(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 974 301**

(51) Int. Cl.:

***C07C 45/51*** (2006.01)
***C07C 45/62*** (2006.01)
***C07C 47/30*** (2006.01)
***C07C 47/40*** (2006.01)
***C07C 41/30*** (2006.01)
***C07C 43/162*** (2006.01)
***C07C 29/14*** (2006.01)
***C07C 31/135*** (2006.01)
***C07C 67/08*** (2006.01)
***C07C 69/14*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2022 E 22183978 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2023 EP 4119537**

(54) Título: **Compuestos éter vinílico, compuesto aldehído, proceso para preparar el compuesto aldehído y un compuesto carboxilato a partir de los mismos**

(30) Prioridad:

**13.07.2021 JP 2021115859**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**26.06.2024**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**WATANABE, TAKERU y**
**KINSHO, TAKESHI**

(74) Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

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

Compuestos éter vinílico, compuesto aldehído, proceso para preparar el compuesto aldehído y un compuesto carboxilato a partir de los mismos

### Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto éter vinílico. La presente invención se refiere también a procesos para preparar un compuesto aldehído, es decir, 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído y 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído, y un compuesto carboxilato, es decir, un compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo a partir de los compuesto de éter vinílico.

### Antecedentes técnicos

Las feromonas sexuales de insectos son sustancias biológicamente activas que habitualmente son llevadas por las hembras para atraer a los machos, y muestran una alta actividad atrayente en una pequeña cantidad. Las feromonas sexuales se utilizan mucho como un medio para pronosticar brotes de plagas y/o confirmar su expansión geográfica (invasión en un área específica), y también como un medio para controlar plagas. Los métodos muy usados para controlar plagas incluyen un método de atrapamiento en masa, un método de atraer y matar, un método de atraer e infectar, y un método de perturbación del apareamiento. Una feromona sexual natural se puede extraer solo en una cantidad vestigial de un insecto. Por tanto, es difícil usar una feromona sexual natural para el método de perturbación del apareamiento. Antes del uso práctico de una feromona sexual, se requiere producir artificialmente una cantidad suficiente de una feromona sexual para investigación básica y también para aplicaciones.

*Pseudococcus viburni* (nombre genérico: cochinilla harinosa oscura, de aquí en adelante abreviada “OMB”), que se ha propagado principalmente en el continente americano, daña varios cultivos incluyendo uvas y, por tanto, es un insecto económicamente grave. Recientemente, OMB se ha propagado crecientemente, y seguir su propagación geográfica es importante. Se describe que la feromona sexual de OMB es acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo que es uno de los compuestos carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (bibliografía no de patente 1 enumerada posteriormente). También se describe que en una prueba de atracción para machos con una mezcla racémica sintética de acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, el producto sintético muestra una actividad atrayente comprable a la de la feromona natural (bibliografía no de patente 1).

La feromona sexual de OMB se sintetiza, por ejemplo, sometiendo un material de partida, metacrilato de isobutilo a una reacción de ciclación de Nazarov (bibliografía no de patente 1 enumerada posteriormente). Se describen mejoras sobre el método descrito en la bibliografía no de patente 1 (bibliografía no de patente 2 y 3 enumeradas posteriormente). Específicamente, la metilenación de una cetona con dibromometano, cinc y cloruro de titanio (IV) se lleva a cabo para mejorar un rendimiento. También se describe otro proceso para sintetizar la sustancia ópticamente activa, en el que se usa (-)-pantolactona como un material de partida, y se lleva a cabo una reacción de adición/ciclación de conjugado en tándem como una etapa clave (bibliografía no de patente 4 enumerada posteriormente). Además, un proceso destinado a producir industrialmente la feromona sexual se divulga por Wakamori et al., en el que se utiliza una reacción de reorganización de Favorskii de α-halotetrametilciclohexanona (bibliografía de patente 1 enumerada posteriormente).

### Lista de la bibliografía

[Bibliografía de patente]

[Bibliografía de patente 1] Solicitud de Patente Japonesa accesible al público No. 2017-210469

[Bibliografía no de patente]

[Bibliografía no de patente 1] J. Millar et al., J. Chem. Ecol., 31, 2999 (2005)
[Bibliografía no de patente 2] J. Millar et al., Tetrahedron Lett., 48, 6377 (2007)
[Bibliografía no de patente 3] J. Millar et al., Tetrahedron Lett., 52, 4224 (2011)
[Bibliografía no de patente 4] D. Reddy et al., Tetrahedron Lett., 51, 5291 (2010)
[Bibliografía no de patente 5] Bull. Soc. Chem. Fr., 2981 (1970)
[Bibliografía no de patente 6] J. Am. Chem. Soc., 113, 8062 (1991)

Problemas que se van a resolver mediante la invención

El proceso de preparación descrito en la bibliografía no de patente 1 comprende menos etapas, pero usa cromatografía de gas preparativa para purificar el compuesto diana acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo y, por tanto, la preparación de una gran cantidad de acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo en este proceso de preparación es difícil. Los procesos de preparación descritos en la bibliografía no de patente 2 y 3 requieren dibromometano

mutagénico y una reacción de oxidación con cromo hexavalente muy tóxico, así como cromatografía en columna de gel de sílice, que es costosa y difícil de aumentar a escala, para la purificación de intermedios. Esto hace los procesos de preparación difíciles de llevar a cabo a una escala industrial. El proceso de preparación descrito en la bibliografía no de patente 4 requiere tantas etapas como 17 para sintetizar el compuesto diana acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo a partir de (-)-pantolactona, comprende una reacción de adición de conjugado a una temperatura ultrabaja de -78ºC, y usa un reactivo de yodo de alta valencia explosivo en una reacción de oxidación. Esto hace el proceso de preparación difícil de llevar a cabo a una escala industrial.

Por otra parte, aunque el proceso descrito en la bibliografía de patente 1 es más industrialmente práctico, hay demanda para un proceso de preparación más regioselectivo que la reacción de reorganización de Favorskii.

Por tanto, es difícil preparar industrialmente una cantidad suficiente de acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo en los procesos de preparación conocidos, debido al uso de los reactivos dañinos, el número de etapas, los medios para la separación o purificación de intermedios y/o el compuesto diana, y otras razones. Los procesos de preparación conocidos también tienen espacio para mejora en la selectividad de reacción.

**Compendio de la invención**

La presente invención se ha hecho en estas circunstancias y se dirige a proporcionar un proceso para preparar un compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo sin ningún reactivo dañino en menos etapas y con medios industrialmente factibles para la purificación.

La presente invención también se dirige a proporcionar un proceso para preparar una mezcla racémica de acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, que tiene la misma estructura bidimensional que la feromona sexual de OMB, en una cantidad suficiente para estudios biológicos, estudios agrícolas y/o usos prácticos, en consideración a la actividad atrayente de la mezcla racémica. Más preferiblemente, la presente invención se dirige a proporcionar un proceso para preparar estereoselectivamente acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo que tiene la configuración relativa igual que la de la feromona sexual natural de OMB, entre cuatro diastereómeros de acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, en una razón diastereomérica, dr, del 50% o más. La razón diastereomérica, dr, se refiere al número de moles de un diastereómero de interés dividido por el número total de moles de todos los diastereómeros presentes y multiplicado por 100, expresado en %.

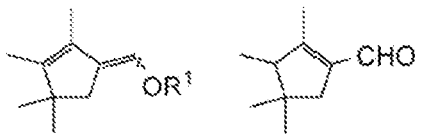
Como resultado de las investigaciones intensas, los presentes inventores han encontrado que un cierto compuesto de éter vinílico y un compuesto aldehído, es decir, 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído son intermedios útiles para la preparación de un compuesto carboxilato, es decir, un compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo.

Como resultado de las investigaciones intensas, los presentes inventores también han encontrado que el compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo se puede preparar industrialmente a través de dos intermedios en menos etapas sin ningún reactivo dañino.

Como resultado de las investigaciones intensas, los presentes inventores además han encontrado que la mezcla racémica de acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo se puede preparar y entre los cuatro diastereómeros del acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, el acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo que tiene la configuración relativa igual que la de la feromona sexual natural de OMB se puede preparar en una razón diastereomérica, dr, del 50% o más.

Un aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído de la siguiente fórmula (2), el proceso comprende:

someter un compuesto éter vinílico de la siguiente fórmula general (1) a una reacción de hidrólisis para formar 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2):



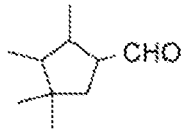

(1) (2)

en donde en la fórmula general (1), $R^1$ representa un grupo hidrocarburo monovalente que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, y la línea ondulada representa la forma E, la forma Z, o una mezcla de las mismas.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído de la siguiente fórmula (3), el proceso comprende:

el proceso anteriormente mencionado para preparar 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2), y

someter el 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2) así obtenido a una reacción de hidrogenación para formar 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3):

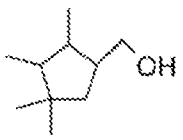



(3)

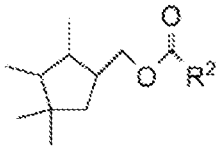
Otro aspecto de la presente invención también proporciona un proceso para preparar un compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo de la siguiente fórmula general (5), el proceso comprende:

el proceso anteriormente mencionado para preparar 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3),

someter el 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3) así obtenido a una reacción de reducción con un agente reductor para formar (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol de la siguiente fórmula (4), y someter el (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4) así obtenido a una reacción de esterificación para formar el compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5):



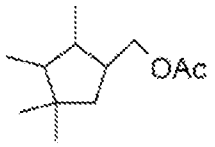

(4)



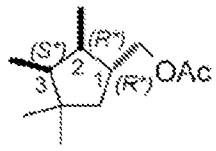

(5)

en donde en la fórmula general (5), $R^2$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo monovalente que tiene de 1 a 15 átomos de carbono.

Otro aspecto de la presente invención también proporciona el proceso descrito inmediatamente antes para preparar el compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5), en donde el compuesto carboxilato (5) es acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo de la siguiente fórmula (5A) y comprende acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo de la siguiente fórmula (5A') en una razón diastereomérica, dr, del 50% o más entre los cuatro diastereómeros de acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo:



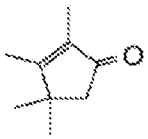

(5A)




(5A')

en donde en las fórmulas (5A) y (5A'), Ac representa un grupo acetilo, y (R*), (S*), el enlace en negrita, y el enlace de trazos representa una configuración relativa (de aquí en adelante el mismo).

Otro aspecto de la presente invención además proporciona el proceso anteriormente mencionado para preparar 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2), 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3), o el compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5), el proceso además comprende someter 2,3,4,4-tetrametil-2-ciclopentenona de la siguiente fórmula (6) a una reacción de Wittig con un compuesto iluro de fósforo de la siguiente fórmula general (7) para formar el compuesto éter vinílico (1):



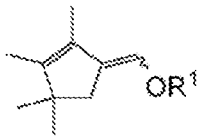
(6)



(7)

en donde en la fórmula general (7), $R^1$ representa un grupo hidrocarburo monovalente que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, y Ph representa un grupo fenilo.

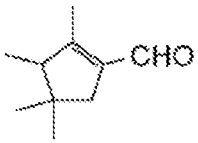
Otro aspecto de la presente invención también proporciona un compuesto éter vinílio de la siguiente fórmula general (1):



(1)

en donde $R^1$ representa un grupo hidrocarburo monovalente que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, y la línea ondulada representa la forma E, la forma Z, o una mezcla de las mismas.

Otro aspecto de la presente invención además proporciona 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído de la siguiente fórmula (2):



(2)

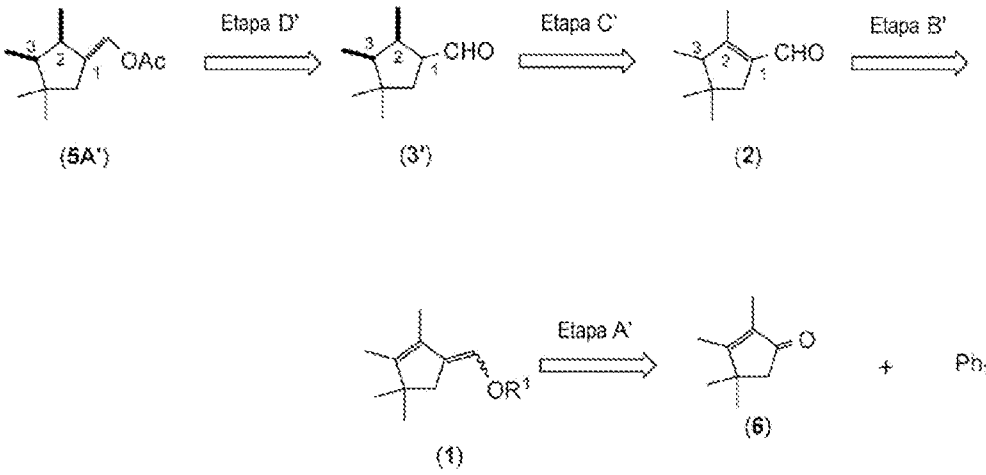
La presente invención hace posible preparar de forma segura, eficaz, selectiva e industrial un compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, en particular acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo que es prometedor como una feromona sexual de una plaga agrícola seria, OMB, en aplicaciones tal como pronosticar brotes de la plaga y controlar la plaga. La presente invención también hace posible preparar el compuesto éter vinílico (1) y 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2) que son intermedios útiles para la preparación del compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo.

