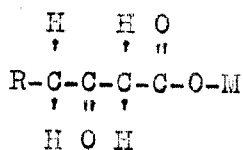


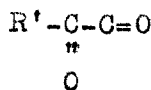




191401



fórmula III



Fórmula IV

5 Hay gran variedad de radicales que cualquier profesional podrá utilizar como R y R'. Así, R puede originarse de cualquier combinación del tipo R-CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-COO-M, fórmula III (donde M es un metal alcalino tal como sodio o potasio). R' puede originarse de cualquier combinación del tipo R'-CO-CHO, fórmula IV.

10 Los reactivos para preparar las hidroxidicetonas son las sales alcalinas de ácidos beta-ceto del tipo R<sub>1</sub>CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-COO-M (fórmula III) y los glioxales sustituidos del tipo R'-CO-CHO (fórmula IV). Los glioxales sustituidos pueden prepararse por muy diversos métodos conocidos de los profesionales, siendo uno de estos métodos convenientes la oxidación de metil-cetonas, R'-CO-CH<sub>3</sub>, o aldehidos con un grupo alfa-metilénico, R'-CH<sub>2</sub>-CHO, por bióxido de selenio. Así la acetona puede oxidarse para formar piruvaldehido, CH<sub>3</sub>-CO-CHO y la acetofenona para formar fenilglioxal C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CO-CHO. Las sales alcalinas de ácidos beta-ceto, pueden prepararse saponificando los correspondientes ésteres de beta-ceto a la temperatura ambiente o más baja mediante soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos. Cualquier exceso de álcali que quede al final de la saponificación puede neutralizarse con ácido o haciendo pasar por la solución bióxido carbónico en burbujas. Ciertos ácidos beta-ceto que son lo bastante estables, tales como el



191401'

ácido beta-osocaprílico, pueden aislarse como tales almacenarse a baja temperatura y neutralizarse con álcali acuoso frío cuando se van a usar.

La síntesis de combinaciones del tipo representado en la fórmula I consiste en hacer reaccionar, en cantidades virtualmente equimoleculares, a la temperatura ambiente o más baja, un glioxal sustituido del tipo representado en la fórmula IV con un ácido beta-ceto del tipo de la fórmula III (M=hidrógeno) o con una de sus sales alcalinas (fórmula III, M=sodio o potasio) manteniéndose el pH de la solución con preferencia entre unos 5 y unos 9. No es aconsejable hacer la solución demasiado alcalina ni demasiado ácida. Si es demasiado alcalina, algo del glioxal sustituido puede modificarse para formar un hidroxí-ácido, al paso que si es demasiado ácida, puede descomponerse algo del ácido beta-ceto; en tal caso, se reducirán los rendimientos del producto deseado. Para mantener el pH dentro de los límites deseables, la reacción puede realizarse en presencia de neutralizadores, o bien pueden añadirse ácido o álcali conforme avanza la reacción. El glioxal sustituido puede usarse puro o en solución. Si el mismo es solo moderadamente soluble en agua, tal como el fenilglioxal, la mezcla de reacción puede agitarse o puede añadirse un co-disolvente tal como el alcohol. Siempre que la solución no se haga demasiado ácida ni demasiado alcalina al principio, el pH tenderá a ajustarse a un valor adecuado a causa de la producción de bicarbonato alcalino, realizándose la reacción probablemente por el mecanismo repre-

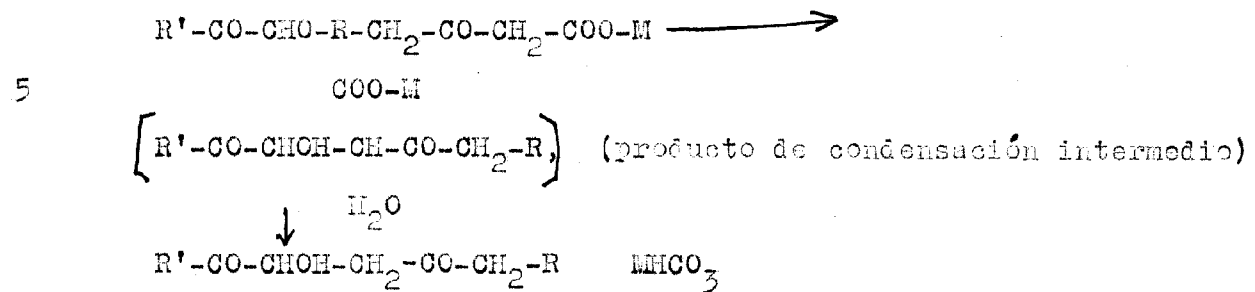


1950

191401

sentado en la ecuación 1, donde M es un metal alcalino tal como Na o K.

Ecuación 1.



Es evidente por varias razones que el producto de condensación intermedio (no aislado) de la ecuación 1 se descarboxila espontáneamente. En primer lugar, en los casos en que R es lo bastante grande para hacer la hidroxidicetona difícilmente soluble en agua (por ejemplo, cuando R es butilo), la hidroxidicetona se separa de la mezcla de reacción como un aceite durante el avance de la reacción. En segundo lugar, cuando la reacción se lleva a cabo en condiciones alcalinas, la hidroxidicetona puede extraerse directamente de la mezcla de reacción que es aun débilmente alcalina al final de la reacción; en tercer lugar, cuando la reacción se realiza en condiciones alcalinas, después de haber extraído la hidrodicetona, una valoración del líquido extraído resultante en busca de bicarbonato alcalino indica que prácticamente se ha producido la cantidad teórica.

