico de la ubicación de los grupos funcionales dentro del centro activo de la molécula enzimática, lo que favorece la unión de una estereoforma del sustrato sobre la otra forma y proporciona una mayor reactividad de esta estereoforma en la reacción de acilación o hidrólisis.

15 Por tanto, la invención se refiere a un procedimiento para acilar enantioselectivamente derivados de 1,4-cineol de fórmula (II) para obtener los compuestos ópticamente activos de fórmula (II-R) o los compuestos ópticamente activos de fórmula (II-S). En dicho proceso, la mezcla que comprende el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un agente acilante en presencia de una hidrolasa en el paso (i) para obtener una mezcla en la que un enantiómero está presente esencialmente en forma acilada y el otro enantiómero es presente esencialmente en forma no acilada. En el paso (ii), el segundo enantiómero del compuesto de fórmula (II) en forma no acilada se aísla de la mezcla del paso (i) para obtener un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R) o un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S) y una mezcla que contiene el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada. El proceso comprende además el paso (iii) en el que la mezcla así obtenida en el paso (ii) se somete a saponificación básica para obtener una mezcla que contiene el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (I) en forma no acilada. En el paso (iv), el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (I) en forma no acilada se aísla de la mezcla del paso (iii) para obtener un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R) o un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S).

25 La mezcla del paso (i) comprende (a) el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada es el compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S) y el segundo enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma la forma no acilada es el compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R); o (b) el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada es el compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R) y el segundo enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma no acilada es el compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S).

30 Las observaciones que se hacen a continuación con respecto a las realizaciones preferidas del proceso de acuerdo con la presente invención reivindicada, de los reactivos y de los productos se aplican tanto solos como especialmente en combinación entre sí.

35 Esencialmente, el agente acilante usado en el paso (i) se selecciona del grupo que consiste en un éster vinílico o propenílico de un ácido carboxílico alifático saturado seleccionado del grupo que consiste en acetato de vinilo, propionato de vinilo, butirato de vinilo, pentanoato de vinilo, decanoato de vinilo, dodecanoato de vinilo, acetato de propenilo, propionato de propenilo, butirato de propenilo, pentanoato de propenilo, decanoato de propenilo y dodecanoato de propenilo; y anhídrido de ácido carboxílico alifático saturado seleccionado del grupo que consiste en anhídrido succínico, anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butírico, anhídrido pentanoico, anhídrido decanoico y anhídrido dodecanoico.

40 Los agentes acilantes preferidos son dodecanoato de vinilo o anhídrido succínico.

45 En la reacción del paso (i), se da preferencia al uso de 1 a 5 equivalentes molares, más preferiblemente de 1 a 4 equivalentes molares y en particular de 1 a 3 equivalentes molares del agente acilante, basado en el contenido de enantiómero del compuesto de fórmula (II) que está acilado. Por equivalentes molares se entenderá el número de grupos carboxilo del agente acilante en moles que pueden reaccionar con 1 mol de aquel enantiómero del compuesto (II) que se acila.

50 Compuestos esencialmente enantioméricamente puros de fórmulas (II-S) y (II-R) debe entenderse en el contexto de la presente invención como que están presentes en una pureza enantiomérica de en cada caso al menos 85% ee, preferiblemente al menos 95 % ee y en particular al menos 99,5 % ee.

55 En el paso (i), se da preferencia a obtener una mezcla en la que el enantiómero R está presente esencialmente en forma no acilada y el enantiómero S está presente en forma esencialmente acilada.

60 La hidrolasa utilizada en el paso (i) es preferiblemente una proteasa y especialmente una lipasa. Esto provoca una O-acilación selectiva de sólo uno de los dos enantiómeros del compuesto (II). Preferentemente provoca la acilación selectiva del (S) enantiómero del compuesto (II). La hidrolasa se obtiene preferiblemente de un microorganismo, más preferiblemente de una bacteria o una levadura. Asimismo, son adecuadas las hidrolasas que se pueden obtener mediante procesos recombinantes. La hidrolasa se puede utilizar en forma purificada o parcialmente purificada o en forma del propio microorganismo. Los procesos de obtención y purificación de hidrolasas a partir de microorganismos son suficientemente conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo por los documentos EP-A-11149849 o EP-A-1069183. Se da preferencia al uso de la hidrolasa en forma purificada.

La hidrolasa puede usarse en forma libre (es decir, en forma nativa) o inmovilizada. Por enzima inmovilizada se entiende una enzima que está fijada a un soporte inerte. Los materiales de soporte adecuados y las enzimas inmovilizadas en los mismos se conocen por los documentos EP-A-1 149 849, EP-A-1 069 183 y DE-A 100193773 y por las referencias bibliográficas allí citadas. En este contexto, se hace referencia a la divulgación completa de estos documentos. Los materiales de soporte adecuados incluyen, por ejemplo, carbón activado; dióxido de silicio; sulfatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, seleccionados del grupo que consiste en sulfato de sodio, sulfato de magnesio, sulfato de calcio y sulfato de bario; carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, seleccionados del grupo que consiste en carbonato de sodio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio y carbonato de bario; polímeros sintéticos, seleccionados del grupo que consiste en poliestireno, resinas acrílicas, resinas de fenol-formaldehído, poliuretanos y poliolefinas seleccionadas del grupo que consiste en polietileno y polipropileno; materiales de intercambio aniónico y arcillas. Para preparar las enzimas soportadas, los materiales de soporte se utilizan normalmente en forma de partículas finamente divididas, prefiriéndose las formas porosas. El tamaño de partícula del material de soporte es normalmente de no más de 5 mm, en particular de no más de 2 mm (grado tamiz).

Se da preferencia al uso de lipasas (triacylglicerolacilhidrolasas; EC 3.1.1.3). Entre éstas, se da preferencia a las lipasas que se obtienen a partir de bacterias del género *Burkholderia* o género *Pseudomonas* o cepas fúngicas de *Thermomyces* a partir de levaduras del género *Candida*.