**Descripción detallada de las formas de realización preferidas**

Las formas de realización de la presente invención se explicarán a continuación en detalle. Se debe entender que la presente invención no está limitada a o por las siguientes formas de realización. Los intermedios, los reactivos, y los compuestos diana representados por las fórmulas químicas pueden comprender estereoisómeros tal como enantiómeros y diastereoisómeros. A menos que se indique otra cosa, las fórmulas químicas se interpretarán para que representen todos estos isómeros. El isómero puede estar o bien solo o en combinación de los mismos.

Los presentes inventores han contemplado, como se describe posteriormente, un plan para la síntesis del compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5), que es un compuesto diana de la presente invención.

El análisis retrosintético está representado, por ejemplo, mediante la siguiente fórmula de reacción para acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A'), que es una mezcla racémica de la feromona sexual de OMB, entre los compuestos carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5).




en donde $R^1$ representa un grupo hidrocarburo monovalente que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, la línea ondulada representa la forma E, la forma Z, o una mezcla de las mismas, y el enlace en negrita y el enlace a trazos representan una configuración relativa.

En las fórmulas de reacción del análisis retrosintético mostrado anteriormente, las flechas abiertas representan transformaciones en el análisis retrosintético.

Etapa D'

Se piensa que es posible que el acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A') se sintetice a partir de (1RS,2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído de la fórmula (3') entre 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3). Específicamente, la síntesis se puede lograr llevando a cabo dos o tres etapas de 1) si es necesario, estereoisomerización (epimerización) en la posición 1 de (1RS,2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3'); 2) reducción del aldehído a un alcohol; y 3) esterificación del alcohol.

Etapa C'

Se piensa que es posible que el (1RS,2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3') se sintetice sometiendo el 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído de la fórmula (2) a una reacción de reducción, preferiblemente una reacción de hidrogenación del doble enlace. Se espera que se añada un átomo de hidrógeno en la posición 2 del lado menos estéricamente impedido de 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2), es decir, el lado opuesto del grupo metilo en la posición 3 para generar preferentemente una forma cis que tiene la configuración deseada de los dos grupos metilo en las posiciones 2 y 3. Cuando (1RS,2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3') que tiene la configuración 2,3-cis se obtiene una vez, es improbable que se produzca la estereoisomerización en posteriores conversiones, de modo que la configuración 2,3-cis deseada se mantiene en el compuesto diana. Por tanto, es extremadamente importante seleccionar 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2) como un sustrato y llevar a cabo una reacción de hidrogenación del doble enlace que se espera que experimente hidrogenación estereoselectiva. Las reacciones de hidrogenación se pueden llevar a cabo en general usando hidrógeno molecular muy barato y una pequeña cantidad de un catalizador de hidrogenación reutilizable, que es ventajoso en vista de la economía industrial.

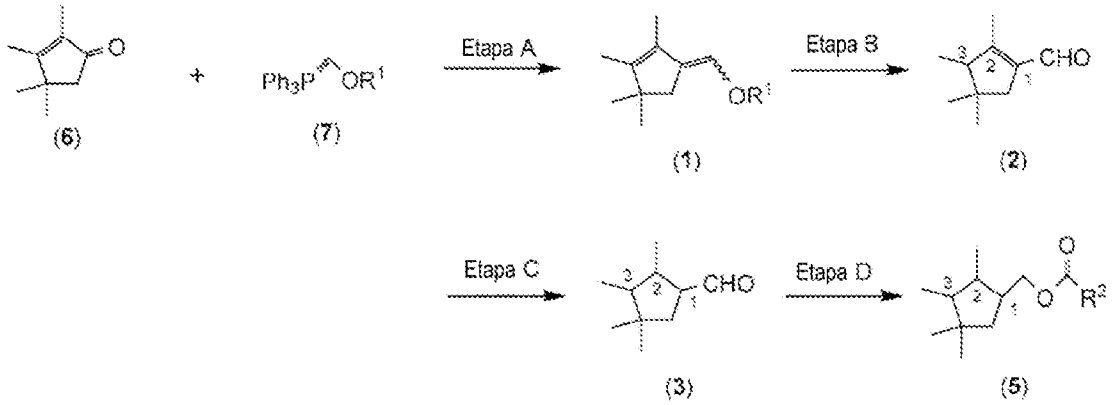
Etapa B'

Se piensa que es posible que el 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2) se sintetice sometiendo un compuesto éter vinílico de la fórmula general (1) a una reacción de hidrólisis. Se piensa que cuando la reacción de hidrólisis del compuesto éter vinílico (1) forma un aldehído, el doble enlace endocíclico cambia de una posición entre la posición 2 y la posición 3 del material de partida a una posición termodinámicamente más estable entre la posición 1 y la posición 2 debido a la conjugación con el grupo carbonilo del aldehído. Por tanto, la isomerización se produce fácilmente.

Etapa A'

Se piensa que es posible que el compuesto éter vinílico (1) se sintetice sometiendo la 2,3,4,4-tetrametil-2-ciclopentenona de la fórmula (6), que es una cetona conocida, a una reacción de Wittig con un compuesto iluro de fósforo de la fórmula (7).

En consideración al análisis retrosintético mencionado anteriormente, una forma de realización de la presente invención se puede representar mediante el siguiente esquema de reacción química.




(Etapa A) La 2,3,4,4-tetrametil-2-ciclopentenona (6) se somete a una reacción de Wittig con un compuesto iluro de fósforo (7) para formar un compuesto éter vinílico (1), como se muestra en la fórmula de reacción química anterior.

(Etapa B) A continuación, el compuesto éter vinílico (1) obtenido según la etapa A se somete a una reacción de hidrólisis para formar 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2).

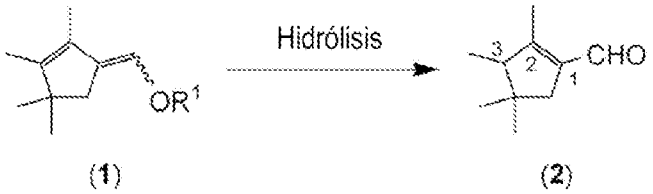
(Etapa C) El 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2) obtenido según la etapa B se somete a una reacción de hidrogenación para formar 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3).

(Etapa D) El 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3) se somete a 1) si es necesario, estereoisomerización (epimerización) en la posición 1 de 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3), 2) reducción del aldehído a un alcohol, y 3) esterificación del alcohol para formar un compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5) que es el compuesto diana.

Como una forma de realización ejemplar de la presente invención, las etapas A a D basadas en el análisis retrosintético se explicarán en detalle a continuación en el orden de etapa B, etapa A, etapa C y etapa D.

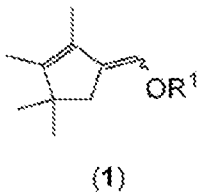
[1] Etapa B

La etapa B para preparar 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído de la siguiente fórmula general (2) se explicará a continuación. El 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2) se prepara sometiendo un compuesto éter vinílico de la siguiente fórmula general (1) a hidrólisis, como se muestra en la siguiente formula de reacción química:




En la fórmula general, $R^1$ es como se ha definido anteriormente, y la línea ondulada representa la forma E, la forma Z, o una mezcla de las mismas.

Primero, se explicará el compuesto éter vinílico de la siguiente fórmula general (1), que es el material de partida de la etapa B.



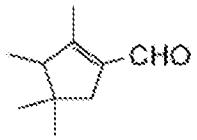
En la fórmula general (1), $R^1$ representa un grupo hidrocarburo monovalente que tiene de 1 a 15, preferiblemente de 1 a 7, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, y la línea ondulada representa la forma E, la forma Z, o una mezcla de las mismas.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo monovalente incluyen grupos hidrocarburo saturados lineales tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, y un grupo pentadecilo; grupos hidrocarburo saturados ramificados tal como un grupo isopropilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, y un grupo isobutilo; grupos hidrocarburo saturados cíclicos tal como un grupo ciclohexilo; grupos hidrocarburo insaturados tal como un grupo alilo; grupos arilo tal como un grupo fenilo; y grupos aralquilo tal como un grupo bencilo y un grupo fenetilo. Un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo fenilo, y un grupo bencilo son particularmente preferidos en vista de la economía. Una parte de los átomos de hidrógeno en el grupo hidrocarburo puede estar sustituida y preferiblemente se sustituye con un grupo halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquiltio, y un grupo trialquilsililo. Los grupos hidrocarburo sustituidos son más específicamente un grupo 2-(trimetilsilil)etilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 2-(metiltio)etilo, un grupo clorofenilo, o un grupo metoxifenilo.

Los ejemplos específicos del compuesto éter vinílico (1) incluyen 4-(metoximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno, 4-(etoximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno, 4-(propoximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno, 4-(butoximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno, 4-(pentadeciloximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno, 4-(isopropoximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno, 4-(ciclohexiloximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno, 4-(aliloximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno, 4-(fenoximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno, 4-(benciloximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno, 4-[2-(trimetilsilil)etoximetileno]-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno, 4-[2-(metoxietoxi)metileno]-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno, 4-[2-(metiltio)etoximetileno]-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno, 4-[4-(clorofenoxi)metileno]-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno, y 4-[4-(metoxifenoxi)metileno]-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno. 4-(Metoximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno, 4-(etoximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno, 4-(fenoximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno, y 4-(benciloximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno son preferidos en vista de la disponibilidad de materias primas y/o los costes de producción.

Un proceso para preparar el compuesto éter vinílico (1) se explicará en la etapa A descrita posteriormente.

A continuación, el 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2), que es el compuesto diana de la etapa B, está representado por la siguiente fórmula (2):




(2)

La reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo añadiendo agua y un ácido y/o un solvente, si es necesario, al compuesto éter vinílico (1). La reacción de hidrogenación se puede llevar a cabo enfriando o calentando.

Una cantidad del agua usada en la reacción de hidrólisis se puede ajustar arbitrariamente siempre que se alcance una velocidad de reacción prácticamente suficiente. La cantidad es preferiblemente desde 0,1 a 100.000 moles, más preferiblemente de 0,5 a 10.000 moles, incluso más preferiblemente desde 1 a 1.000 moles, por mol del compuesto éter vinílico (1).

El ácido usado en la reacción de hidrólisis preferiblemente está comercialmente disponible en grandes cantidades. Los ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico, o sales de los mismos; ácidos orgánicos tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, y ácido naftalenosulfónico, o sales de los mismos; ácidos de Lewis tal como tetrafluoroborato de litio, trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro de cinc, bromuro de cinc, yoduro de cinc, tetracloruro de estaño, tetrabromuro de estaño, dicloruro de estaño, tetracloruro de titanio, tetrabromuro de titanio, y yoduro de trimetilsililo; óxidos tales como alúmina, gel de sílice, y titania; varias resinas de intercambio catiónico; y minerales tal como montmorillonita. Ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, y ácido p-toluenosulfónico son preferidos en vista de la economía y/o reactividad.

El ácido se puede usar solo o en combinación de los mismos, si es necesario. El ácido puede ser uno comercialmente disponible.

Una cantidad del ácido se puede ajustar arbitrariamente siempre que se alcance una velocidad de reacción prácticamente suficiente. La cantidad es preferiblemente tan pequeña como sea posible en vista de la economía y es preferiblemente desde 0,00001 a 10.000 moles, más preferiblemente de 0,0001 a 1.000 moles, incluso más preferiblemente desde 0,001 a 100 moles, por mol de compuesto éter vinílico (1).

Se puede incorporar un solvente diferente de agua en la reacción de hidrólisis.

Los ejemplos del solvente incluyen éteres tal como éter dietílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano; hidrocarburos tal como hexano, heptano, benceno, tolueno, xileno, y cumeno; solventes clorados tal como cloruro de metileno, cloroformo, y tricloroetileno; cetonas tal como acetona, y metil etil cetona; solventes polares apróticos tal como N,N-dimetilformamida (DMF), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), dimetilsulfóxido (DMSO), y triamida hexametilfosfórica (HMPA); nitrilos tal como acetonitrilo y propionitrilo; ésteres tal como acetato de etilo y acetato de n-butilo; y alcoholes tal como metanol, etanol, y alcohol t-butílico. El solvente es preferiblemente un éter tal como éter dietílico o tetrahidrofurano o un solvente mezcla que contiene un éter.

El solvente se puede usar solo o en combinación de los mismos, si es necesario. El solvente puede ser uno comercialmente disponible.

Una cantidad del solvente es preferiblemente desde 10 g a 10.000 g, por mol del compuesto éter vinílico (1).

Una temperatura de reacción en la reacción de hidrólisis depende de las condiciones de reacción y es preferiblemente desde -78 a 160ºC, más preferiblemente de -50 a 140ºC, incluso más preferiblemente de -30 a 120ºC.

Un tiempo de reacción de la reacción de hidrólisis se puede ajustar arbitrariamente. En vista del rendimiento, es deseable seguir el progreso de la reacción con cromatografía de gases (GC) y/o cromatografía en capa fina (TLC) de gel de sílice hasta completar la reacción. El tiempo de reacción es típica y preferiblemente de 0,5 a 100 horas.