Si por medio de neutralizadores o por adición de ácidos la reacción se lleva a cabo en condiciones ácidas, la formación del producto de condensación intermedio tiene lugar como se ve en la ecuación 1, donde M es ahora Hidrógeno



191401

más bien que un metal alcalino, y el bióxido carbónico resultante de la descarboxilación del producto de condensación intermedio queda libre como un gas en vez de aparecer como bicarbonato alcalino.

5 Los mecanismos arriba propuestos no deben considerarse como limitativos del invento en modo alguno, porque las reacciones pueden de hecho tener lugar de distinta manera.

Las reacciones están por lo común virtualmente completas en unas seis horas a la temperatura ambiente, pero se pueden dejar continuar durante un periodo más largo. Las hidroxidicetonas pueden separarse de las mezclas de reacción, secarse y destilarse en el vacío, o pueden extraerse con un disolvente tal como éter. La solución etérea se lava luego, se seca y el éter se evapora, sometándose el residuo a la destilación en vacío alto. Los rendimientos usualmente son de 50 a 75% aproximadamente de la teoría. Aunque preferimos soluciones acuosas o acuoso-alcohólicas, entra en la finalidad del invento realizar la preparación de las hidrodicetonas en disolventes orgánicos. Ejemplos específicos de la preparación de hidroxidicetonas del tipo representado por la fórmula 1 se describirán en la sección experimental.

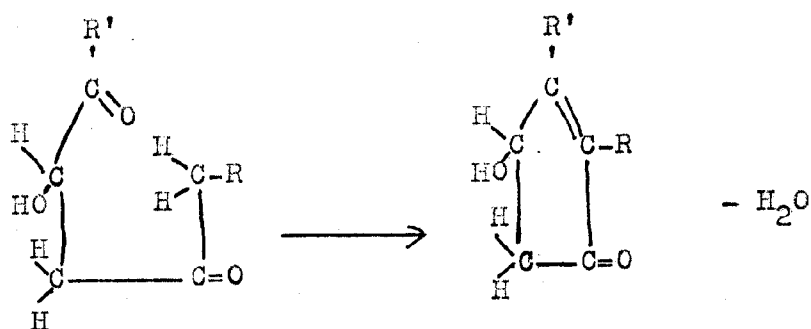
25 Las ciclopentenolonas se preparan cristalizando hidroxidicetona en un medio alcalino adecuado. Cuando las hidroxidicetonas se tratan con soluciones acuosas o acuoso-alcohólicas de agentes de ciclización alcalina tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de bario, piperidina o hidróxidos amónicos cuaternarios, se elimina agua in-



191401

tramolecularmente y las hidroxidicetonas se convierten ahora en ciclopentenolones como se ve en la ecuación 2. El empleo de 10 a 20 volúmenes de una solución acuosa de hidróxido sódico al 1-10% ha resultado ser totalmente satisfactorio. Aunque es preferible usar las hidroxidicetonas destiladas, también se pueden emplear los productos brutos sin destilar. Aunque preferimos soluciones acuosas o acuoso-alcóholicas, entra en la finalidad del invento realizar las cristalizaciones en disolventes orgánicos.

10 Ecuación 2



15 Los ésteres beta-ceto que figuran en la tabla I más adelante, se prepararon empleando los procedimientos generales descritos por Soloway y la Forge, J. Am. Chem. Soc., 69,2677 (1947), Green y la Forge, J. Am. Chem. Soc., 70,2287 (1948) y Wallingford, Homeyer y Jones, J. Am. Chem. Soc., 63,2252 (1941) salvo el 3-oxo-7-octenoato de metilo, que se preparó por el método de Harper, J. Chem. Soc., 892 (1946).

25 Varios ácidos beta-ceto se prepararon saponificando los correspondientes ésteres con un ligero exceso de solución acuosa de hidróxido potásico al 5-10% a unos 5° durante tres días. Después de acidificar a rojo Congo con ácido sul-



191401

fúrico o clorhídrico diluidos se obtuvieron los ácidos ceto  
libres. Así se prepararon ácido beta-oxocaprílico, punto de  
fusión 75-76° (dec.) [c.f. Locquin, Bull. Soc., Chin. 31 (3),  
597 (1904)] y ácido 3-oxo-6-octénoico, p.f. 71-72° (dec.).

5 Estos ácidos son estables durante meses en el refrigerador pe-  
ro se descomponen lentamente a la temperatura ambiente liber-  
tando bióxido carbónico. Se preparó de igual manera ácido-3-  
oxo-6-hepténoico pero se aisló como un aceite que cristaliza  
al enfriarlo con hielo seco y se funde al calentarlo a la tem-  
10 peratura ambiente con lenta descomposición.

Se preparó piruvaldehído de acetona y bióxido de  
selenio por el procedimiento general de Riley y colaboradores  
(J. Chem. Soc. 1875 (1932); 621 (1938). Se preparó hidrato  
de feniglixal según la obra "Organic Synthesis", vol. colec-  
15 tivo II pag. 509 (1943), John Wiley and Sons, Inc., Nueva  
York, N.Y. El piruvaldehído se ensayó por los métodos de  
Friedemann, J. Biol. Chem., 73,331 (1927) y Simón y Neuberg,  
Biochem Zeit., 232,479 (1931).

Los procedimientos usados por nosotros en la pre-  
20 paración de las hidroxidicetonas de la fórmula I fueron los  
siguientes:

proced<sup>o</sup> A.- El ácido beta-ceto se aisló como se  
describe arriba, se mezcló con agua fría de hielo y se neu-  
tralizó exactamente con solución de hidróxido sódico al 10%  
25 fría. Se añadió el piruvaldehído, usualmente disuelto en un  
poco de agua, y la alcalinidad se reguló a un pH de 8 aproxi-  
madamente. Es indiferente que el piruvaldehído se haya poli-



191401

merizado durante el almacenaje en el refrigerador, porque o bien se disocia al estar en reposo en solución acuosa diluída o bien ocurre un cambio de equilibrio al monómero cuando reacciona. Cuando se empleó hidrato de fenil-glicosal que no es muy soluble en agua, la mezcla de reacción se sacudió o agitó.