Ejemplos de especies de *Burkholderia* son *Burkholderia ambifaria* (por ejemplo cepas ATCC BAA-244, CCUG 44356, LMG 19182); *Burkholderia andropogonis* (por ejemplo cepas ATCC 23061, CCUG 32772, CFBP 2421, CIP 105771, DSM 9511, ICMP 2807, JCM 10487, LMG 2129, NCPPB 934, NRRL B-14296); *Burkholderia caledonica* (por ejemplo cepas W50D, CCUG 42236, CIP 107098, LMG 19076); *Burkholderia caribensis* (por ejemplo cepas MWAP 64, CCUG 42847, CIP 106784, DSM 13236, LMG 18531); *Burkholderia caryophylli* (por ejemplo cepas ATCC 25418, CCUG 20834, CFBP 2429, CFBP 3818, CIP 105770, DSM 50341, HAMBI 2159, ICMP 512, JCM 9310, JCM 10488, LMG 2155, NCPPB 2151); *Burkholderia cepacia* (por ejemplo cepas Ballard 717, 717-ICPB 25, ATCC 25416, CCUG 12691, CCUG 13226, CFBP 2227, CIP 80.24, DSM 7288, HAMBI 1976, ICMP 5796, IFO 14074, JCM 5964, LMG 1222, NCCB 76047, NCPPB 2993, NCTC 10743, NRRL B- 14810); *Burkholderia cocovenenans* (por ejemplo cepas ATCC 33664, CFBP 4790, DSM 11318, JCM 10561, LMG 11626, NCIMB 9450); *Burkholderia fungorum* (por ejemplo cepas Croize P763-2, CCUG 31961, CIP 107096, LMG 16225); *Burkholderia gladioli* (por ejemplo cepas ATCC 10248, CCUG 1782, CFBP 2427, CIP 105410, DSM 4285, HAMBI 2157, ICMP 3950, IFO 13700, JCM 9311, LMG 2216, NCCB 38018, NCPPB 1891, NCTC 12378, NRRL B-793); *Burkholderia glathei* (por ejemplo cepas ATCC 29195, CFBP 4791, CIP 105421, DSM 50014, JCM 10563, LMG 14190); *Burkholderia glumae* (por ejemplo cepas ATCC 33617, CCUG 20835, CFBP 4900, CFBP 2430, CIP 106418, DSM 9512, ICMP 3655, LMG 2196, NCPPB 2981, NIAES 1169); *Burkholderia graminis* (por ejemplo cepas C4D1M, ATCC 700544, CCUG 42231, CIP 106649, LMG 18924); *Burkholderia kururiensis* (por ejemplo cepas KP 23, ATCC 700977, CIP 106643, DSM 13646, JCM 10599, LMG 19447); *Burkholderia mallei* (por ejemplo cepas ATCC 23344, NCTC 12938); *Burkholderia multivorans* (por ejemplo cepas ATCC BAA-247, CCUG 34080, CIP 105495, DSM 13243, LMG 13010, NCTC 13007); *Burkholderia norimbergensis* (por ejemplo cepas R2, ATCC BAA- 65, CCUG 39188, CFBP 4792, DSM 11628, CIP 105463, JCM 10565, LMG 18379); *Burkholderia phenazinium* (por ejemplo cepas ATCC 33666, CCUG 20836, CFBP 4793, CIP 106502, DSM 10684, JCM 10564, LMG 2247, NCIB 11027); *Burkholderia pikettii* (por ejemplo cepas ATCC 27511, CCUG 3318, CFBP 2459, CIP 73.23, DSM 6297, HAMBI 2158, JCM 5969, LMG 5942, NCTC 11149); *Burkholderia plantarii* (por ejemplo cepas AZ 8201, ATCC 43733, CCUG 23368, CFBP 3573, CFBP 3997, CIP 105769, DSM 9509, ICMP 9424, JCM 5492, LMG 9035, NCPPB 3590, NIAES 1723); *Burkholderia pseudomallei* (por ejemplo cepas WRAIR 286, ATCC 23343, NCTC 12939); *Burkholderia pyrocinia* (por ejemplo cepas ATCC 15958, CFBP 4794, CIP 105874, DSM 10685, LMG 14191); *Burkholderia sacchari* (por ejemplo cepas CCT 6771, CIP 107211, IPT 101, LMG 19450); *Burkholderia solanacearum* (por ejemplo cepas A. Kelman 60-1, ATCC 11696, CCUG 14272, CFBP 2047, CIP 104762, DSM 9544, ICMP 5712, JCM 10489, LMG 2299, NCAIM B.01459, NCPPB 325, NRRL B-3212); *Burkholderia stabilis* (por ejemplo cepas ATCC BAA-67, CCUG 34168, CIP 106845, LMG 14294, NCTC 13011); *Burkholderia thailandensis* (por ejemplo cepas E 264, ATCC 700388, CIP 106301, DSM 13276); *Burkholderia ubonensis* (por ejemplo cepas EY3383, CIP 107078, NCTC 13147); *Burkholderia vandii* (por ejemplo cepas VA-1316, ATCC 51545, CFBP 4795, DSM 9510, JCM 7957, LMG 16020); *Burkholderia vietnamiensis* (por ejemplo cepas TVV 75, ATCC BAA-248, CCUG 34169, CFBP 4796, CIP 105875, DSM 11319, JCM 10562, LMG 10929).

Ejemplos de especies de *Pseudomonas* son *Pseudomonas aeruginosa* (por ejemplo cepas ATCC 10145, DSM 50071), *Pseudomonas agarici* (por ejemplo cepas ATCC 25941, DSM 11810), *Pseudomonas alcaligenes* (por ejemplo cepas ATCC 14909, DSM 50342), *Pseudomonas amygdali* (por ejemplo cepas ATCC 337614, DSM 7298), *Pseudomonas anguilliseptica* (por ejemplo cepas ATCC 33660, DSM 12111), *Pseudomonas antimicrobica* (por ejemplo cepas DSM 8361, NCIB 9898, LMG 18920), *Pseudomonas aspleni* (por ejemplo cepas ATCC 23835, CCUG 32773), *Pseudomonas aurantiaca* (por ejemplo cepas ATCC 33663, CIP 106710), *Pseudomonas aureofaciens* (por ejemplo cepas ATCC 13985, CFBP 2133), *Pseudomonas avellanae* (por ejemplo cepas DSM 11809, NCPPB 3487), *Pseudomonas azotoformans* (por ejemplo cepas CIP 106744, JCM 7733), *Pseudomonas balearica* (por ejemplo cepas DSM 6083, CIP 105297), *Pseudomonas beijerinckii* (por ejemplo cepas ATCC 19372, DSM 6083), *Pseudomonas beteli* (por ejemplo cepas ATCC 19861, CFBP 4337), *Pseudomonas boreopolis* (por ejemplo cepas ATCC 33662, CIP 106717), *Pseudomonas carboxyhydrogena* (por ejemplo cepas ATCC 29978, DSM 1083), *Pseudomonas caricapapayae* (por ejemplo cepas ATCC 33615, CCUG 32775), *Pseudomonas cichorii* (por ejemplo cepas ATCC 10857, DSM 50259), *Pseudomonas cissicola* (por ejemplo cepas ATCC 33616, CCUG 18839), *Pseudomonas citronellolis* (por ejemplo cepas ATCC 13674, DSM 50332),