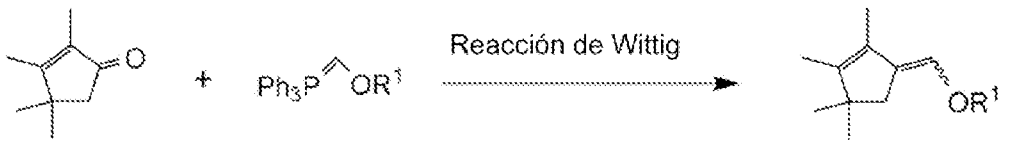
Se piensa que cuando la reacción de hidrólisis del compuesto éter vinílico (1) forma un aldehído, el doble enlace originalmente en la posición 2 cambia a la posición termodinámicamente más estable 1 debido a la conjugación con el grupo carbonilo del aldehído y produce fácilmente isomerización de modo que se forme principalmente 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2).

En la reacción de hidrólisis, un alcohol $R^1OH$, que es un producto secundario de reacción, puede reaccionar con el compuesto éter vinílico (1), que es el material de partida, o el 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2), que es el producto deseado, para formar un compuesto acetal indeseado como un subproducto. Para prevenir la subproducción del compuesto acetal indeseado, la reacción de hidrólisis se puede hacer mientras se elimina el alcohol resultante $R^1OH$ fuera del sistema de reacción por destilación u otros métodos.

Cuando el 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2) obtenido en la reacción de hidrólisis tiene una pureza suficiente para una etapa posterior, un producto crudo o un filtrado de la mezcla de reacción se puede usar como tal en la etapa posterior. Alternativamente, cuando se desea separar y eliminar impurezas tal como regioisómeros en el doble enlace posiblemente entremezclados, se pueden eliminar en cualquier método de purificación usado en síntesis orgánicas habituales, tal como destilación y/o varias cromatografías. La purificación preferiblemente es destilación, por ejemplo, destilación a presión reducida, en vista de la economía industrial.

[2] Etapa A

La etapa A para preparar un compuesto éter vinílico de la siguiente fórmula general (1) se explicará a continuación. El compuesto éter vinílico (1) se prepara sometiendo 2,3,4,4-tetrametil-2-ciclopentenona de la siguiente fórmula (6) a una reacción de Wittig con un compuesto iluro de fósforo (7) de la siguiente fórmula (7), como se muestra en la siguiente fórmula de reacción química:

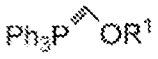



(6) (7) (1)

en donde $R^1$ representa un grupo hidrocarburo monovalente que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, Ph representa un grupo fenilo, y la línea ondulada representa la forma E, la forma Z, o una mezcla de las mismas.

La 2,3,4,4-tetrametil-2-ciclopentenona (6), que es el material de partida de la etapa A, es un compuesto conocido y se puede preparar fácilmente en una etapa, por ejemplo, según un método descrito en Bull. Soc. Chim. Fr., 2981 (1970) o J. Am. Chem. Soc., 113, 8062 (1991).

A continuación, el compuesto iluro de fósforo (7) se explicará después.

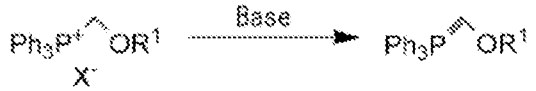


(7)

$R^1$ en la fórmula general (7) es como se ha definido para la fórmula general (1).

Los ejemplos específicos del compuesto iluro de fósforo (7) incluyen (metoximetileno)trifenilfosforano, (etoximetileno)trifenilfosforano, (propoximetileno)trifenilfosforano, (butoximetileno)trifenilfosforano, (deciloximetileno)trifenilfosforano, (pentadeciloximetileno)trifenilfosforano, (isopropoximetileno)trifenilfosforano, (ciclohexiloximetileno)trifenilfosforano, (aliloximetileno)trifenilfosforano, (fenoximetileno)trifenilfosforano, (benciloximetileno)trifenilfosforano, trifenil[2-(trimetilsilil)etoximetileno]fosforano, [(2-metoxietoxi)metileno]trifenilfosforano, [2-(mettiltio)etoximetileno]trifenilfosforano, [(4-clorofenoxi)metileno]trifenilfosforano, y [(4-metoxifenoxi)metileno]trifenilfosforano. (Metoximetileno)trifenilfosforano, (etoximetileno)trifenilfosforano, (fenoximetileno)trifenilfosforano, y (benciloximetileno)trifenilfosforano son preferidos en vista de la disponibilidad de materias primas y/o el coste de producción.

Un proceso para preparar el compuesto iluro de fósforo (7) no está particularmente limitado, y el compuesto iluro de fósforo (7) se prepara, por ejemplo, sometiendo un compuesto haluro de trifenilfosfonio (101) a una reacción de deshidrohalogenación en presencia de una base, como se muestra en la siguiente fórmula de reacción química.

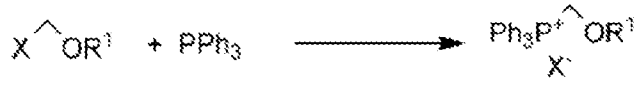



(101) (7)

$R^1$ en la fórmula general es como se ha definido para la fórmula general (1). X representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo. Ph representa un grupo fenilo.

$R^1$ en la fórmula general (101) es como se ha definido para la fórmula general (1). X representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo. Los ejemplos específicos del compuesto haluro de trifenilfosfonio (101) incluyen cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio, bromuro de (metoximetil)trifenilfosfonio, yoduro de (metoximetil)trifenilfosfonio, cloruro de (etoximetil)trifenilfosfonio, cloruro de (butoximetil)trifenilfosfonio, cloruro de (pentadeciloximetil)trifenilfosfonio, cloruro de (isdopropoximetil)trifenilfosfonio, cloruro de (ciclohexiloximetil)trifenilfosfonio, cloruro de (aliloximetil)trifenilfosfonio, cloruro de (fenoximetil)trifenilfosfonio, cloruro de (benciloximetil)trifenilfosfonio, cloruro de trifenil[2-(trimetilsilil)etoximetileno]fosfonio, cloruro de [(2-metoxietoxi)metil]trifenilfosfonio, cloruro de [2-(metiltio)etoximetil]trifenilfosfonio, cloruro de [(4-clorofenoxi)metil]trifenilfosfonio, y cloruro de [(4-metoxifenoxi)metil]trifenilfosfonio.

El compuesto haluro de trifenilfosfonio (101) puede ser uno comercialmente disponible o se puede preparar mediante una reacción entre un haluro de la siguiente fórmula general (102) y trifenilfosfina, es decir, $PPh_3$, para formar la sal de fosfonio cuaternario.



(102) (101)

En las fórmulas generales, $R^1$, X, y Ph son como se han definido anteriormente.

Los ejemplos específicos del haluro (102) incluyen clorometil metil éter, bromometil metil éter, yodometil metil éter, clorometil etil éter, butil clorometil éter, clorometil pentadecil éter, clorometil isopropil éter, ciclohexil clorometil éter, alil clorometil éter, clorometil fenil éter, bencil clorometil éter, cloruro de 2-metoxietoximetilo, clorometil 2-(trimetilsilil)etil éter, clorometil 2-(metiltio)etoximetil éter, clorometil 4-clorofenil éter, y clorometil 4-metoxifenil éter.

En la preparación del compuesto haluro de trifenilfosfonio (101), se puede incorporar un haluro de metal y/o una sal de onio cuaternaria para acelerar la reacción.

El ejemplo del haluro de metal incluye yoduro de litio, yoduro de sodio, yoduro de potasio, bromuro de litio, bromuro de sodio, y bromuro de potasio.

El ejemplo de sal de onio cuaternaria incluye bromuro de tetraetilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilfosfonio, yoduro de tetraetilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, y yoduro de tetrabutilfosfonio.

En la preparación del compuesto haluro de trifenilfosfonio (101), la reacción se puede llevar a cabo en una condición básica añadiendo bicarbonatos tal como bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio, y bicarbonato de potasio; carbonatos tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, y carbonato de potasio; sales hidróxido tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, e hidróxido de potasio; o bases orgánicas tal como trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, quinolina, pirrolidina, piperidina, colidina, lutidina, y morfolina.

El compuesto haluro de trifenilfosfonio (101) preferiblemente se prepara en un solvente.

El ejemplo del solvente incluye éteres tal como éter dietílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano; hidrocarburos tal como hexano, heptano, benceno, tolueno, xileno, y cumeno; solventes clorados tal como cloruro de metileno, cloroformo, y tricloroetileno; solventes polares apróticos tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilsulfóxido, y triamida hexametilfosfórica; nitrilos tal como acetonitrilo y propionitrilo; ésteres tal como acetato de etilo y acetato de n-butilo; y alcoholes tal como metanol, etanol, y alcohol t-butílico. El solvente se puede usar solo o en combinación de los mismos.

Una cantidad del solvente es preferiblemente desde 10 g a 10.000 g, por mol del haluro (102).

Una temperatura de reacción en la preparación del compuesto haluro de trifenilfosfonio (101) se puede seleccionar apropiadamente, dependiendo de los materiales de partida. Típicamente, la temperatura de reacción es desde -10ºC a 180ºC, preferiblemente desde 0ºC a 160ºC, más preferiblemente desde 10ºC a 140ºC.

Un tiempo de reacción de la preparación del compuesto haluro de trifenilfosfonio (101) se puede ajustar arbitrariamente. En vista del rendimiento, es deseable seguir el progreso de la reacción con cromatografía de gases (GC) y/o cromatografía en capa fina (TLC) de gel de sílice hasta completar la reacción. El tiempo de reacción es típica y preferiblemente de 0,5 a 60 horas.

Los ejemplos de la base usada en la preparación del compuesto iluro de fósforo (7) incluyen alcóxidos de metal tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, t-amilóxido de sodio, metóxido de litio, etóxido de litio, t-butóxido de litio, t-amilóxido de litio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio, y t-amilóxido de potasio; reactivos organometálicos tal como metillitio, etillitio, n-butillitio, cloruro de metilmagnesio, acetiluro de sodio, y dimsil sódico; amidas de metal tal como amida de sodio, amida de litio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, y diclohexilamida de litio; e hidruros de metal tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, e hidruro de calcio.

La base se puede usar sola o en combinación de las mismas, si es necesario, y se elige, dependiendo del compuesto haluro de trifenilfosfonio (101) que es un sustrato y/o la reactividad y/o el rendimiento de la reacción. La base puede ser una comercialmente disponible.

Una cantidad de la base usada en la preparación del compuesto iluro de fósforo (7) es preferiblemente desde 0,7 moles hasta 5 moles, por mol del compuesto haluro de trifenilfosfonio (101).

El solvente usado en la preparación del compuesto iluro de fósforo (7) puede ser el mismo que el usado en la preparación del compuesto haluro de trifenilfosfonio (101).

Una temperatura de reacción en la preparación del compuesto iluro de fósforo (7) es preferiblemente desde -78ºC hasta 50ºC, más preferiblemente desde -78ºC hasta 35ºC.

Un tiempo de reacción de la preparación del compuesto iluro de fósforo (7) es preferiblemente desde 5 minutos hasta 18 horas, más preferiblemente desde 5 minutos hasta 10 horas, en vista de la estabilidad de los reactivos.

A continuación, el compuesto éter vinílico (1), que es el compuesto diana de la etapa A, es como se ha explicado en [1] anteriormente.

La reacción de Wittig se puede llevar a cabo añadiendo 2,3,4,4-tetrametil-2-ciclopentenona (6) a un solvente. La reacción de Wittig se puede llevar a cabo enfriando o calentando.

Una cantidad de la 2,3,4,4-tetrametil-2-ciclopentenona (6) usada en la reacción de Wittig es desde 0,1 moles a 5 moles, preferiblemente desde 0,2 moles a 3 moles, por mol teórico del compuesto iluro de fósforo (7).

El solvente usado en la reacción de Wittig puede ser el mismo que el usado en la preparación del compuesto haluro de trifenilfosfonio (101).

Una cantidad del solvente usado en la reacción de Wittig es preferiblemente desde 10 g hasta 10.000 g, por mol teórico del compuesto iluro de fósforo (7).

Una temperatura de reacción de la reacción de Wittig es preferiblemente desde -78ºC hasta 50ºC, más preferiblemente desde -78ºC hasta 35ºC.

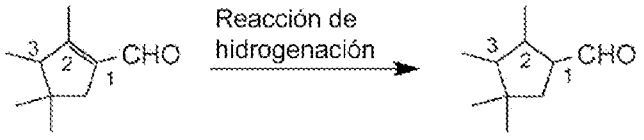
Un tiempo de reacción de la reacción de Wittig se puede ajustar arbitrariamente. En vista del rendimiento, es deseable seguir el progreso de la reacción con cromatografía de gases (GC) y/o cromatografía en capa fina (TLC) de gel de sílice hasta completar la reacción. El tiempo de reacción es típica y preferiblemente de 0,5 a 24 horas.

Cuando el compuesto éter vinílico (1) obtenido en la reacción de Wittig tiene una pureza suficiente para una etapa posterior, un producto crudo o una mezcla de reacción o un filtrado de la muestra de reacción se puede usar como tal en la etapa posterior. Alternativamente, cuando se desea separar y eliminar impurezas, se pueden eliminar en cualquier método de purificación usado en síntesis orgánicas habituales, tal como destilación y/o varias cromatografías. La purificación preferiblemente es destilación, por ejemplo, destilación a presión reducida, en vista de la economía industrial.

El compuesto éter vinílico (1) obtenido en la reacción de Wittig tiene dos isómeros geométricos, la forma E y la forma Z, debido a la isomería geométrica del doble enlace exocíclico. Por tanto, el compuesto éter vinílico (1) habitualmente está presente como una mezcla de los dos isómeros, y la mezcla se puede usar como tal en una etapa posterior sin necesidad de separar los isómeros geométricos.