Si el medio de reacción es demasiado alcalino, algo del glicoxal sustituido se puede convertir en un hidroxidácido antes de poder reaccionar con la sal del ácido beta-ceto. En los casos en que las hidroxidicetonas son insolubles, la mezcla de reacción se vuelve nebulosa en unas dos horas y el producto de reacción oleoso se separa prácticamente por completo durante varias horas más. Las hidroxidicetonas de peso molecular más bajo pueden separarse parcialmente o no según su solubilidad y el volumen de la mezcla de reacción. En estos casos, las soluciones se saturaron de cloruro sódico antes de la extracción.

Después de un período de dieciseis horas a varios días, la mezcla de reacción se extrajo con éter libre de peróxido. La solución etérea se lavó con solución de sal saturada y después de secar sobre sulfato sódico, el disolvente se separó y el residuo se destiló en alto vacío. Hubo poca o ninguna corrida previa, pero había usualmente una fracción, no ulteriormente investigada, de punto de ebullición considerablemente más alto que la combinación deseada.

Proced<sup>o</sup> B. - Es el mismo que el procedimiento A, salvo que el éster beta-ceto se saponificó con un ligero exce-



26 E

191401

5 so de una solución de hidróxido potásico al 5-20% durante varios días en el refrigerador. El álcali en exceso se neutralizó con ácido sulfúrico diluido, se añadió el glicoxal sustituido y la alcalinidad se ajustó a un pH de 8 aproximadamente.

10 Proced<sup>o</sup> C.- Es el mismo que el B, salvo que en vez de neutralizar la solución alcalina del ácido beta-ceto con ácido sulfúrico diluido, la solución se saturó con bióxido carbónico usando un dispersador poroso. El exceso del álcali se convierte así en bicarbonato, dando un pH adecuado, y el glicoxal sustituido puede añadirse sin ulterior regulación de la alcalinidad.

15 Por estos procedimientos generales se preparó cierto número de hidroxidicetonas del tipo representado en la fórmula I. La tabla II muestra un número de hidroxidicetonas preparadas por uno de los procedimientos A, B o C y las condiciones de reacción y las constantes físicas de las hidroxidicetonas. La tabla III presenta los datos analíticos en las hidroxidicetonas y sus derivados semicarbazónicos (preparados en solución de piridina y etanol). Los análisis de los derivados semicarbazónicos indicaron que se había eliminado agua de manera que son o bien anhidrodisemicarbazonas o derivados de pirazolina. Las anhidrodisemicarbazonas pueden obtenerse en formas de baja y alta fusión según el disolvente usado para la recristalización.

25 Siguen a continuación experimentos típicos que describen la preparación de hidroxidicetonas y algunas variacio-



191401

nes que pueden emplearse:

3-hidroxil-2,5-decanediona (tabla II, combinación

5 A).-- Se empleó el procedimiento A. 30 gramos de ácido beta-  
onocaprílico (0.19 mol.) se mezclaron con 50 ml. de agua fría  
en un frasco con tapón de vidrio que se mantuvo frío en un  
baño de hielo y se valoró con solución de hidróxido sódico  
al 10% hasta que fué justamente alcalino a la fenolftaleína.  
El frasco tapado se agitó vigorosamente hacia el final de la  
valoración. Se añadieron 18 gr. de piruvaldehído (ensayo  
10 87.6%) (0.22 mol.) y se enjuagó con un poco de agua. La al-  
calinidad de la mezcla de reacción se ajustó a un pH de 8 a-  
proximadamente usando un papel de ensayo de pH, por la cuida-  
dosa adición de un poco de solución de hidróxido sódico al  
10%. El volúmen total de la mezcla de reacción era de 200  
15 ml. En unas dos horas a la temperatura de la habitación, la  
solución se volvió lechosa y el producto de reacción oleoso  
que se formaba subió a la superficie. A los dos días, la mez-  
cla de reacción era aun débilmente alcalina. Se extrajo va-  
rias veces con éter; los extractos se combinaron y lavaron va-  
rias veces con solución saturada de cloruro sódico y después  
20 de secar el extracto sobre sulfato sódico anhidro, el éter  
se destiló dejando un residuo de 32 gr. de aceite amarillo  
que se destiló en el vacío. Después de una pequeña corrida  
previa, la fracción principal se recogió a 89-95° (0.05 mm.)  
25 destilando la mayor parte de ella a 93-95°  $n_D^{25}$  1.4514; rendi-  
miento 23 gr. (65%). Hubo también una fracción de ebullición  
más alta, por ejemplo, 150-155° a 0.15 mm., que no se inves-



191401

tigó.

Una parte de la mezcla de reacción, después de extraída con éter, se valoró en cuanto al bicarbonato sódico usando solución de ácido sulfúrico 1N y un indicador de naranja de metilo, hirviéndose la solución hacia el final de la valoración. Se encontró la cantidad teórica de bicarbonato sódico.

Se realizó un experimento similar empezando con ácido beta-oxocaprílico y una combinación pura de bisulfito sódico y piruvaldehído (en vez de piruvaldehído) con regulación final de la alcalinidad a un pH de 8 aproximadamente. Después de dos días de reposo, se separó muy poco aceite. La mezcla de reacción se acidificó a rojo de congo, con ácido sulfúrico diluido (1:4) y se calentó durante 15 minutos en el baño de vapor bajo un condensador de reflujo para descomponer cualesquiera combinaciones de adición de bisulfito. El producto se aisló como de costumbre por extracción con éter y destilación en vacío, dando solo un rendimiento de 19% de 3-hidroxi-2,5-decanediona.