- Pseudomonas coronafaciens (por ejemplo cepas DSM 50261, DSM 50262), Pseudomonas corrugata (por ejemplo cepas ATCC 29736, DSM 7228), Pseudomonas doudoroffii (por ejemplo cepas ATCC 27123, DSM 7028), Pseudomonas echinoides (por ejemplo cepas ATCC 14820, DSM 1805), Pseudomonas elongata (por ejemplo cepas ATCC 10144, DSM 6810), Pseudomonas ficuserectae (por ejemplo cepas ATCC 35104, CCUG 32779), Pseudomonas flavescens (por ejemplo cepas ATCC 51555, DSM 12071), Pseudomonas flectens (por ejemplo cepas ATCC 12775, CFB 3281), Pseudomonas fluorescens (por ejemplo cepas ATCC 13525, DSM 50090), Pseudomonas fragi (por ejemplo cepas ATCC 4973, DSM 3456), Pseudomonas fulva (por ejemplo cepas ATCC 31418, CIP 106765), Pseudomonas fuscovaginae (por ejemplo cepas CCUG 32780, DSM 7231), Pseudomonas gelidicola (por ejemplo cepas CIP 106748), Pseudomonas geniculata (por ejemplo cepas ATCC 19374, LMG 2195), Pseudomonas glathei (por ejemplo cepas ATCC 29195, DSM 50014), Pseudomonas halophila (por ejemplo cepas ATCC 49241, DSM 3050), Pseudomonas hibiscicola (por ejemplo cepas ATCC 19867, LMG 980), Pseudomonas huttiensis (por ejemplo cepas ATCC 14670, DSM 10281), Pseudomonas iners (por ejemplo cepa CIP 106746), Pseudomonas lanceolata (por ejemplo cepas ATCC 14669, CFBP 5587), Pseudomonas lemoignei (por ejemplo cepas ATCC 17989, DSM 7445), Pseudomonas lundensis (por ejemplo cepas ATCC 19968, DSM 6252), Pseudomonas luteola (por ejemplo cepas ATCC 43273, DSM 6975), Pseudomonas marginalis (por ejemplo cepas ATCC 10844, DSM 13124), Pseudomonas meliae (por ejemplo cepas ATCC 33050, DSM 6759), Pseudomonas mendocina (por ejemplo cepas ATCC 25411, DSM 50017), Pseudomonas mucidolens (por ejemplo cepas ATCC 4685, CCUG 1424), Pseudomonas monteilli (por ejemplo cepas ATCC 700476, DSM 14164), Pseudomonas nautica (por ejemplo cepas ATCC 27132, DSM 50418), Pseudomonas nitroreducens (por ejemplo cepas ATCC 33634, DSM 14399), Pseudomonas oleovorans (por ejemplo cepas ATCC 8062, DSM 1045), Pseudomonas oryzae (por ejemplo cepas ATCC 43272, DSM 6835), Pseudomonas pertucinogena (por ejemplo cepas ATCC 190, CCUG 7832), Pseudomonas phenazine (por ejemplo cepas ATCC 33666, DSM 10684), Pseudomonas pictorum (por ejemplo cepas ATCC 23328, LMG 981), Pseudomonas pseudoalcaligenes (por ejemplo cepas ATCC 17440, DSM 50188), Pseudomonas putida (por ejemplo cepas ATCC 12633, DSM 291), Pseudomonas pyrocinia (por ejemplo cepas ATCC 15958, DSM 10685), Pseudomonas resinovorans (por ejemplo cepas ATCC 14235, CCUG 2473), Pseudomonas rhodesiae (por ejemplo cepas CCUG 38732, DSM 14020), Pseudomonas saccharophila (por ejemplo cepas ATCC 15946, DSM 654), Pseudomonas savastanoi (por ejemplo cepas ATCC 13522, CFBP 1670), Pseudomonas spinosa (por ejemplo cepa ATCC 14606), Pseudomonas stanieri (por ejemplo cepas ATCC 27130, DSM 7027), Pseudomonas straminea (por ejemplo cepas ATCC 33636, CIP 106745), Pseudomonas stutzeri (por ejemplo cepas ATCC 17588, DSM 5190), Pseudomonas synxantha (por ejemplo cepas ATCC 9890, CFBP 5591), Pseudomonas syringae (por ejemplo cepas ATCC 19310, DSM 6693), Pseudomonas syzygii (por ejemplo cepas ATCC 49543, DSM 7385), Pseudomonas taetrolens (por ejemplo cepas ATCC 4683, CFBP 5592), Pseudomonas tolaasii (por ejemplo cepas ATCC 33618, CCUG 32782), Pseudomonas veronii (por ejemplo cepas ATCC 700272, DSM 11331), Pseudomonas viridiflava (por ejemplo cepas ATCC 13223, DSM 11124), Pseudomonas vulgaris, Pseudomonas wisconsinensis and Pseudomonas spec. DSM 8246. Entre estas, se les da preferencia a las lipasas de Burkholderia glumae, Burkholderia plantarii, Burkholderia cepacia, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas fragi, Pseudomonas luteola, Pseudomonas vulgaris, Pseudomonas wisconsinensis y Pseudomonas especie DSM 8246. Se le da particular preferencia a las lipasas de la especie Burkholderia, Burkholderia plantarii (por ejemplo cepas AZ 8201, ATCC 43733, CCUG 23368, CFBP 3573, CFBP 3997, CIP 105769, DSM 9509, ICMP 9424, JCM 5492, LMG 9035, NCPPB 3590, NIAES 1723).
- Ejemplos de la especie de Candida son Candida albomarginata (por ejemplo cepa DSM 70015), Candida antarctica (por ejemplo cepa DSM 70725), Candida bacarum (por ejemplo cepa DSM 70854), Candida bogoriensis (por ejemplo cepa DSM 70872), Candida boidinii (por ejemplo cepas DSM 70026, 70024, 70033, 70034), Candida bovina (por ejemplo cepa DSM 70156), Candida brumptii (por ejemplo cepa DSM 70040), Candida cacaui (por ejemplo cepa DSM 2226), Candida cariosilignicola (por ejemplo cepa DSM 2148), Candida chalmersii (por ejemplo cepa DSM 70126), Candida ciferii (por ejemplo cepa DSM 70749), Candida cylindracea (por ejemplo cepa DSM 2031), Candida ernobii (por ejemplo cepa DSM 70858), Candida famata (por ejemplo cepa DSM 70590), Candida freyschussii (por ejemplo cepa DSM 70047), Candida friedrichii (por ejemplo cepa DSM 70050), Candida glabrata (por ejemplo cepas DSM 6425, 11226, 70614, 70615), Candida guilliermondii (por ejemplo cepas DSM 11947, 70051, 70052), Candida haemulonii (por ejemplo cepa DSM 70624), Candida inconspicua (por ejemplo cepa DSM 70631), Candida ingens (por ejemplo cepas DSM 70068, 70069), Candida intermedia (por ejemplo cepa DSM 70753), Candida kefyr (por ejemplo cepas DSM 70073, 70106), Candida krusei (por ejemplo cepas DSM 6128, 11956, 70075, 70079, 70086), Candida lactiscondensii (por ejemplo cepa DSM 70635), Candida lambica (por ejemplo cepas DSM 70090, 70095), Candida lipolytica (por ejemplo cepas DSM 1345, 3286, 8218, 70561 or 70562), Candida lusitanae (por ejemplo cepa DSM 70102), Candida macedoniensis (por ejemplo cepa DSM 70106), Candida magnoliae (por ejemplo cepas DSM 70638, 70639), Candida membranaefaciens (por ejemplo cepa DSM 70109), Candida multigemmis (por ejemplo cepa DSM 70862), Candida mycoderma (por ejemplo cepa DSM 70184), Candida nemodendra (por ejemplo cepa DSM 70647), Candida nitratoaphila (por ejemplo cepa DSM 70649), Candida norvegica (por ejemplo cepa DSM 70862), Candida parapsilosis (por ejemplo cepas DSM 5784, 4237, 11224, 70125, 70126), Candida pelliculosa (por ejemplo cepa DSM 70130), Candida pini (por ejemplo cepa DSM 70653), Candida pulcherrima (por ejemplo cepa DSM 70336), Candida punicea (por ejemplo cepa DSM 4657), Candida pustula (por ejemplo cepa DSM 70865), Candida rugosa (por ejemplo cepa DSM 70761), Candida sake (por ejemplo cepa DSM 70763), Candida silvicola (por ejemplo cepa DSM 70764), Candida solani (por ejemplo cepa DSM 3315), Candida sp. (por ejemplo cepa DSM 1247), Candida spandovensis (por ejemplo cepa DSM 70866), Candida succiphila (por ejemplo cepa DSM 2149), Candida utilis (por ejemplo cepas DSM 2361, 70163 or 70167), Candida valida (por ejemplo cepas DSM 70169, 70178, 70179), Candida versatilis (por ejemplo cepa DSM 6956), Candida vini (por ejemplo cepa DSM 70184) y Candida zeylanoides (por ejemplo cepa DSM 70185).

Ejemplos de cepas fúngicas de *Thermomyces lanuginosus* termofílicos (GSLMBKU-10, GSLMBKU-13 y GSLMBKU-14).

En el proceso, de acuerdo con la presente invención reivindicada, se da preferencia particular al uso de lipasas de los géneros *Burkholderia plantarii* y *Pseudomonas stutzeri*. Se da preferencia a la forma inmovilizada de esta lipasa, por ejemplo, la lipasa de *Burkholderia plantarii* inmovilizada sobre sulfato de sodio.

La cantidad de hidrolasa a añadir depende de su tipo y de la actividad de la preparación enzimática. La cantidad de enzima óptima para la reacción se puede determinar fácilmente mediante simples experimentos preliminares. En general, se utilizan 1000 unidades de hidrolasa/mmol de compuesto (II).

La reacción del compuesto de fórmula (II) con el agente acilante en el paso (i) se realiza preferentemente en un disolvente orgánico. Esencialmente, el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en éteres seleccionados del grupo que consiste en éter dietílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, éter butílico terciario de metilo, éter butílico terciario de etilo, tetrahidrofurano y dioxano o sus mezclas; hidrocarburos halogenados seleccionados del grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono; tetraclorometano, dicloroetano, tetracloroetano, clorobenceno y diclorobenceno o sus mezclas; y disolvente de hidrocarburo alifático, cíclico y aromático seleccionado del grupo que consiste en pentano, hexano, ciclopentano, ciclohexano, heptano, octano, ciclooctano, benceno, xileno y tolueno o sus mezclas.

En una realización preferida alternativa, la reacción en el paso (i) se efectúa en masa, es decir, sin disolvente acuoso u orgánico.

El paso (i) se lleva a cabo durante un período de ≥ 30 minutos a ≤ 100 horas a una temperatura en el rango de ≥ 0 a $\leq 70^\circ\text{C}$; preferiblemente, durante un período de ≥ 30 minutos a ≤ 75 horas a una temperatura en el rango de ≥ 10 a $\leq 60^\circ\text{C}$, más preferiblemente durante un período de ≥ 12 horas a ≤ 24 horas a una temperatura en el rango de ≥ 15 a $\leq 25^\circ\text{C}$.

Esencialmente, se elimina un exceso de agente acilante antes del paso (ii) para asegurar la enantiopureza del enantiómero acilado. El agente acilante se puede eliminar mediante cualquier método convencional conocido en la técnica, que incluye filtración, destilación, extracción, cristalización o cromatografía.

Para la realización, es posible, por ejemplo, cargar inicialmente el compuesto de fórmula (II) con la hidrolasa, el agente acilante y, dado el caso, el disolvente, y mezclar la mezcla, por ejemplo, mediante agitación o sacudida. Sin embargo, también es posible inmovilizar la hidrolasa en un reactor, por ejemplo en una columna, y hacer pasar a través del reactor una mezcla que comprende el compuesto de fórmula (II) y el agente acilante. Para ello, la mezcla se puede hacer pasar por el reactor en circulación hasta que se alcance la conversión deseada. Esto convierte los grupos carboxilo del agente acilante secuencialmente en hidroxilo de ese enantiómero del compuesto (II) que está acilado enantioselectivamente, mientras que el otro enantiómero permanece esencialmente sin cambios. En general, la acilación se llevará a cabo hasta una conversión de al menos el 50 %, preferiblemente de al menos el 75 % y, en particular, de al menos el 90 %, con respecto al enantiómero del compuesto (II) presente en la mezcla. y se acila enantioselectivamente. El progreso de la reacción, es decir, la acilación secuencial, puede controlarse mediante métodos habituales como cromatografía de gases o HPLC (cromatografía líquida de alta resolución).