[3] Etapa C

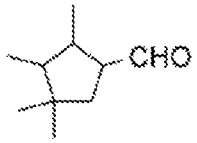
La etapa C para preparar 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído de la siguiente fórmula (3) se explicará a continuación. El 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3) se prepara sometiendo el 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2) obtenido en la etapa B a una reacción de hidrogenación, como se muestra en la siguiente fórmula de reacción química.




(2) (3)

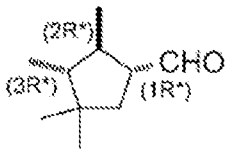
El 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2), que es el material de partida de la etapa C, es como se ha explicado en [1] anteriormente.

A continuación, el 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3), que es el compuesto diana de la etapa C, se explicará después.

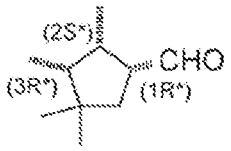



(3)

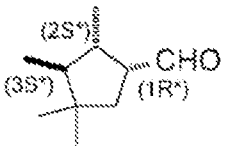
El 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3) tiene cuatro diastereómeros como sigue: (1R*,2R*,3R*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (de aquí en adelante también denominado forma (1R*,2R*,3R*)), (1R*,2S*,3R*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (de aquí en adelante también denominado forma (1R*,2S*,3R*)), (1R*,2S*,3S*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (de aquí en adelante también denominado forma (1R*,2S*,3S*)), y (1R*,2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído de la siguiente fórmula (3'') (de aquí en adelante también denominado forma (1R*,2R*,3S*) (3'')). La forma (1R*,2R*,3S*) (3'') tiene la configuración relativa igual que la de la feromona sexual de OMB.



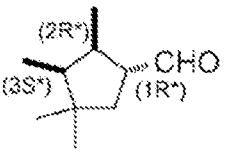

(1R*,2R*,3R*)-(**3**)




(1R*,2S*,3R*)-(**3**)




(1R*,2S*,3S*)-(**3**)




(1R*,2R*,3S*)-(**3**) = (**3'**)

En las fórmulas (3), el enlace en negrita y el enlace a trazos representa una configuración relativa.

La reacción de hidrogenación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2) con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación en un solvente, si es necesario. La reacción de hidrogenación se puede llevar a cabo enfriando o calentando.

Los ejemplos del catalizador de hidrogenación incluyen metales (también denominados catalizadores metálicos) tal como cobalto, níquel, rodio, paladio, rutenio, osmio, platino, iridio, cobre y hierro y óxidos de metal (también denominados catalizadores de óxidos de metal) de estos metales; hidróxidos de metal tal como hidróxido de paladio e hidróxido de rodio; haluros de metal tal como cloruro de paladio, cloruro de rutenio, y cloruro de rodio; y compuestos complejos tal como ácido cloroplatínico y clorotris(trifenilfosfina)rodio.

El catalizador de hidrogenación puede ser un catalizador metálico o un catalizador de óxido de metal, como se ha mencionado anteriormente, apoyado en un soporte. Los ejemplos del soporte incluyen carbono, alúmina, zeolita, y gel de sílice. El soporte es preferiblemente carbono. Los ejemplos específicos del catalizador de hidrogenación apoyado sobre carbono incluyen rodio sobre carbono, paladio sobre carbono, rutenio sobre carbono, platino sobre carbono, e hidróxido de paladio sobre carbono. Rodio sobre carbono, paladio sobre carbono, e hidróxido de paladio sobre carbono son particularmente preferidos.

El catalizador de hidrogenación se puede usar solo o en combinación de los mismos, si es necesario. El catalizador de hidrogenación puede ser uno comercialmente disponible.

Una cantidad del catalizador de hidrogenación se puede ajustar arbitrariamente siempre que se alcance una velocidad de reacción prácticamente suficiente. La cantidad es preferiblemente tan pequeña como sea posible en vista de la economía y es preferiblemente desde 0,00001 hasta 10 moles, más preferiblemente desde 0,00001 hasta 1 mol, incluso más preferiblemente desde 0,00001 hasta 0,5 moles, por mol del 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2).

Los ejemplos del solvente usado en la reacción de hidrogenación incluyen alcoholes tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol t-butílico, alcohol bencílico, metoxietanol, etoxietanol, dietilenglicol monometil éter, y trietilenglicol monometil éter; éteres tal como éter dietílico, éter di-n-butílico, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano; hidrocarburos tal como hexano, heptano, benceno, tolueno, xileno, y cumeno; solventes polares apróticos tal como N,N-dimetilformamida (DMF), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), dimetilsulfóxido (DMSO), y triamida hexametilfosfórica (HMPA); nitrilos tal como acetonitrilo y propionitrilo; ácidos carboxílico tal como ácido fórmico, ácido acético, y ácido trifluoroacético; y agua.

El solvente se puede usar solo o en combinación de los mismos, si es necesario. El solvente puede ser uno comercialmente disponible.

Una cantidad del solvente es preferiblemente desde 0,01 partes en masa a 100.000 partes en masa, más preferiblemente desde 0,1 partes en masa a 10.000 partes en masa, por 100 partes en masa de 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2).

Una presión de hidrógeno usada en la reacción de hidrogenación es preferiblemente desde presión normal a 5 MPa.

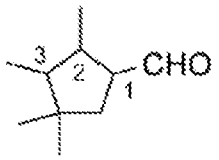
Una temperatura de reacción de la reacción de hidrogenación se puede ajustar arbitrariamente siempre que se alcance una velocidad de reacción prácticamente suficiente. La temperatura de reacción es preferiblemente desde -20ºC a 150ºC, más preferiblemente desde 0ºC a 100ºC.

Un tiempo de reacción de la reacción de hidrogenación se puede ajustar arbitrariamente. En vista del rendimiento, es deseable seguir el progreso de la reacción con cromatografía de gases (GC) y/o cromatografía en capa fina (TLC) de gel de sílice hasta completar la reacción. El tiempo de reacción es típica y preferiblemente de 5 minutos a 240 horas.

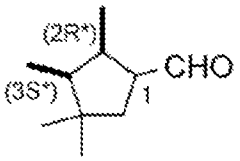
Cuando el 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3) obtenido en la reacción de hidrogenación tiene una suficiente pureza para una etapa posterior, un producto crudo o una mezcla de reacción o un filtrado de una mezcla de reacción

se puede usar como tal en la etapa posterior. Alternativamente, cuando se desea separar y eliminar impurezas, se pueden eliminar en cualquier método de purificación usado en síntesis orgánicas normales, tal como destilación y/o varias cromatografías. La purificación es preferiblemente destilación, por ejemplo, destilación a presión reducida, en vista de la economía industrial.

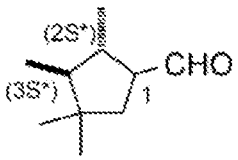
Para la preparación de acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A') que es una mezcla racémica de la feromona sexual de OMB, (1RS,2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído de la siguiente fórmula (3') (de aquí en adelante también denominado forma (1RS,2R*,3S*) (3')) que tiene dos grupos metilo en las posiciones 2 y 3 de 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3) de la siguiente fórmula en configuración cis es más preferible que (1RS,2S*,3S*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3) (de aquí en adelante también denominado forma (1RS,2S*,3S*)) que tiene dos grupos metilo en las posiciones 2 y 3 en configuración trans.




(3)

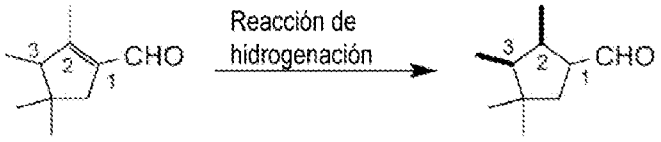



(1RS,2R*,3S*)-(3) = (3')




(1RS,2S*,3S*)-(3)

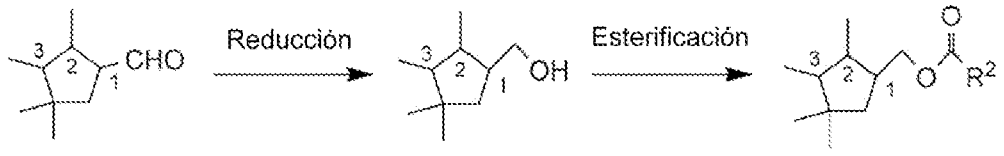
Para preparar preferentemente la forma (1RS,2R*,3S*) (3'), el catalizador de hidrogenación es preferiblemente un metal tal como rodio o paladio, un óxido de metal de estos metales, o un catalizador metálico o catalizador de óxido de metal apoyado sobre un soporte tal como carbono, alúmina, zeolita o gel de sílice. El soporte es en particular preferiblemente carbono. Específicamente, rodio sobre carbono, paladio sobre carbono, e hidróxido de paladio sobre carbono son más particularmente preferidos. En general, un átomo de hidrógeno tiende a añadirse desde un lado menos estéricamente impedido de una molécula sustrato en la reacción de hidrogenación con tal catalizador de hidrogenación. Por tanto, se piensa que un átomo de hidrógeno preferentemente se añade desde el lado menos estéricamente impedido de 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2), es decir, el lado opuesto del grupo metilo en la posición 3 para dar selectivamente la configuración 2,3-cis deseada, como se muestra en la siguiente fórmula de reacción química. La configuración relativa de los dos grupos metilo en las posiciones 2 y 3 de la forma (1RS,2R*,3S*) (3') obtenida en la etapa C se mantiene en etapas posteriores en el compuesto final obtenido. Por tanto, es muy importante aumentar la estereoselectividad en la etapa C para aumentar la razón diastereomérica del compuesto diana.




(2) (3')

[4] Etapa D

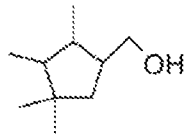
La etapa D para preparar un compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo de la siguiente fórmula general (5) se explicará a continuación. El compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5) se prepara sometiendo el 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3) obtenido en la etapa C a una reacción de reducción con un agente reductor para formar (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol de la siguiente fórmula (4) y después sometiendo el (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4) así preparado a una reacción de esterificación, como se muestra en la siguiente fórmula de reacción química.




(3) (4) (5)

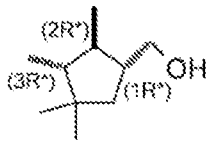
El 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3), que es el material de partida de la etapa D, es como se ha explicado en [3] anteriormente.

El (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol, que es un intermedio de la etapa D, está representado por la siguiente fórmula (4).

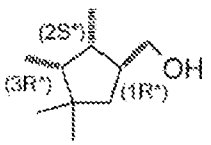


(4)

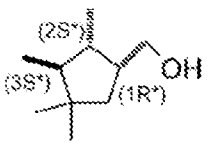
El (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4) tiene cuatro diastereómeros como sigue: (1R*,2R*,3R*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (de aquí en adelante denominado también la forma (1R*,2R*,3R*)), (1R*,2S*,3R*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (de aquí en adelante denominado también la forma (1R*,2S*,3R*)), (1R*,2S*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (de aquí en adelante denominado también la forma (1R*,2S*,3S*)), y (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4') (de aquí en adelante denominado también la forma (1R*,2R*,3S*) (4')). La forma (1R*,2R*,3S*) (4') tiene la configuración relativa igual que la de la feromona sexual de OMB.



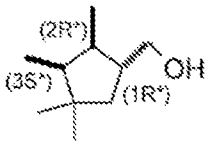

(1R*,2R*,3R*)-(4)




(1R*,2S*,3R*)-(4)



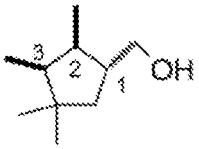

(1R*,2S*,3S*)-(4)




(1R*,2R*,3S*)-(4) = (4')

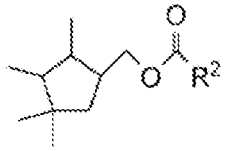
En las fórmulas (4), el enlace en negrita y el enlace a trazos representa una configuración relativa.

El (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4) es preferiblemente (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol de la siguiente fórmula (4') en vista de la preparación de acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A') que es una mezcla racémica de la feromona sexual de OMB, es decir, para preparar acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo en una razón diastereomérica, dr, del 50% o más.




(4')

El compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5), que es el compuesto diana de la etapa D, está representado por la siguiente fórmula general (5):



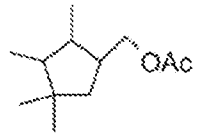

(5)

en donde $R^2$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo monovalente que tiene de 1 a 15 átomos de carbono.

Los ejemplos específicos del compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5) incluyen formiato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, propionato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, butirato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, pentanoato de (2,3,4,4-

tetrametilciclopentil)metilo, isobutirato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, isovalerato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, 3-metil-3-butenoato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, tiglato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, senecioato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, acrilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, metacrilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, y 2-acetoxi-3-metilbutanoato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo.

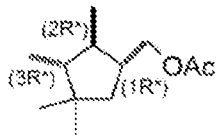
Entre los compuestos carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5), acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, que tiene un grupo metilo $R^2$ en la fórmula general (5) y está representado por la siguiente fórmula general (5A), tiene la misma fórmula estructural bidimensional que la de la feromona sexual de una plaga grave, OMB, y es industrialmente valioso.



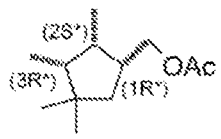

(**5A**)

en donde Ac representa un grupo acetilo.