Se hizo otro experimento con piruvaldehído comercial. Este producto se suministró en solución acuosa de 30% aproximadamente, pero se observó que contenía formaldehído, sustancias ácidas y otras impurezas desconocidas. Se usó el procedimiento B. 99 gr. (0.53 moles) de beta-oxocaprilato de etilo de mezclaron con 195 ml. de una solución fría como hielo que contenía 39 gr. de hidróxido potásico (ensayó 86%) (0.60 mol.). Después de tres días de reposo en el refrigera-



1014011

5 dor, el exceso de álcali se neutralizó aproximadamente por la adición lenta de ácido sulfúrico diluído (1:4). Se añadieron 140 gr. de piruvaldehído comercial (30%) 0.58 mol) y la solución se reguló a pH aproximado de 7.5-8 añadiendo solución de hidróxido potásico al 10%. El volúmen total de la mezcla de reacción fué de 537 ml. En 90 minutos, el producto de reacción empezó a separarse como un aceite que sobrenadaba. A las cuatro horas se habían separado 104 ml., pero después no hubo ulterior aumento. Al día siguiente, el producto se aisló en la forma habitual por extracción con éter y destilación para un rendimiento, después de una pequeña corrida previa de 50.9 gr. (52%) de punto de ebullición. 105-110° a 0.4 mm.,  $n_D^{25}$  1.4532. La nueva destilación dió 41.7 gr. por ejemplo 90-98° a 0.05 mm.,  $n_D^{25}$  1.4528.

15 Para hacer ver que la reacción se puede realizar en condiciones ácidas, una solución de beta-oxocaprilato sódico (0.05 mol.) se hizo reaccionar con piruvaldehído en presencia de un neutralizador consistente en una solución de ácido cítrico (0.1 mol) parcialmente neutralizado con hidróxido sódico. El pH inicial de la mezcla de reacción era 4.9, y se dejó que la reacción prosiguiera durante 24 horas, tiempo en el cual se desarrolló bióxido carbónico y el producto de reacción se separó como un aceite, siendo el pH final de 5.1. La extracción y destilación del producto en la forma usual dió 5.5 gr. (59%) de 3-hidroxi-2,5-decanediona.

25 3-hidroxi-8-noneno-2,5-diona (tabla II, combinación C)..- Además de preparar esta combinación de la manera



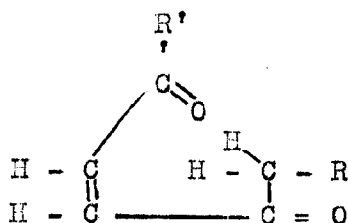
1950

191401

usual por el procedimiento A partiendo de ácido 3-oxo-6-heptéonico y piruvaldehído (véase tabla II, combinación (c) se preparó también usando dietil-acetal de píruvaldehído como fuente de píruvaldehído.

5 17,5 gr. (0.12 mol.) de dietil-acetal de píruvaldehído se sometieron a reflujo durante una hora con 1.6 gr. de ácido sulfúrico concentrado en 60 ml., de agua; la solución se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó por la adición lenta de unos 3 gr. de bicarbonato sódico. Se empleó el procedimiento C. Empezando con 17 gr. (110 mol) de 3-oxo-6-heptenoato de etilo, se saponificó a 5°. durante varios días con 7.1 gr. de hidróxido potásico (ensayo 87.5%) (0.11 mol.) en 80 ml. de agua, y la solución hidrolizada de dietil-acetal de píruvaldehído, siendo el tiempo de reacción de dos días y se obtuvieron 10.6 gramos (62% de rendimiento) de producto destilado,  $n_D^{25}$  1.4660.

El tratamiento de las hidroxidicetonas con anhídrido acético y acetato sódico anhidro condujo a la formación de anhidro combinaciones del tipo representado en la fórmula V. Las disemicarbazonas de éstas parecían ser idénticas a las anhidrodisemicarbazonas de las correspondientes hidroxidicetonas según demostraron su análisis y los puntos de fusión mixtos. Los datos analíticos de las anhidrocombinaciones y sus disemicarbazonas se presentan en la tabla IV.



fórmula V



238

191401

Las anhidro-combinaciones preparadas fueron 5-deceno-2,5-diona; 3,8-decadieno-2,5 diona; 3,8-nonadieno-2,5-diona; 3,9 decadieno-2,5-diona; de las correspondientes hidroxidicetonas.

5 El procedimiento para ciclizar las hidroxidicetonas para formar ciclopentanolonas es el que sigue: la hidroxidicetona se puso en un frasco o botella de Erlenmeller con tapón de vidrio y se añadieron 10-20 volúmenes de solución de hidróxido sódico al 1-10%. Aunque pueden usarse otros agentes de ciclización alcalinos tales como hidróxido potásico, 10 hidróxido bórico, hidróxidos amónicos cuaternarios y piperidina, se comprobó que el hidróxido sódico da uniformemente buenos rendimientos y fué el generalmente empleado. El aire se desplazó con nitrógeno y se puso el tapón ligeramente lubricado. Si se desean mas precauciones contra la oxidación, 15 puede usarse agua hervida para componer la solución alcalina, y se puede añadir a la mezcla de reacción una pequeña cantidad de hidroquinona. Luego se agitó de  $\frac{1}{4}$  a 4 horas en una máquina agitadora ocasionalmente de más tiempo. La mezcla de 20 reacción se vuelve amarilla en cuanto se añade álcali y luego usualmente se vuelve más oscura al proseguir la reacción. Después de extraer con éter libre de peróxido (en el caso de las ciclopentanolonas de peso molecular más bajo, después de saturar con sal, el extracto se lavó varias veces con solución de sal saturada, y después de secar sobre sulfato sódico el 25 disolvente se separó y el residuo se destiló en alto vacío. A veces hubo una pequeña corrida previa (probablemente hidro-



xidifetona no ciclizada). En cada caso, como en la destilación de las hidroxidicetonas, hubo una fracción, no más investigada, de punto de ebullición mucho más alto que la combinación deseada.