El derivado de cineol de fórmula (II) utilizado es generalmente el racemato; sin embargo, también son adecuadas las mezclas en las que uno de los enantiómeros está enriquecido.

La mezcla de reacción se puede elaborar de manera habitual, por ejemplo, eliminando primero la hidrolasa de la mezcla de reacción, por ejemplo filtrando o centrifugando, dado el caso, eliminando el disolvente del filtrado o centrifugado y luego sometiendo a el residuo a una operación de separación.

La conversión enantioselectiva de la mezcla de enantiómeros de fórmula (II) forma un producto de reacción que comprende esencialmente un enantiómero acilado del compuesto (II) y el enantiómero opuesto esencialmente no acilado. Esta mezcla de enantiómero acilado y enantiómero no acilado que ahora está presente puede separarse fácilmente por métodos habituales. Las operaciones de separación adecuadas son, por ejemplo, extracción, destilación, cristalización o cromatografía. Se da preferencia a la separación del enantiómero acilado y el enantiómero no acilado por extracción.

Esencialmente, el segundo enantiómero del compuesto de fórmula (II) en forma no acilada se aísla en el paso (ii) de la mezcla que contiene el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada y el segundo enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma no acilada sometiendo la mezcla a destilación o sublimación a una presión en el rango de ≥ 1 a ≤ 500 Pa y una temperatura en el rango de ≥ 20 a $\leq 240^\circ\text{C}$; preferiblemente, a una presión en el rango de ≥ 10 a ≤ 80 Pa y a una temperatura en el rango de ≥ 20 a $\leq 200^\circ\text{C}$, más preferiblemente a una presión en el rango de ≥ 10 a ≤ 50 Pa y una temperatura en el rango de ≥ 20 a $\leq 100^\circ\text{C}$.

Esencialmente, el segundo enantiómero del compuesto de fórmula (II) en forma no acilada se aísla en el paso (ii) de la mezcla que contiene el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada y el segundo enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma no acilada sometiendo la mezcla a una extracción en la que el pH de la fase acuosa se ajusta a $\text{pH} \geq 7$ y < 9 mediante la adición de una base. El primer enantiómero en forma acilada se extrae en la

fase acuosa dejando el segundo enantiómero en forma no acilada en la fase orgánica.

Esencialmente, la base utilizada en la extracción es una base débil o una base fuerte.

- 5 Esencialmente, la base se selecciona de carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

Preferiblemente, la base es una base débil.

- 10 Esencialmente, el segundo enantiómero del compuesto de fórmula (II) en forma no acilada se aísla en el paso (ii) de la mezcla que contiene el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada y el segundo enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma no acilada sometiendo la mezcla a extracción tres veces con una solución acuosa de la base débil a pH < 9 seguido de combinación de los extractos. El pH de los extractos acuosos combinados se ajusta a ≥ 9 para aislar el segundo enantiómero del compuesto de fórmula (II) en forma no acilada. Esencialmente, la base débil se selecciona de carbonato de sodio, bicarbonato de sodio e hidróxido de amonio. Preferiblemente, la base débil es bicarbonato de sodio.

Preferiblemente, la base es una solución acuosa de una base débil. Más preferiblemente, la base es una solución acuosa de bicarbonato de sodio.

- 20 Esencialmente, en la extracción se extrae en fase orgánica el segundo enantiómero del compuesto de fórmula (II) en forma no acilada dejando en fase acuosa el primer enantiómero del compuesto de fórmula (II) en forma acilada.

- 25 Las condiciones básicas necesarias para realizar la saponificación en el paso (iii) se obtienen utilizando una base inorgánica en un disolvente polar.

En otra realización de la presente invención reivindicada, el disolvente polar se selecciona del grupo que consiste en alcohol y agua. Preferiblemente, los alcoholes se seleccionan del grupo que consiste en metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, iso-butanol y alcohol amílico.

- 30 El solvente polar usado en el paso (iii) se selecciona del grupo que consiste en alcohol seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, iso-butanol, alcohol amílico; y agua; o sus mezclas de los mismos.

- 35 El proceso de la invención reivindicada aumenta aún más el exceso enantiomérico del compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R) o el compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S) por lixiviación y cristalización en la que el enantiómero de fórmula (II-R) o (II-S) se suspende en al menos un solvente no polar en el paso (v) seguido de agitación de la suspensión obtenida en el paso (v) a una temperatura en el rango de $\geq 10^{\circ}\text{C}$ a la temperatura de reflujo del disolvente no polar; y en el paso (vii) se aíslan cristales enantioméricamente enriquecidos del compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R) o fórmula (II-S).

- 40 El proceso de la invención reivindicada aumenta aún más el exceso enantiomérico del compuesto ópticamente activo de fórmula (IIa-R) o el compuesto ópticamente activo de fórmula (IIa-S) por lixiviación y cristalización en la que el enantiómero de fórmula (IIa-R) o (IIa-S) se suspende en al menos un solvente no polar en el paso (v) seguido de agitación de la suspensión obtenida en el paso (v) a una temperatura en el rango de $\geq 10^{\circ}\text{C}$ a la temperatura de reflujo del disolvente no polar; y en el paso (vii) se aíslan cristales enantioméricamente enriquecidos del compuesto ópticamente activo de fórmula (IIa-R) o fórmula (IIa-S).

- 50 El proceso de la invención reivindicada aumenta aún más el exceso enantiomérico del compuesto ópticamente activo de fórmula (IIa-R) o el compuesto ópticamente activo de fórmula (IIa-S) mediante la adición de cristales semilla del enantiómero deseado de fórmula (II-R) o fórmula (II-S) en el paso (vi).

Esencialmente, en el paso (v) la suspensión se agita a una temperatura en el rango de ≥ 10 a $\leq 120^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de ≥ 20 a $\leq 115^{\circ}\text{C}$.

- 55 Esencialmente, en el paso (vii) el aislamiento de los cristales del enantiómero deseado se lleva a cabo a una temperatura en el rango de ≥ -10 a $\leq 30^{\circ}\text{C}$, preferiblemente ≥ 10 a $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

Esencialmente, en el paso (vii) el enantiómero deseado se aísla mediante un método seleccionado del grupo que consiste en filtración o evaporación.

- 60 Esencialmente, en el paso (v) el solvente no polar es un solvente que tiene un índice de polaridad de ≥ 0.0 a ≤ 4.0 . Preferiblemente, el disolvente no polar es un hidrocarburo. Más preferiblemente, el disolvente no polar es un hidrocarburo que tiene un índice de polaridad de ≥ 0.0 a ≤ 2.5 .

- 65 Esencialmente, en el paso (v), el solvente no polar utilizado es un hidrocarburo seleccionado del grupo que consiste en pentano, hexano, ciclopentano, ciclohexano, heptano, octano, ciclooctano, benceno, xileno y tolueno o sus mezclas.

El proceso según la presente invención proporciona el derivado de oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo ópticamente activo de fórmula (IIa-S) y fórmula (IIa-R) con un exceso enantiomérico (ee) de preferiblemente al menos 70 % ee, más preferiblemente de al menos 80% ee, aún más preferiblemente de al menos 90% ee y en particular de al menos 99% ee, por ejemplo al menos 99,5% ee.

Preferiblemente, el derivado de oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo ópticamente activo de fórmula (IIa-R) es [(1S,2R,4R)-4-isopropil-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1] heptan-2-il] dodecanoato con un exceso enantiomérico (ee) de preferiblemente al menos 70 % ee, más preferiblemente de al menos 80 % ee, aún más preferiblemente de al menos 90 % ee y en particular de al menos 99 % ee, por ejemplo al menos 99,5% ee.

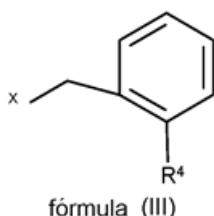
Preferiblemente, el derivado de oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo ópticamente activo de fórmula (IIa-S) es [(1R,2S,4S)-4-isopropil-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1] heptan-2-il] dodecanoato con un exceso enantiomérico (ee) de preferiblemente al menos 70 % ee, más preferiblemente de al menos 80 % ee, aún más preferiblemente de al menos 90 % ee y en particular de al menos 99 % ee, por ejemplo al menos 99,5% ee.