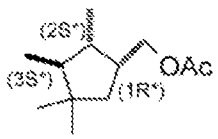
El acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A) representado por la fórmula estructural bidimensional de la feromona sexual de OMB tiene cuatro diastereómeros que son específicamente como sigue: acetato de (1R*,2R*,3R*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (de aquí en adelante también denominado la forma (1R*,2R*,3R*)); acetato de (1R*,2S*,3R*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (de aquí en adelante también denominado la forma (1R*,2S*,3R*)); acetato de (1R*,2S*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (de aquí en adelante también denominado la forma (1R*,2S*,3S*)); y acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo de la siguiente fórmula (5A') (de aquí en adelante también denominado la forma (1R*,2R*,3S*) (5A')). La forma (1R*,2R*,3S*) (5A') tiene la configuración relativa igual que la de la feromona sexual de OMB.



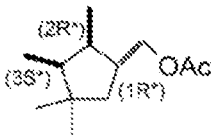

(1R*,2R*,3R*)-(**5A**)




(1R*,2S*,3R*)-(**5A**)




(1R*,2S*,3S*)-(**5A**)

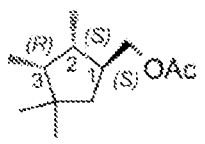



(1R*,2R*,3S*)-(**5A**) = (**5A'**)

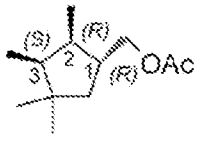
En las fórmulas (5A), Ac representa un grupo acetilo. (R*), (S*), el enlace en negrita y el enlace a trazos representa una configuración relativa.

Entre los compuestos acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A), la forma (1R*,2R*,3S*) (5A') que tiene la configuración relativa (1R*,2R*,3S*), que es una mezcla racémica de la feromona sexual de OMB, ya se ha confirmado que tiene una actividad atrayente para machos de OMB como se ha mencionado anteriormente y es industrialmente valiosa.

La mezcla racémica de la feromona sexual de OMB significa una mezcla 1:1 del siguiente acetato de (1S,2S,3R)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (1S,2S,3R)-(5A'), que es la feromona sexual de OMB, y su enantiómero acetato de (1R,2R,3S)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (1R,2R,3S)-(5A').




(1S,2S,3R)-(**5A'**)



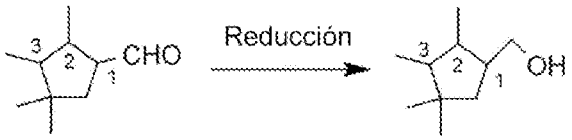

(1R,2R,3S)-(**5A'**)

En las fórmulas, (R), (S), un enlace en cuña en negrita y un enlace en cuña a trazos representan la configuración absoluta.

En la preparación no estereoselectiva, la forma (1R*,2R*,3S*) (5A') que tiene la configuración relativa igual a la de la feromona sexual natural de OMB se prepara en una razón diastereomérica esperada de solo aproximadamente el 25% dr. En una preparación no estereoselectiva realmente llevada a cabo en la bibliografía no de patente 1, la forma (1R*,2R*,3S*) (5A') se preparó en una razón diastereomérica de menos del 20% dr. Los tres diastereómeros diferentes de la forma (1R*,2R*,3S*) (5A') que representan el 80% o más de todos los diastereómeros no tienen actividad para OMB, y hay preocupaciones que la contaminación con grandes cantidades de tales componentes inactivos pueda tener algunos efectos adversos en usos prácticos. Por ejemplo, si la razón diastereomérica disminuye en la mitad en la producción de una cantidad del componente activo, se requiere que la cantidad de producción total se duplique para obtener la cantidad del componente activo. Por tanto, una mayor razón diastereomérica es ventajosa en vista de la economía industrial.

El compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5) es preferible que sea acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A) en vista de la ventaja en la aplicación para controlar OMB. Además, la forma (1R*,2R*,3S*) (5A') tiene preferiblemente una razón diastereomérica, dr, del 50% o más, más preferiblemente el 60% o más, incluso más preferiblemente el 70% o más.

En la etapa de reducción, el (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4) se prepara sometiendo el sustrato 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3) a una reacción de reducción con un agente reductor, como se muestra en la siguiente fórmula de reacción química.




(3) (4)

La reacción de reducción puede ser una reacción de reducción conocida de un aldehído a un alcohol. En la reacción de reducción, el sustrato típicamente se hace reaccionar con un agente reductor en un solvente enfriando o calentando, si es necesario.

Los ejemplos del agente reductor usado en la reacción de reducción incluyen hidrógeno; compuestos de boro tal como un borano, un alquilborano, un dialquilborano, y un bis(3-metil-2-butil)borano; hidruros de metal tal como un dialquilsilano, un trialquilsilano, un hidruro de monoalquilaluminio, y un hidruro dialquilaluminio; hidruros complejos tal como borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de potasio, borohidruro de calcio, hidruro de sodio y aluminio, hidruro de litio y aluminio, trimetoxiborohidruro de sodio, hidruro de litio y trimetoxialuminio, hidruro de litio y dietoxialuminio, hidruro de litio y tri(tert-butoxi)aluminio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, y trietilborohidruro de litio; y un alcoxi o derivado alquílico del mismo. Hidrógeno o hidruros complejos son preferidos en vista de las condiciones de reacción y/o tratamiento final fácil y/o el fácil aislamiento del producto.

Cuando se usa hidrógeno como un agente reductor en la reacción de reducción, la reacción de reducción se puede llevar a cabo de una manera similar a la reacción de hidrogenación en la etapa C descrita anteriormente.

La reacción de reducción con un agente reductor diferente de hidrógeno se explicará en detalle a continuación.

Una cantidad del agente reductor usado en la reacción de reducción varia, dependiendo de una especie de un agente reductor y/o las condiciones de reacción que se van a usar, y es típica y preferiblemente desde 0,1 moles a una gran cantidad excesiva (de 2 moles a 500 moles), más preferiblemente de 0,2 moles a 8,0 moles, por mol del sustrato 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3).

Los ejemplos del solvente usado en la reacción de reducción incluyen agua; hidrocarburos tal como hexano, heptano, benceno, tolueno, xileno, y cumeno; éteres tal como éter dietílico, éter di-n-butílico, dietilenglicol dietil éter, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano; alcoholes tal como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, etilenglicol monometil éter, y dietilenglicol monometil éter; nitrilos tal como acetonitrilo; cetonas tal como acetona y 2-butanona; ésteres tal como acetato de etilo y acetato de n-butilo; y solventes polares apróticos tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y triamida hexametilfosfórica.

El solvente se puede usar solo o en combinación de los mismos, si es necesario. El solvente puede ser uno comercialmente disponible.

El solvente usado en la reacción de reducción se selecciona apropiadamente, dependiendo de una especie de un agente reductor que se va a usar. Los ejemplos de una combinación preferida del agente reductor y el solvente incluyen una combinación de borohidruro de litio como el agente reductor y un éter, un solvente mezcla de un éter y un alcohol, o un solvente mezcla de un éter y un hidrocarburo; una combinación de hidruro de litio y aluminio como el agente

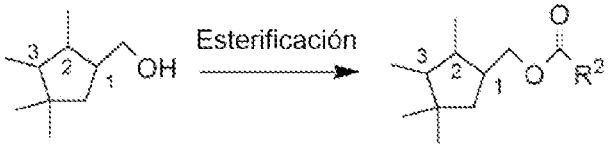
reductor con un éter o un solvente mezcla de un éter y un hidrocarburo; y una combinación de borohidruro de sodio como el agente reductor con un alcohol, un solvente mezcla de un éter y agua, un solvente mezcla de un hidrocarburo y agua, o un solvente mezcla de un éter y un alcohol.

Una cantidad del solvente usado en la reacción de reducción es preferiblemente desde 0,01 partes en masa hasta 100.000 partes en masa, más preferiblemente desde 0,1 partes en masa a 10.000 partes en masa, por 100 partes en masa del sustrato 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3).

Una temperatura de reacción en la reacción de reducción varía, dependiendo de una especie de un reactivo y/o solvente que se va a usar. Por ejemplo, cuando se usa hidruro de litio y aluminio como un agente reductor en tetrahidrofurano, la temperatura de reacción es preferiblemente desde -78ºC a 50ºC, más preferiblemente desde -70ºC a 20ºC.

Un tiempo de reacción de la reacción de reducción se puede ajustar arbitrariamente. En vista del rendimiento, es deseable seguir el progreso de la reacción con cromatografía de gases (GC) y/o cromatografía en capa fina (TLC) de gel de sílice hasta completar la reacción. El tiempo de reacción es típica y preferiblemente de 0,5 a 100 horas.

A continuación, en la etapa de esterificación, un compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5) se prepara sometiendo el (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4) a una reacción de esterificación, como se muestra en la siguiente fórmula de reacción química. De aquí en adelante, el (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4) que es un sustrato de reacción se denomina alcohol (4) usado como un sustrato de reacción.




(4) (5)

La etapa de esterificación se puede llevar a cabo en cualquier método de formación de éster conocido, por ejemplo, (i) una reacción con un agente de acilación, (ii) una reacción con un ácido carboxílico, (iii) una transesterificación, y (iv) un proceso de convertir un compuesto alcohol (4), que es un sustrato, en un agente alquilante y después hacerlo reaccionar con un ácido carboxílico.

(i) Reacción con un agente de acilación

La reacción con un agente de acilación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el alcohol (4) usado como un sustrato de reacción con un agente de acilación y una base o un ácido en este orden, en el orden inverso, o simultáneamente.

La reacción con un agente de acilación se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un solvente.

Los ejemplos del solvente usado en la reacción con un agente de acilación incluyen solventes clorados tal como cloruro de metileno, cloroformo, y tricloroetileno; hidrocarburos tal como hexano, heptano, benceno, tolueno, xileno, y cumeno; éteres tal como éter dietílico, éter di-n-butílico, dietilenglicol dietil éter, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano; nitrilos tal como acetonitrilo; cetonas tal como acetona y 2-butanona; ésteres tal como acetato de etilo y acetato de n-butilo; y solventes polares apróticos tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y triamida hexametilfosfórica.

El solvente se puede usar solo o en combinación de los mismos, si es necesario. El solvente puede ser uno comercialmente disponible.

Los ejemplos del agente de acilación incluyen cloruros de ácidos carboxílicos, bromuros de ácidos carboxílicos, anhídridos de ácidos carboxílicos, anhídrido carboxílico/trifluoroacético mixto, anhídrido carboxílico/metanosulfónico mixto, anhídrido carboxílico/trifluorometanosulfónico mixto, anhídrido carboxílico/bencenosulfónico mixto, anhídrido carboxílico/p-toluenosulfónico mixto; y carboxilato de p-nitrofenilo.

Una cantidad del agente de acilación es desde 0,8 moles a 500 moles, preferiblemente de 0,8 moles a 50 moles, más preferiblemente de 0,8 moles a 5 moles, por mol de alcohol (4) usado como un sustrato de reacción.

Los ejemplos de la base preferiblemente incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, y 4-dimetilaminopiridina.

La reacción con el agente de acilación tal como un anhídrido ácido se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador ácido en lugar de la base.

Los ejemplos del catalizador ácido incluyen ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y ácido nítrico; ácidos orgánicos tal como ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, y ácido p-toluenosulfónico; y ácidos de Lewis tal como tricloruro de aluminio, etóxido de aluminio, isopropóxido de aluminio, óxido de aluminio, trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro, cloruro de magnesio, bromuro de magnesio, yoduro de magnesio, cloruro de cinc, bromuro de cinc, yoduro de cinc, tetracloruro de estaño, tetrabromuro de estaño, dicloruro de dibutilestaño, dimetóxido de dibutilestaño, óxido de dibutilestaño, tetracloruro de titanio, tetrabromuro de titanio, metóxido de titanio(IV), etóxido de titanio(IV), isopropóxido de titanio(IV), y óxido de titanio(IV).

Una cantidad de la base o el catalizador ácido es desde 0,0001 moles a 500 moles, preferiblemente desde 0,001 moles a 50 moles, más preferiblemente desde 0,01 moles a 5 moles, por mol de alcohol (4) usado como un sustrato de reacción.

Una temperatura de reacción en la reacción con el agente de acilación se puede seleccionar apropiadamente, dependiendo de un tipo de agente de acilación y/o condiciones de reacción. Típicamente, la temperatura de reacción es preferiblemente desde -50ºC a un punto de ebullición del solvente, más preferiblemente desde -20ºC a 100ºC.

Un tiempo de reacción de la reacción con el agente de acilación se puede ajustar arbitrariamente. En vista del rendimiento, es deseable seguir el progreso de la reacción con cromatografía de gases (GC) y/o cromatografía en capa fina (TLC) de gel de sílice hasta completar la reacción. El tiempo de reacción es típica y preferiblemente de 0,5 a 100 horas.

(ii) Reacción con un ácido carboxílico

La reacción con un ácido carboxílico es una reacción de condensación deshidratación entre el alcohol (4) usado como un sustrato de reacción y un ácido carboxílico y típicamente se lleva a cabo en presencia de un ácido.

El ácido carboxílico está representado con la fórmula general $R^2COOH$.