5 La tabla V presenta las ciclopentenolonas de la fórmula II que se prepararon. La combinación 3-hidroxi-2,5-hexanediona, ketol de Henze (tabla II, combinación H) no pudo ciclizarse con álcali; en su lugar dió una mezcla compleja de productos. Los datos analíticos de las ciclopentenolonas y sus semicarbazonas se presentan en la tabla VI. Las  
10 ciclopentenolonas son las combinaciones dl o racémicas que pueden resolverse por medios conocidos para rendir las formas d y l ópticamente activas.

Tabla I

15

Esteres beta-ceto.

A.	Punto de ebullición 0°	Pre-sión mm.	Indice refracción $n_D$
20 A. beta-oxocaprilato de etilo	108-112	11	1.4326 (25°)
B. 3-oxo-6-octenoato de etilo	110-120	10	1.4460 (25°)
C. 3-oxo-6-heptenoato de etilo	107-111	14	1.4393 (28°)
D. 6-metil-3-oxo-6-heptenoato de etilo	119-125	16	1.4468 (27°)
E. 3-oxo-7-octenoato de metilo	114-122	16	1.4500 (25°)
F. 7-metil-3-oxo-6-octenoato de etilo	135-136	15	1.4519 (25°)

1914

26 EN

Tabla II

Producto fórmula I	R	R'	Procedi <sup>o</sup>	Ester de puridad (a)		Piruvilado	Volúmen	Tiempo	Rendimiento	Producto destilado				
				Gramos	Tabla I					Gramos	Tabla I	g	mm.	
A.	-n-C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	-OH <sub>2</sub>	A	50	A	18	87.6	200	48	25	65	89.95	0.05	1.4514
B.	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OH <sub>2</sub>	-OH <sub>2</sub>	A	50.4	B	29.5	90	290	72	44.7	75	97-100	0.1	1.4679
C.	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OH <sub>2</sub>	-OH <sub>2</sub>	A	50	C	52.2	90	270	72	35	58	85.90	0.07	1.4657
D.	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub> -OH <sub>2</sub>	-OH <sub>2</sub>	C	44	D	24	76	254	24	25.7	53	98-102	0.3	1.4687
E.	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OH <sub>2</sub>	-OH <sub>2</sub>	C	50	E	52.2	72.4	255	16	38.4	77	94.97	0.2	1.4675
F.	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OH <sub>2</sub>	-OH <sub>2</sub>	C	47.5	F	25	76	300	24	32.2	68	106-109	0.5	1.4715
G.	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OH <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	B	28	G	22.5(b)		210	24	25.3	68	154-157(c)	0.8	
H.	-H	-OH <sub>2</sub>	C	65(d)		41.4	88.6		72	24.1 (c)	37	62-67	0.5	1.4497

(a) Véase Tabla I para los éteres; cuando se usó el procedimiento A se refiere el peso al sólido beta-ceto, no al éster. (b) Hidrato de fenilglicol. (c) Esta combinación pudo cristalizarse, por ejemplo, 38.5-39° (éster y éter de petróleo). (d) Acetoacetato de etilo. (e) El producto se extrajo con éter en un extracto continuo de la mezcla de reacción saturada con cloruro sódico.

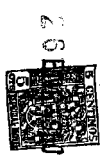


Tabla III  
Hidrocloruros y sus anhidros semicarbazonas

Combinación (a) Fórmula	Análisis		P.P. g	corr.	Fórmula	Anhidros semicarbazona	
	% calculado	% hallado				% calculado	% hallado
A $C_{10}H_{16}O_3$	64.48	64.10	224-225 (b)		$C_{12}H_{22}O_2N_6$	51.04	50.62
B $C_{10}H_{16}O_3$	65.19	64.75	227-228 (b)		$C_{12}H_{20}O_2N_6$	51.41	51.47
C $C_9H_{14}O_3$	63.51	62.82	228-229 (b)		$C_{11}H_{18}O_2N_6$	49.61	49.65
D $C_{10}H_{16}O_3$	65.19	65.28	225-226 (b)		$C_{12}H_{20}O_2N_6$	51.41	50.76
E $C_{10}H_{16}O_3$	65.19	65.01	220-221 (c)		$C_{12}H_{20}O_2N_6$	51.41	51.70
F $C_{11}H_{18}O_3$	66.64	66.80	214-215 (b)				
G $C_{14}H_{16}O_3$	72.39	72.56	238-239 (b)				6.98

(a) Véase tabla II para las combinaciones. (b) Recristalizado de ácido acético, se funde con descomposición. (c) Recristalizado de etanol al 95%, se funde con descomposición.