Preferiblemente, el derivado de oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo ópticamente activo de fórmula (IIa-R) es ácido 4-[[[(1R,2S,4S)-4-isopropil-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1] heptan-2-il]oxi]-4-oxo-butanoico con un exceso enantiomérico (ee) de preferiblemente al menos 70 % ee, más preferiblemente de al menos 80 % ee, aún más preferiblemente de al menos 90 % ee y en particular de al menos 99 % ee, por ejemplo al menos 99,5 % ee.

Preferiblemente, el compuesto ópticamente activo de fórmula (IIa-S) es ácido 4-[[[(1S,2R,4R)-4-isopropil-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]oxi]-4-oxo-butanoico con un exceso enantiomérico (ee) de preferiblemente al menos 70 % ee, más preferiblemente de al menos 80 % ee, aún más preferiblemente de al menos 90 % ee y en particular de al menos 99 % ee, por ejemplo al menos 99,5% ee.

El derivado de cineol ópticamente activo enantioméricamente enriquecido de fórmula (II-R) o fórmula (II-S) obtenido de acuerdo con el proceso de la presente invención reivindicada se usa para preparar un derivado de oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo ópticamente activo de fórmula (I-R) o (I-S).

Finalmente, la invención proporciona un proceso para preparar un derivado de oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo ópticamente activo de fórmula (I-R) o (I-S) en el que el derivado de cineol ópticamente activo de fórmula (II-R) o fórmula (II-S) obtenido de acuerdo con el proceso de la presente invención reivindicada se trata con un compuesto de fórmula (III)



donde X es un grupo saliente y R^4 es alquilo sustituido o no sustituido, en presencia de un disolvente no polar y en presencia de una base.

Esencialmente, el grupo saliente X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, un grupo saliente unido a oxígeno, un grupo amonio de fórmula (IV);



donde R'_1 , R'_2 y R'_3 se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-10 y arilo C_6-C_{20} , y Y^- se selecciona de haluro, hidróxido, alquilo C_1-C_4 sulfonato y iones sulfonato C_6-C_{20} -arilo.

Preferiblemente, el halógeno se selecciona de cloro, bromo, yodo y flúor.

Preferiblemente, los grupos salientes unidos por oxígeno se seleccionan del grupo que consiste en sulfonatos de alquilo C_1-C_4 , sulfonatos de haloalquilo C_1-C_4 , sulfonatos de arilo C_6-C_{20} , sulfonatos de cicloalquilo C_3-C_{10} e imidazolisulfonato (imidacilato), más preferiblemente de sulfonatos de alquilo C_1-C_4 , sulfonatos de haloalquilo C_1-C_4 y sulfonatos de arilo C_6-C_{20} e incluso más preferiblemente de sulfonatos de alquilo C_1-C_4 y sulfonatos de arilo C_6-C_{20} .

Los ejemplos de sulfonatos de alquilo C_1-C_4 incluyen, entre otros, mesilato (metanosulfonato), esilato (etanosulfonato), n-propilsulfonato, iso-propilsulfonato, n-butilsulfonato, iso-butilsulfonato, sec-butilsulfonato y terc-butilsulfonato.

Los ejemplos de sulfonatos de haloalquilo C_1-C_4 incluyen, entre otros, triflato (trifluorometanosulfonato) y

triclorometanosulfonato.

Los ejemplos de sulfonatos de cicloalquilo C₃-C₁₀ incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilsulfonato.

- 5 Los ejemplos de sulfonatos de arilo C₆-C₂₀ incluyen, entre otros, tosilato (p-toluenosulfonato), besilato (bencenosulfonato) y 2-naftilsulfonato.

10 Preferiblemente, el grupo saliente unido a oxígeno se selecciona de mesilato (metanosulfonato), esilato (etanosulfonato), n-propilsulfonato, iso-propilsulfonato, n-butilsulfonato, iso-butilsulfonato, sec-butilsulfonato, terc-butilsulfonato, triflato (trifluorometanosulfonato), triclorometanosulfonato, tosilato (p-toluenosulfonato), besilato (bencenosulfonato), 2-naftilsulfonato, ciclohexilsulfonato e imidazolilsulfonato (imidazilato), más preferentemente de mesilato, esilato, triflato, tosilato y besilato y aún más preferentemente de mesilato y tosilato.

15 Preferiblemente, el grupo amonio de fórmula (IV)



20 en donde R'₁, R'₂ y R'₃ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆ e Y- se selecciona de iones haluro, hidróxido, sulfonato de alquilo C₁-C₄ y sulfonato de arilo C₆-C₂₀.

25 Preferiblemente, el grupo amonio de fórmula (IV) en el que R'₁, R'₂ y R'₃ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆ e Y- se selecciona de cloro, bromo, yodo, hidróxido, mesilato y ion tosilato.

Los ejemplos de grupo amonio de fórmula (IV) incluyen, pero no se limitan a, un grupo de cloruro de trimetilamonio de fórmula (IVa);



30 y un grupo cloruro de trietilamonio de fórmula (IVb)



En otra realización de la presente invención reivindicada, el grupo saliente X es preferiblemente bromo.

35 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (III) es bromuro de o-metilbencilo.

Esencialmente, el solvente no polar utilizado en dicho proceso es un hidrocarburo seleccionado del grupo que consiste en pentano, hexano, ciclopentano, ciclohexano, heptano, octano, ciclooctano, benceno, xileno y tolueno o sus mezclas.

40 El proceso según la presente invención proporciona el derivado de oxabicyclo[2.2.1]heptano ópticamente activo de fórmula (I-S) y fórmula (I-R) con un exceso enantiomérico (ee) de preferiblemente al menos 90% ee, más preferiblemente de al menos 95 % ee, incluso más preferiblemente de al menos 99 % ee y en particular de al menos 99,5 % ee, por ejemplo al menos 99,9 % ee.

45 Preferiblemente, el compuesto derivado de oxabicyclo[2.2.1]heptano ópticamente activo de fórmula (I) es (1S,2R,4R)-4-isopropil-1-metil-2-(o-tolilmetoxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano con un exceso enantiomérico (ee) de preferiblemente al menos 96 % ee, más preferiblemente de al menos 97 % ee, aún más preferiblemente de al menos 98 % ee y en particular de al menos 99 % ee, por ejemplo al menos 99,9 % ee.

50 Preferiblemente, el compuesto derivado de oxabicyclo[2.2.1]heptano ópticamente activo de fórmula (I) es (1R,2S,4S)-4-isopropil-1-metil-2-(o-tolilmetoxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano con un exceso enantiomérico (ee) de preferiblemente al menos 96 % ee, más preferiblemente de al menos 97 % ee, aún más preferiblemente de al menos 98 % ee y en particular de al menos 99 % ee, por ejemplo al menos 99,9 % ee.

55 El exceso enantiomérico del compuesto de fórmulas (II-S), (II-R), (IIa-R), (IIa-S), (I-R) y (I-S) se puede determinar mediante procesos comunes, por ejemplo determinando la rotación óptica o por cromatografía en una fase quiral, por ejemplo por HPLC o cromatografía de gases usando columnas quirales.

60 Cuando no hay interés en uno de los enantiómeros o en sus productos de reacción, se puede racemizar y reutilizar en el paso (i). Este reciclado permite obtener más del 50% del enantiómero deseado (S) o (R) globalmente a partir de la mezcla de enantiómeros (II).

El producto de reacción se puede purificar adicionalmente mediante procesos habituales, por ejemplo mediante destilación, sublimación, extracción o cromatografía.

65 Las observaciones hechas anteriormente con respecto a las formas de realización adecuadas y preferidas de la invención

y del proceso se aplican aquí correspondientemente.

El proceso de acuerdo con la presente invención reivindicada proporciona el enantiómero deseado del derivado de cineol o derivado de oxabicyclo[2.2.1]heptano con altos rendimientos y con una pureza enantiomérica muy alta.

La presente invención se ilustra mediante los ejemplos no limitativos que siguen.