$R^2$ en la fórmula representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo monovalente que tiene de 1 a 15, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo monovalente de $R^2$ incluyen grupos hidrocarburo saturados lineales tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo n-butilo, un grupo hexilo, y un grupo pentadecilo; grupos hidrocarburo saturados ramificados tal como un grupo isopropilo, un grupo s-butilo, un grupo isobutilo, un grupo t-butilo, y un grupo isohexilo; y grupos alquenilo lineales tal como un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 2-metilalilo, un grupo 1-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-metil-1-propenilo, y un grupo 2-metil-1-propenilo. Una parte de los átomos de hidrógeno en el grupo hidrocarburo se puede sustituir con un grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, específicamente un grupo 1-acetoxi-2-metilpropilo. Los ejemplos específicos del ácido carboxílico incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido heptanoico, ácido hexadecanoico, ácido isobutírico, ácido isovalérico, ácido piválico, ácido metilheptanoico, ácido acrílico, ácido vinilacético, ácido propenilacético, ácido crotónico, ácido metacrílico, ácido tíglico, ácido senecioico, y ácido 2-acetoxi-3-metilbutanoico.

Una cantidad del ácido carboxílico es desde 0,8 moles a 500 moles, preferiblemente de 0,8 moles a 50 moles, más preferiblemente de 0,8 moles a 5 moles, por mol de alcohol (4) usado como un sustrato de reacción.

Los ejemplos del catalizador ácido usado en la reacción con un ácido carboxílico incluyen los usados en la reacción (i) anteriormente mencionada con un agente de acilación.

Una cantidad del catalizador ácido es desde 0,0001 moles a 100 moles, preferiblemente desde 0,001 moles a 1 mol, más preferiblemente desde 0,01 moles a 0,5 moles, por mol de alcohol (4) usado como un sustrato de reacción. El ejemplo del solvente usado en la reacción entre el alcohol (4) usado como un sustrato de reacción y un ácido carboxílico incluyen los usados en la reacción con un agente de acilación.

Una temperatura de reacción en la reacción con un ácido carboxílico se puede seleccionar apropiadamente, dependiendo de una especie del ácido carboxílico y/o las condiciones de reacción. Típicamente, la temperatura de reacción es preferiblemente desde -50ºC a un punto de ebullición del solvente, más preferiblemente desde temperatura ambiente a un punto de ebullición del solvente. La reacción se puede hacer en un solvente tal como un hidrocarburo, tal como hexano, heptano, benceno, tolueno, xileno, o cumeno, mientras se elimina el agua resultante fuera del sistema por destilación azeotrópica. Alternativamente, el agua se puede destilar con reflujo en el punto de ebullición del solvente a presión normal o a una temperatura inferior que el punto de ebullición del agua a una presión reducida.

Un tiempo de reacción de la reacción con un ácido carboxílico se puede ajustar arbitrariamente. En vista del rendimiento, es deseable seguir el progreso de la reacción con cromatografía de gases (GC) y/o cromatografía en

capa fina (TLC) de gel de sílice hasta completar la reacción. El tiempo de reacción es típica y preferiblemente de 1 a 200 horas.

Una alternativa a la reacción con un ácido carboxílico también se puede llevar a cabo sometiendo un ácido carboxílico a una reacción de condensación con un agente de condensación y después sometiendo el producto de la reacción de condensación a una reacción de condensación con el alcohol (4) usado como un sustrato de reacción en una condición básica.

Una cantidad del ácido carboxílico usado en la alternativa es desde 0,8 moles a 500 moles, preferiblemente de 0,8 moles a 50 moles, más preferiblemente de 0,8 moles a 5 moles, por mol de alcohol (4) usado como un sustrato de reacción.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen carbodiimidas tal como N,N'-ciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC), y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC-HCl); y sales de uronio tal como hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU).

El agente de condensación se puede usar solo o en combinación de los mismos, si es necesario. El agente de condensación puede ser uno comercialmente disponible.

Una cantidad del agente de condensación es desde 0,8 moles a 500 moles, preferiblemente de 0,8 moles a 50 moles, más preferiblemente de 0,8 moles a 5 moles, por mol de alcohol (4) usado como un sustrato de reacción. Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, y 4-dimetilaminopiridina.

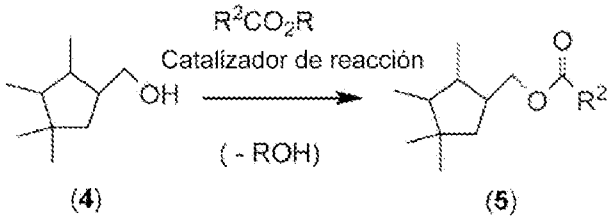
El solvente usado en la alternativa puede ser el mismo que el usado en la reacción con un agente de acilación.

Una temperatura de reacción en la alternativa se puede seleccionar apropiadamente, dependiendo de una especie del ácido carboxílico y/o las condiciones de reacción. Típicamente, la temperatura de reacción es preferiblemente desde -50ºC a un punto de ebullición del solvente, más preferiblemente desde temperatura ambiente a un punto de ebullición del solvente.

Un tiempo de reacción de la alternativa se puede ajustar arbitrariamente. En vista del rendimiento, es deseable seguir el progreso de la reacción con cromatografía de gases (GC) y/o cromatografía en capa fina (TLC) de gel de sílice hasta completar la reacción. El tiempo de reacción es típica y preferiblemente de 0,5 a 100 horas.

(iii) Transesterificación

La transesterificación se lleva a cabo haciendo reaccionar el alcohol (4) usado como un sustrato de reacción con un carboxilato de alquilo ($R^2COOR$) en presencia de un catalizador de reacción mientras se elimina un alcohol alquílico (ROH) formado, como se muestra en la siguiente fórmula de reacción.




en donde R representa un grupo alquilo, y $R^2$ es como se ha definido anteriormente.

El carboxilato de alquilo es preferiblemente un éster de alquilo primario de un ácido carboxílico. Un carboxilato de metilo ($R^2COOCH_3$), un carboxilato de etilo ($R^2COOCH_2CH_3$), y un carboxilato de n-propilo ($R^2COOCH_2CH_2CH_3$) son particularmente preferidos en vista del precio y/o progreso más fácil de la reacción.

$R^2$ en la fórmula general que representa el éster de alquilo primario de un ácido carboxílico es como se ha definido para $R^2$ en la fórmula general $R^2COOH$ en la reacción (ii) anteriormente mencionada con un ácido carboxílico.

Una cantidad del carboxilato de alquilo es desde 0,8 moles a 500 moles, preferiblemente de 0,8 moles a 50 moles, más preferiblemente de 0,8 moles a 5 moles, por mol de alcohol (4) usado como un sustrato de reacción.

Los ejemplos del catalizador usado en la transesterificación incluyen ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y ácido nítrico; ácidos orgánicos tal como ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido

metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, y ácido p-toluenosulfónico; bases tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio y 4-dimetilaminipiridina; sales tal como cianuro de sodio, cianuro de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, acetato de estaño, acetato de aluminio, acetoacetato de aluminio, y alúmina; y ácidos de Lewis tal como tricloruro de aluminio, etóxido de aluminio, isopropóxido de aluminio, óxido de aluminio, trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro, cloruro de magnesio, bromuro de magnesio, yoduro de magnesio, cloruro de cinc, bromuro de cinc, yoduro de cinc, tetracloruro de estaño, tetrabromuro de estaño, dicloruro de dibutilestaño, dimetóxido de dibutilestaño, óxido de dibutilestaño, tetracloruro de titanio, tetrabromuro de titanio, metóxido de titanio(IV), etóxido de titanio(IV), isopropóxido de titanio(IV), y óxido de titanio(IV).

El catalizador se puede usar solo o en combinación de los mismos, si es necesario. El catalizador puede ser uno comercialmente disponible.

Una cantidad del catalizador es desde 0,0001 moles a 100 moles, preferiblemente desde 0,001 moles a 1 mol, más preferiblemente desde 0,001 moles a 0,05 moles que es una cantidad catalítica, por mol de alcohol (4) usado como un sustrato de reacción.

Los ejemplos del solvente usado en la transesterificación incluyen hidrocarburos tal como hexano, heptano, benceno, tolueno, xileno, y cumeno; y éteres tal como éter dietílico, éter di-n-butílico, dietilenglicol dietil éter, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano.

El solvente se puede usar solo o en combinación de los mismos, si es necesario. El solvente puede ser uno comercialmente disponible.

Dependiendo de una condición de la transesterificación, la reacción se puede llevar a cabo sin solvente en donde el carboxilato de alquilo funciona como un solvente. Esto es ventajoso en que cualquier operación extra, tal como concentración y/o recuperación de solvente, es innecesaria.

Una temperatura de reacción en la transesterificación se puede seleccionar apropiadamente, dependiendo de una especie del carboxilato de alquilo y/o las condiciones de reacción. La transesterificación típicamente se lleva a cabo calentando a aproximadamente un punto de ebullición de un alcohol inferior generado en la transesterificación, tal como metanol, etanol, o 1-propanol, y se lleva a cabo con éxito mientras se destila el alcohol inferior formado. El alcohol se puede destilar a una temperatura inferior a presión reducida.

Un tiempo de reacción de la transesterificación se puede ajustar arbitrariamente. En vista del rendimiento, es deseable seguir el progreso de la reacción con cromatografía de gases (GC) y/o cromatografía en capa fina (TLC) de gel de sílice hasta completar la reacción. El tiempo de reacción es típica y preferiblemente de 1 a 200 horas.

(iv) Proceso de convertir el alcohol (4) usado como un sustrato de reacción en un agente alquilante y después hacerlo reaccionar con un ácido carboxílico

El proceso de convertir el alcohol (4) usado como un sustrato de reacción en un agente alquilante y después hacerlo reaccionar con un ácido carboxílico se puede llevar a cabo, por ejemplo, convirtiendo el alcohol (4) usado como un sustrato de reacción en un correspondiente haluro (un cloruro, un bromuro, o un yoduro) o sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, bencenosulfonato, o p-toluenosulfonato) y después haciendo reaccionar el correspondiente haluro con un ácido carboxílico típicamente en un solvente en una condición básica. La reacción también se puede llevar a cabo mezclando el alcohol (4) usado como un sustrato de reacción con trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo y después haciendo reaccionar la mezcla con un ácido carboxílico típicamente en un solvente.

El ácido carboxílico puede ser el mismo que el usado en la reacción (ii) anteriormente mencionada con un ácido carboxílico.

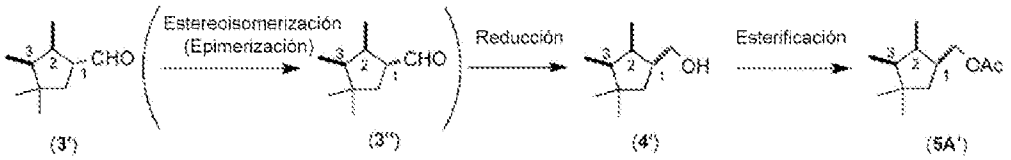
Un solvente, una base, un tiempo de reacción, y una temperatura de reacción que se van a usar pueden ser iguales que los usados en la reacción del alcohol (4) usado como un sustrato de reacción con un agente de acilación. En lugar de la combinación de un ácido carboxílico y una base, se puede usar una sal carboxilato tal como carboxilato de sodio, carboxilato de litio, carboxilato de potasio o carboxilato de amonio.

El compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5) así preparado se puede aislar y/o purificar en cualquier método de purificación usado en síntesis orgánicas normales, tal como destilación a presión reducida y/o varias cromatografías. La destilación a presión reducida es preferida en vista de la economía industrial.

Antes de la etapa de la reacción de reducción, el 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3) se puede someter a una reacción de isomerización.

La etapa de isomerización es opcional y se puede llevar a cabo cuando se requiere que la selectividad trans de los sustituyentes en las posiciones 1 y 2 se aumente.

Una forma de realización de la etapa de isomerización incluye la siguiente fórmula de reacción química.




La reacción química se dirige a sintetizar selectivamente acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A'), que es una mezcla racémica de la feromona sexual de OMB, entre los compuestos diana compuestos carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5) usando como material de partida la forma (1R*,2R*,3S*) (3') en lugar de 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3), a través de la forma (1R*,2R*,3S*) (3'').

Específicamente, la reacción química comprende las etapas de someter (1RS,2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3') a una reacción de isomerización para formar (1R*,2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3''), someter el (1R*,2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3'') así preparado a una reacción de reducción con un agente reductor para formar (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4'), y someter el (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4') así preparado a una reacción de esterificación para formar acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A'). Como se ha mencionado anteriormente, la reacción de isomerización es opcional, y por tanto el (1RS,2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3') se puede someter directamente a una reacción de reducción sin la reacción de isomerización.

La etapa de isomerización se puede llevar a cabo, por ejemplo, procesando el sustrato de la forma (1RS,2R*,3S*) (3') en una condición ácida o básica. El grupo aldehído en la posición 1 de la forma (1RS,2R*,3S*) (3') se puede estereoisomerizar en una condición ácida o básica a través del equilibrio entre la forma enol y la forma aldehído para proporcionar convergentemente una configuración termodinámicamente más estable. Por tanto, se espera que la proporción de abundancia de la forma 1,2-trans que tiene menos repulsión estérica entre los sustituyentes en las posiciones 1 y 2 aumente para dar la forma (1R*,2R*,3S*) (3'').

La reacción de isomerización se puede llevar a cabo mezclando el sustrato y un ácido o una base, si es necesario, en un solvente. La reacción de isomerización se puede llevar a cabo enfriando o calentando.

Un ácido adecuadamente usado en la reacción de isomerización en una condición ácida y una cantidad del ácido pueden ser iguales que las usadas en la reacción de hidrólisis en la etapa B.