Tabla IV  
Combinaciones de la fórmula V y sus disemicarbazonas

Combinación	Fórmula V	P.F. °C. cor.	Fórmula	Análisis			P.F. °C. cor.	disemicarbazona
				% calculado	H	% hallado		
A	R -H-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	52-53 (a)	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	71.39	9.59	71.27	9.44	228-229 (b) o 224-225 (d)
B	-CH <sub>2</sub> OH-CH <sub>2</sub>	52-53 (a)	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	72.26	8.49	71.74	8.35	231-232 (b) 228-229 (d)
C	-CH <sub>2</sub> OH-CH <sub>2</sub>	acetato (e)						220-221 (b)
E	-OH-CH <sub>2</sub> OH-CH <sub>2</sub>	acetato (e)						214-215 (d)

(a) Recristalizado de éter de petróleo.- (b) Recristalizado de etanol al 25%, se funde con descomposición.- (c) Análisis, calculado para C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>; C, 51.04; H, 7.86. Hallado C, 51.39; H, 7.94.- (d) Recristalizado de ácido acético, se funde con descomposición.- (e) Cristalizado en el refrigerador, se funde al calentarse.

2  
50

Tabla V  
Ciclopentenedionas fe la fórmula II

Producto R	Fórmula R <sup>1</sup>	Hidroxidoetona usada (a) tabla II	Alcali usado %	Alcali usado ml.	Tiempo Horas	Rendimiento Gramos % teoría	Producto destilado punto ebullición °C	Producto destilado densidad mm.	D <sub>25</sub>
A.	-H-O <sub>4</sub> H <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	2	140	16	63	110-113	0.07	1.4920 (b)
B.	-CH <sub>2</sub> OH-CHOH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	1	500	1.5	62	110-114	0.15	1.5143
C.	-OH <sub>2</sub> OH-CH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	10	200	1	59	100-103	0.15	1.5141
D.	-CH <sub>2</sub> C(OH <sub>2</sub> )-OH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	2	640	3	66	115-120	0.3	1.5113 (d)
E.	-OH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH-CH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	2	225	3	47	109-113	0.2	1.5089
F.	-CH <sub>2</sub> OH=C(OH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	2	375	4	57	116-119	0.3	1.5100
G.	-OH <sub>2</sub> OH-CH <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	225	4	51	153-156	0.6	1.5975 (e)

(a) Véase tabla II para las hidroxidoetonas usadas.- (b) La regeneración de la semicarbazona y la destilación dieron un producto de por ejemplo 111-113° (0.2 mm.), n<sub>D</sub><sup>25</sup> 1.4945.- (c) La hidroxidoetona di- suelta en un poco de etanol se vertió a gotas lentamente en el álcali con agitación en un frasco barrido por nitrógeno.- (d) La regeneración de la semicarbazona y la destilación dieron un producto de por ejemplo 112-114° (0.3 mm.) n<sub>D</sub><sup>25</sup> 1.5120.- (e) Regenerada de la semicarbazona, esta com binación cristalizó por ejemplo 97.5-98.5 (beneno-éter de petróleo).

26  
50

TABLE VI  
Ciclohexenolones y sus semicarbazonas

Combinación (a)	Fórmula	Análisis		P. f. cor.	Fórmula	Análisis	
		% calculado	% hallado			% calculado	% hallado
A	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	71.39	71.10(c)	199-200	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	58.64	58.79
B	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	72.26	71.75	222-223	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	59.17	59.29
C	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	71.02	70.23	213-214	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	57.40	57.90
D	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	72.26	72.48(c)	213-214	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	59.17	59.29
E	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	72.26	71.88	195-196	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	59.17	58.78
F	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	73.29	73.44	222-223	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	17.70(d)	17.84(d)
G	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	73.48	6.59	212-213(f)	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	66.40	6.37

(a) Para las combinaciones véase tabla V.- (b)

Recristalizado de metanol y acetato etílico, se funde con descomposición.- (c) Análisis de la combinación regenerada de su semicarbazona y destilada.- (d) Nitrogeno.- (e) Análisis del compuesto cristalino, véase tabla V, nota E.- (f) Recristalizado de ácido acético, se funde con descomposición.



191401

La 2-(2-butenil)-4-hidroxi-3-metil-2-ciclopenten-  
l-ona (sintética) (fórmula II,  $R = CH_2CH=CHCH_3, R' = -CH_3$ ), que he-  
mos preparado no es idéntica a la dl-cinerolona natural al que  
se había asignado la misma fórmula estructural [(La Forge y  
5 Soloway, J. Am. Chem. Soc. 69, 2932 (1947)]. Las dos aparecen  
ser cis-trans o geométricos isómeros. Mezclas de los corres-  
pondientes derivados muestran depresiones de punto de fusión  
definidas. Sin embargo, en la hidrogenación, estas dos ci-  
clopentenolonas rinden el mismo producto, dl-dihidrocinerolo-  
na.

Todas las ciclopentenolonas sustituidas aquí des-  
critas en la tabla V se esterificaron con ácido monocarboxí-  
lico de d-trans-crisantemo-monocarboxílico, natural dando és-  
teres análogos a la cinerina I. Además, dos de ellas, fórmu-  
la II,  $R' = -CH_3, R = -CH_2CH=CHCH_3$  y fórmula II,  $R' = -CH_3, R =$   
15  $-CH_2CH=CH_2$ , se esterificaron con ácidos monocarboxílicos  
sintéticos de dl-cis- y dl-trans-crisantemo. Estos ésteres  
se prepararon mezclando una solución de benceno del cloru-  
ro de ácido monocarboxílico de crisantemo con una solución  
20 de benceno de la ciclopentenolona que contenía un ligero ex-  
ceso molecular de piridina. Al cabo de un día, se añadió  
éter y la solución etérea se lavó sucesivamente con agua,  
ácido diluido, solución de bicarbonato sódico diluida, y lue-  
go con solución de cloruro sódico saturada. Después de se-  
25 car la solución etérea, el disolvente se separó en el vacío  
dejando el éster.