Ejemplos

Químicos utilizados:

1. 2-hidroxi-1,4-cineol racémico;
2. 2-hidroxi-1,4-cineol (proporción enantiomérica R:S = 40:60);
3. Metil terc-butil éter (MTBE);
4. Sílice;
5. Enzimas: lipasa BP.; Novozyme 435; Lipasa PS-D Amano I; Candida antarctica lipasa A; Amano Lipasa PS-D; Lipasa de Candida lipolytica; Lipasa de Mucor javanicus; Lipasa de Rhizopus niveus; Amano Lipasa M de Mucor javanicus; Amano Lipasa F-AP15 Rhizopus oryzae; Lipasa AS Amano LAY0651455S Japón; Lipozyme TL IM LA 331067 Thermomyces lanuginosus; Lipasa A Amano 12 LJ 1050608 Japón; Amano Lipasa AK de Pseudomonas fluorescens; Lipasa PS de Pseudomonas stutzeri; y lipasa de Candida parapsi-opsis;
6. anhídrido succínico;
7. NaHCO_3 ;
8. NaOH ;
9. Na_2SO_4
10. dodecanoato de vinilo;
11. CsCl ;
12. n-heptano;
13. tolueno;
14. metanol;
15. Salmuera;
16. Agua;
17. Éter dietílico;
18. ciclohexano;
19. Acetato de etilo; y
20. o-metil-bencilbromuro.

Métodos analíticos utilizados:

- A. Pureza óptica determinada por GC quiral (método estándar que usa una columna de GC quiral como Hydrodex- β -6 TBDM, Macherey & Nagel, 25 m x 0,25 mm x 0,25 μm);
- B. Conversión determinada por GC aquiral (Método estándar usando una columna de GC como Chrompack CP Sil-8-CB, Agilent J&W, 30m x 0,32 mm x 1 μm);
- C. Rotación óptica determinada por Polarímetro (Jasco P-1010); y
- D. RMN de ^1H determinada por Bruker Avance 400.

Cribado de enzimas:

Se llevó a cabo un cribado de 16 enzimas disponibles comercialmente para identificar las enzimas que mostraban una alta selectividad pro S o R para la O-acilación de hidroxi cineol utilizando dodecanoato de vinilo en MTBE.

Se disolvió 1,0 g (5,8 mmol) de hidroxycineol racémico en MTBE (20 ml). A esto, se añadieron 0,65 g (3,1 mmol) de dodecanoato de vinilo, seguido de la adición de 200 mg de cada catalizador enzimático. La mezcla se agitó a 150 rpm en un matraz tapado y la mezcla de reacción se analizó mediante GC quiral para el exceso enantiomérico y mediante GC aquiral para la conversión. Los resultados se tabulan a continuación:

Tabla 1 : Resultados del cribado de enzimas

Sr. nro.	Enzima	Tiempo en horas	ee del enantiómero R-3 sin reaccionar [%]	Conversión en %	Selectividad [E]
1	Lip. BP 50% en Na_2SO_4	3	19	14,5	
		20	62	41,5	40
2	Novozyme 435	3	2	0,2	

		18	5	1	
3	Lipasa PS-D Amano I	20	7	5	
		41	30	13	>500
4	Lipasa A de Candida antarctica	20	2	15	1
		117	9	50	1
5	Amano Lipasa PS-D	24	7	3	
		48	15	7,5	>500
6	Lipasa de Candida lipolytica	24	0	0	
		93	0	0	
7	Lipasa de Mucor javanicus	24	0	0	
		93	0	0	
8	Lipasa de	24	0	0	
	Rhizopus niveus	93	0	0	
9	Amano lipasa	24	0	0	
	M de Mucor javanicus	48	1	0	
10	Amano lipasa	24	2	0	
	F-AP15 Rhizopus oryzae	48	2	0	
11	Lipasa AS	24	0	0	
	Amano LAY0651455S Japón	48	0	0	
12	Lipozima TL	24	13	13	15
	IM LA 331067 Thermomyces lanuginosus	48	28	30	10
13	Lipasa A	24	0	0	
	Amano 12 LJ 1050608 Japón	48	0	0	
14	Amano lipasa	24	0	0,1	
	AK de Pseudomonas fluorescens	48	0	0,7	
15	Lipasa PS	24	41	28,5	140
	de Pseudomonas stutzeri	48	41	28,6	140
16	Lipasa de	24	0	0,8	
	Candida parapsi-opsis	48	0	2,0	

De las 16 lipasas probadas, la lipasa BP de Burkholderia plantarii fue la más activa con una selectividad satisfactoria (E= 40). Se logró una selectividad aún mayor (E= 140) en el caso de la lipasa de Pseudomonas stutzerii (proveedor: Amano). Desafortunadamente, la reacción con este catalizador fue relativamente lenta, por lo que se realizaron experimentos a escala preparativa utilizando BP-lipasa como catalizador.

Ejemplo 1:

Resolución de 2-hidroxi-1,4-cineol con anhídrido succínico como agente de acilación:

Se disolvieron 176 g (1029 mol) de 2-hidroxi-1,4-cineol (proporción enantiomérica R:S = 40:60) en MTBE (2570 ml). Se añadieron 102,9 g (1,029 mol) de anhídrido succínico finamente molido y 4,4 g (2,5% en peso) de lipasa de Burkholderia plantarii inmovilizada en Na₂SO₄ (portador cargado con 50% de proteína). La mezcla se agitó durante 24 horas, luego el material no disuelto se eliminó por filtración sobre un camino corto de sílice.

A. Aislamiento del enantiómero S:

Se añadieron 400 mL de NaHCO_3 al 10 % al filtrado claro y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Después de reposar durante otros 30 minutos, se eliminó la fase acuosa. La extracción con NaHCO_3 se repitió dos veces y la fase orgánica finalmente se lavó con agua (100 mL). La fase orgánica que comprende el isómero R se separó de la fase acuosa.

El pH de las fases acuosas combinadas se ajustó a >12 mediante la adición de NaOH al 50 % (50 ml) y se agitó durante 7 horas a 70°C . La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo dos veces con 200 ml cada una de MTBE. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron a través de un camino corto de sílice y se concentraron. El resto obtenido fue 30,5 g (17%) de S-hidroxicineol en forma de cristales blancos. Se determinó que la relación enantiomérica (R:S) era 15 % R : 85 % S.

B. Aislamiento del enantiómero R:

La fase orgánica que contenía el isómero R separado de la extracción con NaHCO_3 del paso (A) se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 145 g (82 %) de R-hidroxicineol en forma de cristales ligeramente grisáceos. Se determinó que la relación enantiomérica (R:S) era del 88 % R: 12 % S.

Ejemplo 2:

Resolución de 2-hidroxi-1,4-cineol con dodecanoato de vinilo como agente de acilación, dirigido al enantiómero R puro:

A. Aislamiento de enantiómero R puro:

Se disolvieron 20,4 g (0,12 mol) de 2-hidroxi-1,4-cineol racémico en MTBE (200 ml). A esto, se añadieron 26,6 g (0,12 mol) de dodecanoato de vinilo, seguido de la adición de 500 mg de lipasa de *Burkholderia plantarii* (inmovilizada al 50 % en Na_2SO_4). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas. El catalizador enzimático se eliminó de la mezcla por filtración. El filtrado transparente así obtenido se concentró al vacío y el resto se sometió a sublimación (0,1 mbar, 55°C). Como sublimado se obtuvieron 5 g de una mezcla 83:17 de R-hidroxicineol y dodecanoato de vinilo. Esto se agitó a temperatura ambiente con n-heptano (20 ml) durante 4 horas. El material sólido precipitado se aisló por filtración y se secó al vacío. Se obtuvieron 3,5 g (17 %) de R-hidroxicineol, el material era enantiopuro. La pureza óptica fue $>99,9$ % ee.

B. Aislamiento de enantiómero S enantioenriquecido:

El resto no volátil de la sublimación del paso (A) se disolvió en metanol (15 mL) y se añadió NaOH al 25 % (40 g). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6 horas, luego el metanol se eliminó al vacío. El resto se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo dos veces con MTBE (100 mL cada vez). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar el disolvente, se obtuvieron 12,5 g (61 %) de S-Hidroxicineol como cristales incoloros, la pureza óptica fue del 57 % ee.

Ejemplo 3:

Resolución de 2-hidroxi-1,4-cineol con dodecanoato de vinilo como agente de acilación, dirigido al enantiómero S puro:

A. Aislamiento de enantiómero R enantioenriquecido:

Se disolvieron 20,4 g (0,12 mol) de 2-hidroxi-1,4-cineol racémico en MTBE (200 ml). A esto, se añadieron 13,3 g (0,06 mol) de dodecanoato de vinilo, seguido de la adición de 500 mg de lipasa de *Burkholderia plantarii* (inmovilizada al 50 % en Na_2SO_4). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas, luego el catalizador enzimático se eliminó por filtración. El filtrado claro se concentró al vacío y el resto se sometió a sublimación (0,1 mbar, 55°C). Como sublimado se obtuvieron 9 g (44 %) de R-hidroxicineol, la pureza óptica fue del 71 % ee.