La base adecuadamente usada en la reacción de isomerización en una condición básica puede ser la misma que la usada en la etapa de preparación del compuesto iluro de fósforo (7) en la etapa A.

Una cantidad de la base se puede ajustar arbitrariamente siempre que se alcance una velocidad de reacción prácticamente suficiente. La cantidad es preferiblemente desde 0,00001 a 10.000 moles, más preferiblemente desde 0,0001 a 1.000 moles, incluso más preferiblemente desde 0,001 a 100 moles, por mol del sustrato 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3).

Un solvente que se puede incorporar en la reacción de isomerización y una cantidad del solvente, una temperatura de reacción, y un tiempo de reacción pueden ser los mismos que los usados en la reacción de hidrólisis en la etapa B.

Cuando la forma (1R*,2R*,3S*) (3'') obtenida en la reacción de isomerización tiene una pureza suficiente para una etapa posterior, un producto crudo o una mezcla de reacción o un filtrado de una mezcla de reacción se puede usar como tal en la etapa posterior. Alternativamente, cuando se desea separar y eliminar impurezas, se pueden eliminar en cualquier método de purificación usado en síntesis orgánicas normales, tal como destilación y/o varias cromatografías. La purificación es preferiblemente destilación, por ejemplo, destilación a presión reducida, en vista de la economía industrial.

La reacción de isomerización es una razón para permitir la preparación de acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A') en una razón diastereomérica, dr, del 50% o más.

A continuación, la forma (1R*,2R*,3S*) (3'') así preparada se somete a una reacción de reducción con un agente reductor para formar (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4').

Por último, el (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4') así preparado se somete a esterificación para formar acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A') que es una mezcla racémica de la feromona sexual de OMB.

El (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4') preparado en una razón diastereomérica del 50% dr o más permite la preparación de acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A') en una razón diastereomérica, dr, del 50% o más.

El proceso de preparación de la presente invención hace posible preparar estereolectiva y fácilmente la forma (1R*,2R*,3S*) (5A') que tiene la configuración relativa igual a la de la feromona sexual natural de OMB en una selectividad del 50% dr o más, entre cuatro diastereómeros de acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo correspondiente a la fórmula estructural bidimensional de la feromona sexual de OMB. Ajustar las condiciones de reacción permite el 60% dr o más, el 70% dr o más, el 80% dr o más, e incluso el 90% dr o más.

**Ejemplos**

La presente invención se describirá con referencia a los siguientes ejemplos. Se debe indicar que la presente invención no está limitada a o por los ejemplos.

El término "pureza" como se usa en el presente documento significa un porcentaje de área en cromatografía de gases (GC), a menos que se especifique de otra manera. El término "proporción de producto" significa una proporción de porcentajes de área en GC.

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

En los ejemplos, el seguimiento de las reacciones y el cálculo de los rendimientos se llevaron a cabo en las siguientes condiciones de GC.

Condiciones de GC: equipo de GC: SHIMADZU GC-2014; columna capilar: DB-5, 0,25 mm de diámetro interno × 0,25 µm de espesor × 30 m de longitud; gas portador: He, detector: FID, temperatura de columna: elevada desde 80ºC a una velocidad de +5ºC/minuto, temperatura de entrada: 230ºC.

Las purezas de las materias primas, productos e intermedios se determinaron por cromatografía de gases (GC) y se expresaron como %GC.

El rendimiento se calculó según la siguiente ecuación en consideración de las purezas (%GC) de un material de partida y un producto.

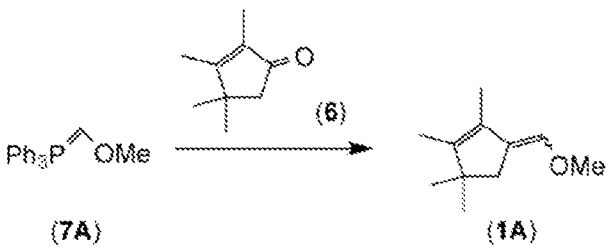
Rendimiento (%) = {[(peso de un producto obtenido por una reacción × %GC)/peso molecular de un producto] ÷ [(peso de un material de partida en una reacción × %GC)/peso molecular de un material de partida]} × 100

El término "rendimiento crudo" se refiere a un rendimiento de un producto crudo obtenido sin purificación.

Una muestra para medir el espectro se obtuvo purificando un producto crudo, si es necesario.

En la siguiente estructura química, Me representa un grupo metilo, Ph representa un grupo fenilo, y Ac representa un grupo acetilo.

Ejemplo 1: Síntesis de 4-(metoximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno (1A) (1: $R^1$ = grupo metilo)




A una mezcla de tert-butóxido de potasio (183 g) y tetrahidrofurano (847 g) se añadió cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (588 g) en una atmósfera de nitrógeno con refrigeración en hielo y agitación y se agitó durante 100 minutos para preparar iluro de fósforo (7A) (7: $R^1$ = grupo metilo). Una mezcla de 2,3,4,4-tetrametil-2-ciclopenten-1-ona (6) (121 g, 98,0% GC) y tetrahidrofurano (480 g) se añadió y agitó durante la noche. Después de destilar el solvente, la parte soluble se extrajo con hexano, y el hexano se destiló a presión reducida para obtener 4-(metoximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno (1A) (116 g, 98,3% GC, rendimiento del 80%) como una mezcla de isómeros geométricos que muestran isomería geométrica respecto al doble enlace exocíclico (proporción de producto: forma E/forma Z = 75/25) (punto de ebullición: de 73 a 75ºC/1,0 kPa).

4-(Metoximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno (1A)

Aceite amarillento.

IR (D-ATR): v = 2954, 2928, 2862, 2830, 1705, 1668, 1461, 1376, 1358, 1328, 1251, 1223, 1135, 1090, 982, 802 $cm^{-1}$.

$^1$H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$):
Isómero principal (forma E): δ = 0,96 (6H, s), 1,54 (3H, s), 1,58 (3H, d, J = 0,8 Hz), 2,21 (2H, d, J = 2,3 Hz), 3,53 (3H, s), 5,98 (1H, tq, J = 2,3, 0,8 Hz) ppm.
Isómero minoritario (forma Z): δ = 0,93 (6H, s), 1,54 (3H, s), 1,79 (3H, d, J = 0,8 Hz), 2,13 (2H, d, J = 1,5 Hz), 3,44 (3H, s), 5,76 (1H, tq, J = 1,5, 0,8 Hz) ppm.

$^{13}$C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$): una mezcla de isómeros geométricos E/Z, δ = 9,40, 9,64, 10,08, 13,16, 26,62, 27,25, 41,28, 42,58, 43,81, 44,41, 59,08, 59,40, 122,26, 125,01, 127,56, 129,18, 136,64, 137,01, 143,19, 145,38 ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): 29, 41, 53, 65, 77, 91, 105, 119, 136, 151, 166 (M+).

Ejemplo 2: Síntesis de 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2)




(1A) (2)

Una mezcla de 4-(metoximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno (1A) obtenido según el ejemplo 1 (20,0 g 98,3% GC), hexano (40 g), tetrahidrofurano (40 g) y ácido clorhídrico al 20% (65 g) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. La fase orgánica se separó y después se sometió a proceso de tratamiento final, es decir, lavado normal, y concentración para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó por destilación a presión reducida para obtener 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2) (11,7 g, 95,1% GC, rendimiento del 62%) (punto de ebullición 61ºC/0,45 kPa).

2,3,4,4-Tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2)

Aceite pardusco

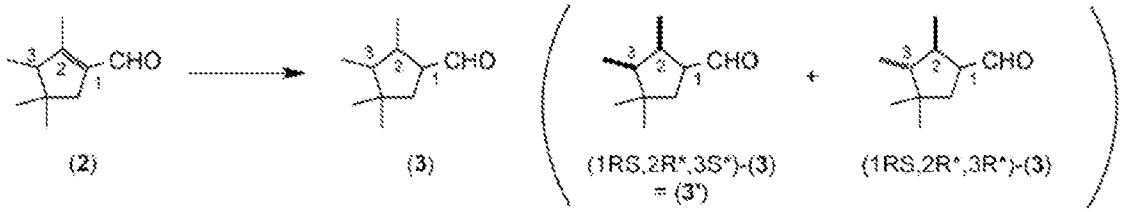
IR (D-ATR): v = 2960, 2869, 2719, 1663, 1633, 1440, 1377, 1340, 1256, 1228, 1210 $cm^{-1}$.

$^1$H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,03 (3H, s), 0,97 (3H, d, J = 7,7 Hz), 8,72 (3H, s), 2,06 (3H, m), 2,25 (1H, m, *incluyendo d, J = 15,6 Hz), 2,32 (1H, m, *incluyendo d, J = 15,6 Hz), 2,35 (1H, m, *incluyendo q, J = 7,7 Hz), 9,98 (1H, s) ppm.

$^{13}$C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 11,86, 12,88, 23,25, 28,65, 39,89, 43,28, 55,53, 136,41, 165,40, 188,70 ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): 27, 41, 55, 67, 81, 95, 109, 123, 137, 152 (M+).

Ejemplo 3: Síntesis de 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3) ((1RS,2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3') y (1RS,2R*,3R*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído)




(2) (3) (1RS,2R*,3S*)-(3) = (3') + (1RS,2R*,3R*)-(3)

En un autoclave se colocaron 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2) obtenido según el ejemplo 2 (11,3 g, 88,4% GC), hexano (136 g), y rodio al 5% sobre carbono (1,35 g), y el autoclave se llenó con gas hidrógeno, seguido por agitación durante 20 horas. El contenido sólido se filtró, y después el solvente se destiló para obtener 2,3,4,4-

tetrametilciclopentanocarbaldehído (3) (12,0 g, 71,3% GC, rendimiento crudo del 85%) como un producto crudo. La proporción de producto de la forma (1RS,2R*,3S*) (3') (que tiene la misma configuración relativa que la de la feromona sexual de OMB en las posiciones 2 y 3)/la forma (1RS,2R*,3R*) (que tiene una configuración relativa diferente de la de la feromona sexual de OMB en las posiciones 2 y 3) se determinó que era 96/4 por GC. La forma (1RS,2R*,3S*) (3') tenía una pureza por GC del 68,7% GC y un rendimiento crudo del 82%.

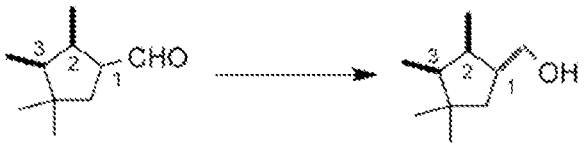
2,3,4,4-Tetrametilciclopentanocarbaldehído (3)

Aceite amarillento.

IR (D-ATR): v = 2959, 2872, 2707, 1723, 1663, 1456, 1379 $cm^{-1}$.

GC-MS (EI, 70 eV): 29, 41, 55, 69, 83, 97, 98, 109, 123, 139, 154 (M+).

Ejemplo 4. Síntesis de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4')




(3') (4')

Una mezcla de (1RS,2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3') obtenido según el ejemplo 3 (12,0 g, 68,7% GC), tetrahidrofurano (50 g), una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5% (22 g) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 40 horas, y se añadió después una solución acuosa de borohidruro de sodio al 10% (10,1 g) y se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con hexano. La fase orgánica se separó y después se sometió a proceso de tratamiento final, es decir, lavado normal, y concentración para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó por destilación a presión reducida para obtener (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4') (6,95 g, 88,0% GC, rendimiento del 73%) (punto de ebullición de 91 a 92ºC/1,0 kPa).

(1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-Tetrametilciclopentil)metanol (4')

Aceite incoloro

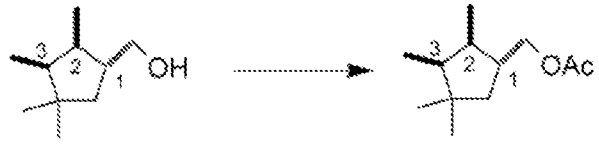
IR (D-ATR): v = 3329 (ancho), 2955, 2872, 1459, 1386, 1377, 1053, 1005 $cm^{-1}$.

$^{1}$H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,78 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,86 (3H, s), 0,95 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,97 (3H, s), 1,16 (1H, dd, J = 12,2, 9,6Hz), 1,61 (1H, br.s), 1,64 (1H, dq, J = 9,2, 7,3Hz), 1,68 (1H, dd, J = 12,6, 8,0Hz), 1,81 (1H, m), 1,88 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 10,3, 7,3 Hz), 3,66 (1H, dd, J = 10,3, 5,4 Hz) ppm.

$^{13}$C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 10,24, 17,43, 23,86, 29,78, 38,62, 41,33, 44,50, 46,19, 48,20, 67,47 ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): 29, 41, 55, 69, 82, 97, 109, 123, 141, 154 (M+).

Ejemplo 5: Síntesis de acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A')




(4') (5A')

Una mezcla de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4') obtenido según el ejemplo 4 (6,45 g, 88,0% GC), piridina (7,20 g), y anhídrido acético (6,30 g) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Se añadieron agua y hexano, y la fase orgánica se separó y después se sometió a proceso de tratamiento final, es decir, lavado normal, y concentración para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó por destilación a presión reducida para obtener acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A') (7,48 g, 88,6% GC, rendimiento del 92%) (punto de ebullición 87ºC/0,87 kPa).

Se determinó que la razón diastereomérica de acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A') que tiene la configuración relativa igual que la de la feromona sexual de OMB era el 92,8% dr por GC.

Acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A')

Aceite incoloro

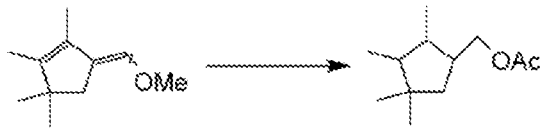
IR (D-ATR): v = 2957, 2873, 1743, 1458, 1367, 1242, 1042, 970 $cm^{-1}$.

$^{1}$H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,78 (3H, d, J = 7,3 Hz), 0,85 (3H, s), 0,95 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,97 (3H, s), 1,15 (1H, dd, J = 12,6, 9,2 Hz), 1,65 (1H, dq, J = 8,7, 7,3 Hz), 1,67 (1H, dd, J = 12,6, 7,6 Hz), 1,87-1,97 (2H, m), 2,05 (3H, s), 3,99 (1H, dd, J = 10,7, 6,9 Hz), 4,06 (1H, dd, J = 10,7, 5,8 Hz) ppm.

$^{13}$C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 10,22, 17,14, 21,02, 23,84, 29,73, 39,11, 41,28, 44,49, 44,52, 46,21, 68,76, 171,35 ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): 29, 43, 55, 69, 82, 97, 109, 123, 138, 154, 165, 178, 192.

Ejemplo 6: Síntesis de acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A)




(1A) (5A)

En un autoclave se colocaron el producto crudo 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2) obtenido según el ejemplo 2 (6,84 g, 78,0% GC, rendimiento crudo del 88,9%), tetrahidrofurano (27 g) y paladio al 5% sobre carbono (0,38 g), y el autoclave se llenó con gas hidrógeno, seguido por agitación durante 18 horas. El contenido sólido se filtró, y después se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5% (15,4 g) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Se añadió una solución acuosa de borohidruro de sodio al 10% (7,3 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con hexano, y la fase orgánica se separó y después se sometió a proceso de tratamiento final, es decir, lavado normal, y concentración para obtener un producto crudo (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4). Posteriormente, se añadieron piridina (7,59 g) y anhídrido acético (5,88 g) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Después de completar la agitación, se añadieron agua y hexano, y la fase orgánica se separó y después se sometió a proceso de tratamiento final, es decir, lavado normal, y concentración para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó por destilación a presión reducida para obtener acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A) (5,87 g, 90,46% GC) (punto de ebullición de 92 a 96ºC/1,1 kPa).

El producto crudo se obtuvo en un rendimiento del 68% a partir de 4-(metoximetileno)-1,1,2,3-tetrametil-2-ciclopenteno (1A) y en un rendimiento global de 55% a partir de 2,3,4,4-tetrametil-2-ciclopenten-1-ona (6).

Se determinó que la razón diastereomérica de acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A') que tiene la configuración relativa igual que la de la feromona sexual de OMB era el 78,1% dr por GC.

Acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A)

Aceite incoloro

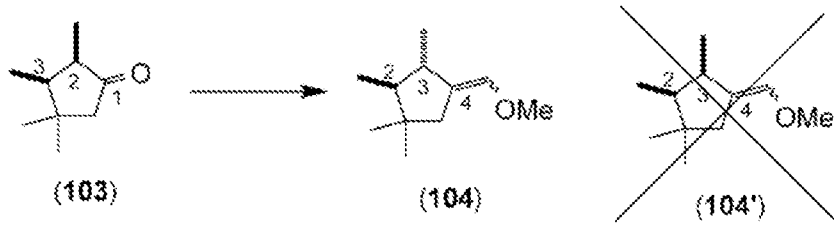
IR (D-ATR): v = 2956, 2872, 1743, 1455, 1366, 1242, 1042, 970 $cm^{-1}$.

$^{1}$H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$): isómero principal, δ = 0,78 (3H, d, J = 7,3 Hz), 0,85 (3H, s), 0,95 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,97 (3H, s), 1,15 (1H, dd, J = 12,6, 9,2 Hz), 1,65 (1H, dq, J = 8,7, 7,3 Hz), 1,67 (1H, dd, J = 12,6, 7,6 Hz), 1,87-1,97 (2H, m), 2,05 (3H, s), 3,99 (1H, dd, J = 10,7, 6,9 Hz), 4,06 (1H, dd, J = 10,7, 5,8 Hz) ppm.

$^{13}$C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$): isómero principal, δ = 10,22, 17,14, 21,02, 23,84, 29,73, 39,11, 41,28, 44,49, 44,52, 46,21, 68,76, 171,35 ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): 29, 43, 55, 69, 82, 97, 109, 123, 138, 154, 165, 178, 192.

Ejemplo sintético comparativo: Síntesis de (2S*,3S*)-4-(metoximetileno)-1,1,2,3-tetrametilciclopentano (104) a partir de (2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametil-2-ciclopenten-1-ona (103)




A una mezcla de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (4,46 g) y tetrahidrofurano (10 g) se añadió tert-butóxido de potasio (1,35 g) en una atmósfera de nitrógeno enfriando en hielo y agitando. La mezcla se agitó durante 20 minutos, y después se añadió una mezcla de (2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametil-2-ciclopenten-1-ona (103) (1,50 g, 85,6% GC) y tolueno (10 g). La temperatura de la mezcla se subió a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 horas. Se añadieron agua y éter dietílico, y la fase orgánica se separó y después se sometió a proceso de tratamiento final, es decir, separación, lavado, filtración, secado y concentración, para obtener 4-(metoximetileno)-1,1,2,3-tetrametilciclopentano como un producto crudo (1,41 g, 75,8% GC, rendimiento crudo del 63,5%).

El producto así preparado era la forma (2S*,3S*) (104) formada al someter el grupo metilo en la posición 2 del sustrato (2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametil-2-ciclopenten-1-ona (103) a epimerización seguido por una reacción de Wittig. La forma (2S*,3R*) (104') que tiene la configuración relativa igual que la de la feromona sexual de OMB no se confirmó que estuviera presente por análisis de GC-MS.

La confirmación de la configuración relativa se llevó a cabo procesando el producto de reacción de una manera similar a los ejemplos 2, 4 y 5, convirtiendo el producto resultante en acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A), y comparando los datos observados con los datos de propiedades físicas descritos en la bibliografía no de patentes 3.

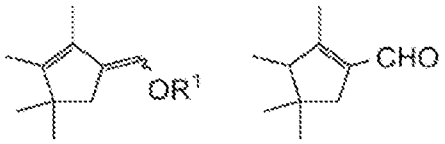
**Aplicabilidad industrial**

Los resultados indican que el proceso de preparación de la presente invención hace posible prepara de forma segura, eficaz, selectiva e industrial un compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, en particular acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo, que se usa como la feromona sexual de una plaga agrícola grave, OMB, y es prometedor para aplicaciones tal como pronosticar brotes de la plaga y controlar la plaga, en comparación con métodos conocidos y son muy valiosos para aplicaciones industriales.

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído de la siguiente fórmula (2), el proceso comprende

someter un compuesto éter vinílico de la siguiente fórmula general (1) a una reacción de hidrólisis para formar 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2)



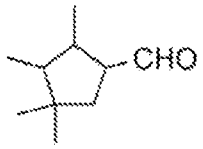

(1) (2)

en donde en la fórmula general (1), $R^1$ representa un grupo hidrocarburo monovalente que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, y la línea ondulada representa la forma E, la forma Z, o una mezcla de las mismas.

2. Un proceso para preparar 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído de la siguiente fórmula (3), el proceso comprende:

el proceso según la reivindicación 1 para preparar 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2), y

someter el 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2) así obtenido a una reacción de hidrogenación para formar 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3)

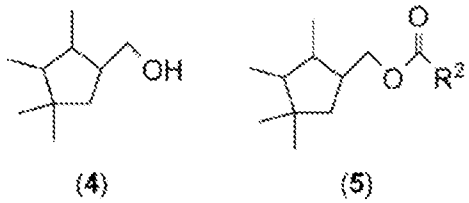



(3)

3. El proceso para preparar un compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo de la siguiente fórmula general (5), el proceso comprende:

el proceso según la reivindicación 2 para preparar 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3),

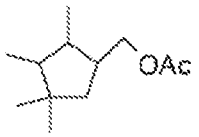
someter el 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3) así obtenido a una reacción de reducción con un agente reductor para formar (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol de la siguiente fórmula (4), y someter el (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4) así obtenido a una reacción de esterificación para formar el compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5)



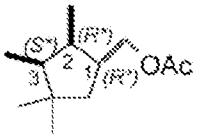

(4) (5)

en donde en la fórmula general (5), $R^2$ representa un grupo hidrocarburo monovalente que tiene de 1 a 15 átomos de carbono.

4. El proceso para preparar un compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5) según la reivindicación 3, en donde el compuesto carboxilato (5) es acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo de la siguiente fórmula (5A) y comprende acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo de la siguiente fórmula (5A') en una razón diastereomérica, dr, del 50% o más entre cuatro diastereómeros de acetato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo




(5A)




(5A')

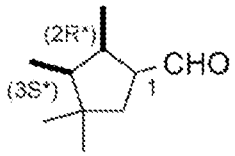
en donde en las fórmulas (5A) y (5A'), Ac representa un grupo acetilo, y (R*), (S*), el enlace en negrita y el enlace a trazos representan una configuración relativa (de aquí en adelante la misma).

5. El proceso según la reivindicación 4, en donde el 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3) es como (1RS,2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído de la siguiente fórmula (3'), el proceso además comprende

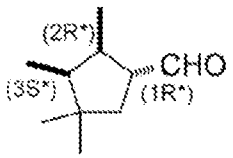
someter el (1RS,2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3') a una reacción de isomerización para formar (1R*,2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído de la siguiente fórmula (3'');

en donde la reacción de reducción se lleva a cabo en el (1R*,2R*,3S*)-2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3'') así obtenido para formar (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4'); y

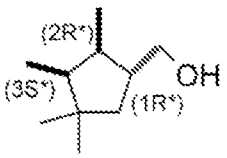
en donde la reacción de esterificación se lleva a cabo en el (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metanol (4') así obtenido para formar acetato de (1R*,2R*,3S*)-(2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5A')




(3')



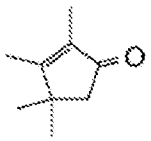

(1R*,2R*,3S*)-(3)
= (3'')



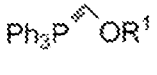

(1R*,2R*,3S*)-(4)
= (4')

6. El proceso para preparar 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído (2) según la reivindicación 1, el proceso además comprende

someter la 2,3,4,4-tetrametil-2-ciclopentenona de la siguiente fórmula (6) a una reacción de Wittig con un compuesto iluro de fósforo de la siguiente fórmula general (7) para formar el compuesto éter vinílico (1)




(6)

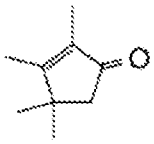



(7)

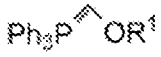
en donde, en la fórmula general (7), $R^1$ representa un grupo hidrocarburo monovalente que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, y Ph representa un grupo fenilo.

7. El proceso para preparar 2,3,4,4-tetrametilciclopentanocarbaldehído (3) según la reivindicación 2, el proceso además comprende

someter la 2,3,4,4-tetrametil-2-ciclopentenona de la siguiente fórmula (6) a una reacción de Wittig con un compuesto iluro de fósforo de la siguiente fórmula general (7) para formar el compuesto éter vinílico (1)



(6)

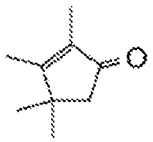


(7)

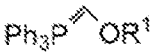
en donde, en la fórmula general (7), $R^1$ representa un grupo hidrocarburo monovalente que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, y Ph representa un grupo fenilo.

8. El proceso según la reivindicación 3 para preparar el compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5), el proceso además comprende

someter la 2,3,4,4-tetrametil-2-ciclopentenona de la siguiente fórmula (6) a una reacción de Wittig con un compuesto iluro de fósforo de la siguiente fórmula general (7) para formar el compuesto éter vinílico (1)



(6)

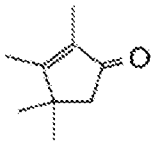


(7)

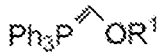
en donde, en la fórmula general (7), $R^1$ representa un grupo hidrocarburo monovalente que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, y Ph representa un grupo fenilo.

9. El proceso según la reivindicación 4 para preparar el compuesto carboxilato de (2,3,4,4-tetrametilciclopentil)metilo (5), el proceso además comprende

someter la 2,3,4,4-tetrametil-2-ciclopentenona de la siguiente fórmula (6) a una reacción de Wittig con un compuesto iluro de fósforo de la siguiente fórmula general (7) para formar el compuesto éter vinílico (1)



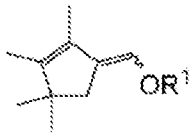
(6)



(7)

en donde, en la fórmula general (7), $R^1$ representa un grupo hidrocarburo monovalente que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, y Ph representa un grupo fenilo.

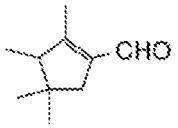
10. Un compuesto éter vinílico de la siguiente fórmula general (1):



(1)

en donde $R^1$ representa un grupo hidrocarburo monovalente que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, y la línea ondulada representa la forma E, la forma Z, o una mezcla de las mismas.

11. El 2,3,4,4-tetrametil-1-ciclopentenocarbaldehído de la siguiente fórmula (2):




(2)