La tabla VII contiene datos acerca de la toxicidad.



dad de algunos ésteres de las nuevas ciclopentenolonas para las moscas domésticas, y las tablas VIII y IX dan datos sobre formulaciones de aerosol que contienen éster del ácido monocarboxílico de d-trans-crisantemo de 2-anil-4-hidroxi-3-metil-2-ciclopenten-1-ona (éster A de las tablas VIII y IX) y el éster de ácido monocarboxílico de d-trans-crisantemo de 4-hidroxi-3-metil-2-(2-metilalil)-2-ciclopenten-1-ona (éster M de las tablas VIII y IX).

Además de los ésteres contenidos en la tabla VII, la 2-anil-4-hidroxi-3-metil-2-ciclopenten-1-ona se ha esterificado de igual manera con los ácidos siguientes (pasando por cloruros ácidos):

ácido 2-(1-metilbencil)ciclopropanocarboxílico.

ácido 2-metil-2-(1-metilbencil)ciclopropanocarboxílico.

ácido 3-isobutil-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico.

ácido 2-metil-2-(3-metil-3-butenil)ciclopropanocarboxílico.

ácido 2,3-dimetil-3-(1-metilpropenil)ciclopropanocarboxílico

ácido monocarboxílico de dl-crisantemo, mezcla cis-trans sintética.

Todos estos ésteres mostraron toxicidad y mortandad para las moscas domésticas.

Los ésteres sintéticos tienen ciertas ventajas sobre el extracto de piretro o pelitre, tal como estar libres de impurezas irritantes y de impurezas insolubles que causan dificultades de atascamiento en las fórmulas usadas para insecticidas del tipo de aerosol.

Los ésteres insecticidas pueden formularse de varias maneras conocidas de los profesionales, para su uso co-



mo polvos, pulverizaciones, aerosoles emulsiones, soluciones en keoseno o disolvente orgánico etc. Por supuesto, pueden también usarse con sinergifantes, o con otros insecticidas tales como DDT, hexacloruro de benceno, rotenona, clordana etc.

5

Tabla VII  
Toxicidad de los ésteres de ciclopenteno-  
lona para las moscas domésticas.

10	Ciclopentolona usada(a)	ácido usado para preparar el éster	concentración del éster(b) mg/ml	mortandad 25 minutos %	Mortalidad % en un día
	A	ácido monocarboxílico de d-trans-crisantemo natural	32	100	89
			16	100	66
			8	100	35
15	B	"	4	100	74
			2	100	62
			1	100	37
20	C	"	1	100	77
			0.5	100	58
			0.25	100	44
25	D	"	2	100	78
			1	100	65
			0.5	100	48
30	E	"	4	100	68
			2	100	39
			1	98	16
35	F	"	16	100	67
			8	100	45
			4	97	27
40	G	"	8	100	77
			4	100	40
			2	98	23
45	B	ácido monocarboxílico de d-cis-crisantemo	8	100	75
			4	100	40
			2	100	28
50	C	"	2	100	80
			1	100	47
			0.5	100	34
55	B	ácido monocarboxílico de d-trans-crisantemo	8	100	70
			4	100	54
			2	100	29
60	C	"	2	100	81
			1	100	58
			0.5	100	26
65	25	Piretrinas naturales en keroseno refinado	3.66	100	66;71;71
			1.83	100	44;47;55
			0.92	100	24;29;33



191401

(a) Véase tabla V para las ciclopentenolonas de la fórmula II usadas.-(b) El disolvente fué keroseno refinado y se hicieron ensayos por el método de disco giratorio o (Kampbell y Sullivan, jabón 14 (6):119 (1938)).

5

Tabla VIII  
Ensayos de fórmulas de aerosol sobre moscas domésticas a una dosis de 4.63 gr. por mil pies cúbicos. Promedio de cuatro ensayos.

Muestra número	Material	Concentración %	% mortandad minutos			% matanza en un día
			5	10	15	
G-580	Ester A cloruro metileno freón-12	1 10 89	81	95	99	79
G-581	Ester M cloruro metileno freon-12	1 10 89	51	80	93	45
G-583	20% extracto de piretro cloruro metileno freón 12	5(a) 6 89	65	83	90	49

25

(a) Piretrinas 1%

Tabla IX  
Ensayos de fórmulas de aerosol sobre moscas domésticas a dosis de 1.16 gr./100 pies cúbicos Promedio de tres ensayos

30

Muestra Número	Material	Concentración %	% mortandad en minutos			% matanza en un día
			5	10	15	
G-587	Ester A DDT	0.4 3	61	72	85	93
G-588	Aceite lubricante Ciclo-hexanona Deobasa Freón-12	5 5 1.6 85	55	73	85	94
G-588	Ester M DDT Aceite lubricante Ciclo-hexanona Deobasa Freón-12	0.4 3 5 5 1.6 85	55	73	85	94

45



	G-586	Piretrinas purificadas	0.4	16	37	52	88
		DDT	3				
5		aceite lubricante	5				
		Ciclo hexanona	5				
		Deobasa	1.6				
		freón-12	85				
10	G-179	Piretrinas (a)	0.4	20	44	61	93
		DDT	3				
		aceite lubricante	5				
		Ciclo hexanona	5				
15		Freón-12	85				

(a) Se usó 2% de un extracto de piretro al 20%

Aunque el objeto primario de este invento es la preparación de ésteres de ciclopentanelonas sintéticas que tienen un orden elevado de toxicidad y mortandad insecticidas, entra en la finalidad del invento preparar ésteres de las nuevas ciclopentenolonas usando anhídridos ácidos o cloruros ácidos de otros ácidos tales como el fórmico, el acético, el propiónico, el palmítico, el esteárico u otros grasos, ácidos alifáticos no saturados tales como el oléico, ácidos cíclicos o policíclicos saturados o no, ácidos aromáticos tales como el benzoico, ácidos aromáticos sustituidos, ácidos heterocíclicos o los mismos sustituidos. Las nuevas ciclopentenolonas y sus ésteres son potencialmente útiles como intermediarios en la preparación de otras combinaciones y en la de insecticidas, perfumes, detergentes y agentes humectantes.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 8 de Febrero de 1949, bajo el Número 75.282, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.