B. Aislamiento de enantiómero S puro:

El resto no volátil (17 g) de la sublimación del paso (A) se disolvió en metanol (15 ml) y se añadió NaOH al 25 % (40 g). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6 horas, luego el metanol se eliminó al vacío. El resto se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo dos veces con MTBE (100 mL cada vez). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar el disolvente, se obtuvieron 4,9 g (24 %) de S-hidroxicineol en forma de cristales incoloros, la pureza óptica fue del 87 % ee.

Ejemplo 4:

Aislamiento de (R)-2-hidroxi-1,4-cineol enantiopuro por lixiviación:

3,8 g de R-hidroxicineol enantioenriquecido (ee: 50 %; R: S = 75: 25) obtenido según el Ejemplo 1 se agitó a temperatura ambiente con n-heptano (22 ml) durante 8 horas. El material insoluble se filtró, se lavó con n-heptano frío (3 ml) y se secó.

Se obtuvieron 1,85 g de 99 % ee (R:S = 99,5 : 0,5) hidroxicineol como un polvo blanco, p.f.: 89°C.

Los filtrados se combinaron y se evacuaron hasta sequedad. Se obtuvieron 1,95 g de hidroxil-cineol casi racémico (ee= 4 %; R:S= 52:48) como un polvo blanco, p.f.: 56°C.

El racemato así obtenido se recicló en el Ejemplo -1.

Ejemplo 5:

Aislamiento de (S)-2-hidroxi-1,4-cineol enantiopuro por cristalización:

30,5 g de S-hidroxi-cineol crudo (ee: 70 %, R:S = 15 : 85) obtenido según el ejemplo 1 se suspendió en n-heptano (125 ml) y se agitó a la temperatura de reflujo del n-heptano. Se obtuvo una solución transparente. Tras enfriar a temperatura ambiente, el material purificado precipitó en forma de cristales blancos. El precipitado se filtró, se lavó con n-heptano frío (10 ml) y se secó, dando 17,9 g (57 %) de enantiómero S puro (ee: >99 %), p.f.: 86°C.

Al concentrar las aguas madres, se obtuvieron 9 g (30 %) de hidroxicineol casi racémico (R:S= 45: 55) como un sólido blanco, p.f.: 55°C.

El racemato así obtenido se recicló en el Ejemplo -1.

Ejemplo 6:

Preparación de dodecanoato de [(1R,2S,4S)-4-isopropil-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il] enantiopuro.

Se disolvieron 2 g (11,8 mmol) de S-hidroxi cineol (ee:>99 %) obtenido según el ejemplo 5 en MTBE (50 ml). A esto, se añadieron 2,92 g (13 mmol) de dodecanoato de vinilo, seguido de la adición de 200 mg de lipasa de Burkholderia plantarii (inmovilizada al 50 % en Na₂SO₄). La mezcla se agitó (150 rpm) a temperatura ambiente durante 72 horas, luego el catalizador enzimático se eliminó por filtración. El disolvente se eliminó al vacío (20 mbar) y el aceite incoloro restante se concentró adicionalmente al alto vacío (0,1 mbar, 155°C). Después de 4 horas en estas condiciones, el resto se analizó por cromatografía de gases, mostrando que el producto, dodecanoato de [(1R,2S,4S)-4-isopropil-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il], tenía una pureza del 99,6 %. Rendimiento: 3,9 g (94 %) de un aceite incoloro muy viscoso.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ= 0,88 (t, J= 7 Hz, 3H), 0,92 (d, J= 7 Hz, 3H), 0,97 (d, J= 7 Hz, 3H), 1,20 - 1,38 (m, 16H), 1,40 (s, 3H), 1,43 - 1,58 (m, 2H), 1,63 (m_c, 5H), 2,05 - 2,22 (m, 2H), 2,30 (m_c, 2H), 4,88 (dd, J= 10 y 4 Hz, 1H).

Rotación óptica:

[α]_D= +22° (c=2 en EtOH)

Ejemplo 7:

Preparación de ácido 4-[(1R,2S,4S)-4-isopropil-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]oxi]-4-oxo-butanoico enantiopuro.

Se disolvieron 2 g (11,8 mmol) de S-hidroxi cineol (ee:>99 %) obtenido según el ejemplo 5 en MTBE (50 ml). A esto, se añadieron 1,29 g (13 mmol) de anhídrido succínico finamente molido seguido de la adición de 200 mg de lipasa de Burkholderia plantarii (inmovilizada al 50 % en Na₂SO₄). La mezcla se agitó (150 rpm) a temperatura ambiente durante 72 horas, luego el catalizador enzimático se eliminó por filtración. El filtrado transparente se extrajo tres veces con 20 ml cada vez de una solución de NaHCO₃ al 10 %. Los extractos combinados se evaporaron brevemente para eliminar los disolventes residuales, luego la solución se enfrió a 5 °C y el pH se ajustó a 2,5 mediante la adición de HCl al 10 %. La mezcla se extrajo dos veces con 30 ml de éter dietílico cada vez y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dejó un aceite incoloro y muy viscoso que se secó al vacío (0,1 mbar, 120 °C) hasta que una muestra de GC mostró que el producto, el ácido 4-[(1R,2S,4S)-4-isopropil-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]oxi]-4-oxo-butanoico tenía una pureza >99 %. Rendimiento: 2,8 g (80 %) de un aceite incoloro muy viscoso.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

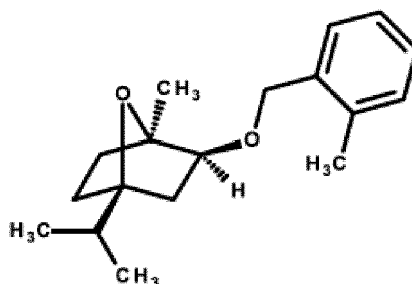
δ= 0,95 (d, J= 7 Hz, 3H), 1,00 (d, J= 7 Hz, 3H), 1,36 - 1,42 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,50 - 1,70 (m, 4H), 2,05-2,22 (m, 2H), 2,60-2,76 (m, 4H), 4,90 (dd, J= 10 y 4 Hz, 1H), 10,15 (s ancho, 1H).

Rotación óptica:

[α]_D= +31,5° (c=2 en EtOH)

Ejemplo 8:

Preparación de cinmetilina enantiopura (1R,2S,4S)-enantiómero [(1R,2S,4S)-4-isopropil-1-metil-2-(o-tolilmetoxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.]



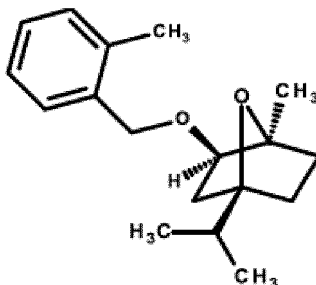
5 Se disolvieron en tolueno (100 ml) 10 g (59 mmol) de S-hidroxicineol (pureza enantiomérica = 99,9 % ee) obtenido según el ejemplo 4 ó 5. Se añadieron NaOH en polvo (3,05 g, 76 mmol) y 0,2 g (1,2 mmol) de CsCl y la mezcla se calentó en una trampa Dean-Stark- durante 6 horas. Luego se añadieron gota a gota 10,9 g (60 mmol) de o-metil-bencilbromuro y se continuó calentando durante otras 60 horas.

10 Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción enfriada y se separaron las fases. La capa orgánica se extrajo dos veces con salmuera (20 mL cada vez) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite amarillento. El material volátil del aceite se eliminó al vacío (baño: 75°C, presión: 0,1 mbar). El resto se sometió a cromatografía en columna (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 98:2 v/v) dando cinmetilina con una pureza del 99,2 % que se purificó adicionalmente mediante destilación bulbo a bulbo (0,1 mbar, 135 °C). Finalmente se obtuvieron 8,5 g (53 %) de 1R,2S,4S-cinmetilina con una pureza química del 99,9 % en forma de aceite incoloro.

15 Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20}$: +58,2° (puro, d= 0,99 g/cm³) $[\alpha]_D^{20}$: +67,4° (c= 5 en etanol)

Ejemplo 9:

20 Preparación de cinmetilina enantiopura (1S,2R,4R)-enantiómero [(1S,2R,4R)-4-isopropil-1-metil-2-(o-tolilmetoxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano]

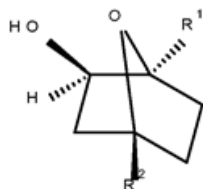


25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, a partir de 10 g (59 mmol) de R-hidroxicineol (pureza enantiomérica = 99,9 % ee) obtenido según el ejemplo 4 o 5 se obtuvieron 7,5 g (46 %) de 1S,2R,4R-cinmetilina con una pureza química del 99,96 %.

30 Rotación óptica:
 $[\alpha]_D^{20}$: -57,9° (puro, d= 0,99 g/cm³) $[\alpha]_D^{20}$: -68,5° (c= 5 en etanol).

REIVINDICACIONES

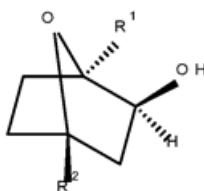
1. Un proceso para preparar un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R),



fórmula (II-R)

5

o un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S),



fórmula (II-S)

10

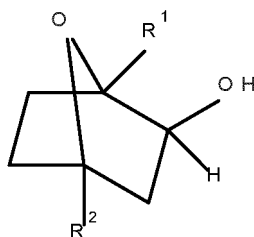
donde

R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido y
R² se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

15

dicho proceso comprende al menos los pasos de:

- (i) hacer reaccionar una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (II)



(II),

20

donde R¹ y R² son como se definen anteriormente, con un agente acilante en presencia de una hidrolasa para obtener una mezcla que contiene el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada y el segundo enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma no acilada; y

25

(ii) aislar el segundo enantiómero del compuesto de fórmula (II) en forma no acilada de la mezcla del paso (i) para obtener un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R) o un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S) y una mezcla que contiene el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además los pasos de

30

(iii) someter la mezcla del paso (ii) a saponificación básica para obtener una mezcla que contiene el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (I) en forma no acilada; y

(iv) aislar el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (I) en forma no acilada de la mezcla del paso

(iii) para obtener un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R) o un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S).

35

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que comprende además los pasos de

v) proporcionar una suspensión que comprende el compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R) o fórmula (II-S)

obtenido en el paso (iv) en al menos un disolvente no polar;

vi) agitar la suspensión obtenida en el paso (v) a una temperatura en el rango de $\geq 10^{\circ}\text{C}$ a la temperatura de reflujo del solvente no polar; y

vii) aislar los cristales del enantiómero ópticamente activo de fórmula (II-R) o fórmula (II-S) obtenidos en el paso (vi).

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende además agregar cristales semilla del enantiómero deseado de fórmula (I-R) o fórmula (I-S) en el paso (vi).

5. El proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, donde en la mezcla en el paso (i)(a) el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada es el compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S) y el segundo enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma no acilada es el compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R); o (b) el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada es el compuesto ópticamente activo el compuesto de fórmula (II-R) y el segundo enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma no acilada es el compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S).

6. El proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, donde el agente acilante se selecciona del grupo que consiste en un éster vinílico o propenílico de un ácido carboxílico alifático saturado; éster alquílico alifático de un ácido carboxílico cicloalifático saturado; y anhídrido de ácido carboxílico alifático saturado.

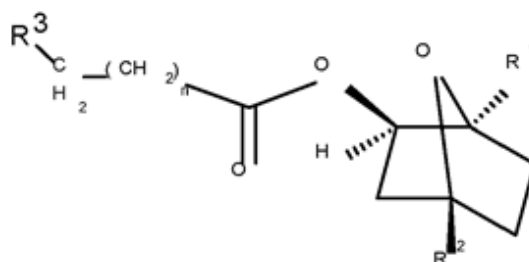
7. El proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 ó 6, donde la hidrolasa se selecciona del grupo que consiste en lipasas de bacterias del género Burkholderia, lipasas de bacterias del género Pseudomonas, lipasas de cepas fúngicas de Thermomyces y levaduras del género Candida.

8. El proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, donde en el paso (i) el compuesto de fórmula (II) y el agente acilante se hacen reaccionar durante un período de ≥ 30 minutos a ≤ 100 horas a una temperatura en el rango de ≥ 0 a $\leq 70^{\circ}\text{C}$.

9. El proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8, donde se elimina un exceso de agente acilante antes del paso (ii).

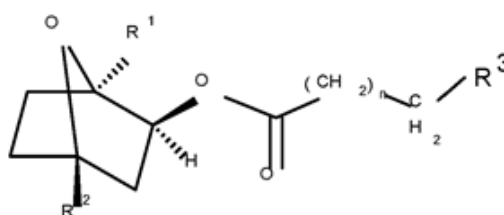
10. El proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9, donde en el paso (ii) el segundo enantiómero del compuesto de fórmula (II) en forma no acilada se aísla de la mezcla que contiene el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada y el segundo enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma no acilada sometiendo la mezcla a una presión en el rango de ≥ 10 a ≤ 500 Pa y a una temperatura en el rango de ≥ 20 a $\leq 240^{\circ}\text{C}$.

11. Un compuesto ópticamente activo de fórmula (IIa-R),



fórmula (IIa-R)

o un compuesto ópticamente activo de fórmula (IIa-S),



fórmula (IIa-S)

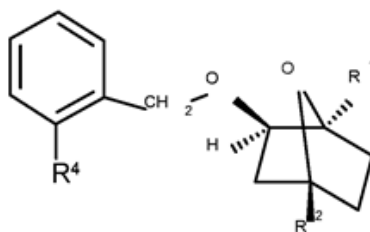
donde,

R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;
R² se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;
R³ se selecciona de hidrógeno y -COOR'; donde R' es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido; y n es de 1 a 16.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, donde R¹ es metilo; R² es isopropilo; R³ es hidrógeno o -COOH; y n es 10 o 1.

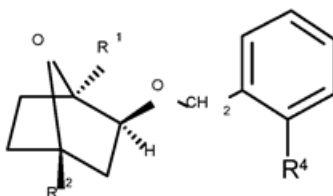
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, donde el compuesto ópticamente activo de fórmula (IIa-R) es [(1R,2S,4S)-4-isopropil-1-metil-7-oxabicyclo[2,2,1]heptan-2-il] dodecanoato o ácido 4-[(1R,2S,4S)-4-isopropil-1-metil-7-oxabicyclo[2,2,1]heptan-2-yl]oxy]-4-oxo-butanoico y el compuesto ópticamente activo de fórmula (IIa-S) es [(1S,2R,4R)-4-isopropil-1-metil-7-oxabicyclo[2,2,1]heptan-2-il] dodecanoato o ácido 4-[(1S,2R,4R)-4-isopropil-1-metil-7-oxabicyclo[2,2,1]heptan-2-yl]oxy]-4-oxo-butanoico.

14. Un proceso para preparar un compuesto ópticamente activo de fórmula (I-R),



fórmula (I-R)

o compuestos ópticamente activos de fórmula (I-S),



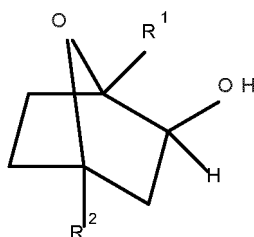
fórmula (I-S)

donde

R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;
R² se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido; y
R⁴ es alquilo sustituido o no sustituido;

que comprende los pasos de:

(i) hacer reaccionar una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (II)

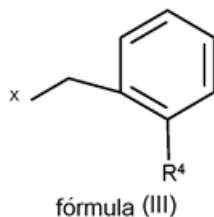


(II),

donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente, con un agente acilante en presencia de una hidrolasa para obtener una mezcla que contiene el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada y el segundo enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma no acilada; y

5 (ii) aislar el segundo enantiómero del compuesto de fórmula (II) en forma no acilada de la mezcla del paso (i) para obtener un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R) o un compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S) y una mezcla que contiene el primer enantiómero de los compuestos de fórmula (II) en forma acilada.

10 (iii) hacer reaccionar el compuesto ópticamente activo de fórmula (II-R) o el compuesto ópticamente activo de fórmula (II-S) obtenido en el paso (ii) en presencia de un disolvente no polar y en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



donde X es un grupo saliente y R^4 es alquilo sustituido o no sustituido.

15

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, donde el compuesto ópticamente activo de fórmula (I-R) y (I-S) se selecciona del grupo que consiste en (1R,2S,4S)-4-isopropil-1-metil-2-(o-tolilmetoxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano y (1S,2R,4R)-4-isopropil-1-metil-2-(o-tolilmetoxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.