-----  
----- N O T A -----  
-----

191401

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

5                   1.º. Un procedimiento que comprende hacer reaccionar un glicoxal de la fórmula  $R'-CO-CHO$  con una solución débilmente alcalina de una sal de un ácido beta-ceto de la fórmula  $R-CH_2-CO-CH_2-COOH$ , para producir así una hidroxidicetona intermedia de la fórmula  $R'-CO-CHOH-CH_2-CO-CH_2-R$ , siendo en  
10                   cada caso R y R' radicales hidrocarburoados.

                  2.º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 1.º., en el cual el glicoxal usado es uno en el que R' es un radical alquilo, alquénilo o arilo y el ácido beta-ceto es uno en el cual R es un radical hidrocarburoado que tiene por  
15                   lo menos un enlace olefínico.

                  3.º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 1.º., en el cual el glicoxal usado es uno en el que R' es un radical alquilo, alquénilo o arilo, y el ácido beta-ceto es uno en el cual R es un radical alquilo, alquénilo, alquénilo  
20                   sustituído, arilo, aralquilo, cicloalquilo o cicloalquénilo.

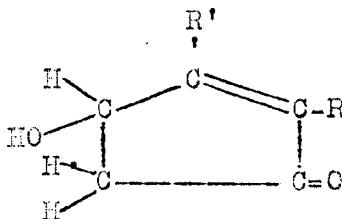
                  4.º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 3.º., en el cual la mezcla de reacción se mantiene durante ésta ligeramente ácida.



1950

5º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 3º., caracterizado además por la operación de tratar la hidroxidicetona intermedia resultante con un agente ciclizante alcalino, produciendo así una ciclopentenolona intermedia de la fórmula:

5



siendo R y R' idénticos a los del punto 3.

10

6º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 5º., en el cual el agente ciclizante es hidróxido sódico acuoso.

15

7º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 5º., en el cual R' es  $\text{CH}_3$ - y R es  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ , dando por resultado la 2-alil-4-hidroxi-3-metil-2-ciclo-penten-1-ona intermedia.

20

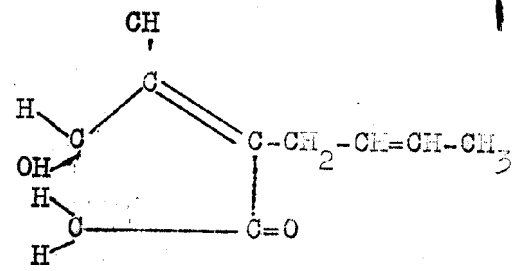
8º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 5º., en el cual R' es  $\text{CH}_3$ - y R es  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ , dando por resultado la 4-hidroxi-3-metil-2-(2-metilalil)-2-ciclopenten-1-ona.

25

9º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 5º., en el cual la hidroxidicetona es 3-hidroxi-8-deceno-2,5-diona, dando por resultado la 2-(2-butenil)-4-hidroxi-3-metil-2-ciclopenten-1-ona intermedia, correspondiente a la fórmula:

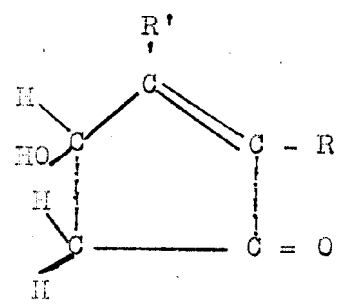


191401



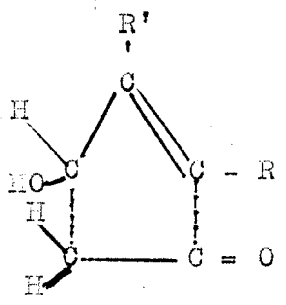
5      c-uya semicarbazona se funde con descomposición a unos 222-223°C.

10      10°. Un procedimiento según se reivindica en el punto 2°, caracterizado además por la operación de tratar la hidroxidicetona intermedia resultante con un agente ciclizante alcalino, produciendo así una ciclopentenolona intermedia de la fórmula:



siendo R y R' idénticos a los del punto 2°.

15      11°. Un procedimiento según se reivindica en el punto 1°, caracterizado además por la operación de tratar la hidroxidicetona intermedia resultante con un agente ciclizante alcalino, produciendo así una ciclopentenolona intermedia de la fórmula:





siendo R y R' idénticos a los del punto 1º.

12º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 11º., caracterizado además por la operación adicional de esterificar la ciclopentenolona intermedia haciéndola reaccionar con un halogenuro de ácido ciclopropano-carboxílico o con anhídrido del ácido ciclopropano-carboxílico para producir análogos de piretrina.

13º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 10º., caracterizado además por la operación adicional de acilar la ciclopentenolona resultante con un agente acilador de ácido ciclopropano-carboxílico para producir análogos de piretrina.

14º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 5º., caracterizado además por la operación adicional de esterificar la ciclopentenolona intermedia haciéndola reaccionar con un halogenuro del ácido ciclopropano-carboxílico o con un anhídrido de ácido ciclopropano-carboxílico para producir análogos de piretrina.

15º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 14º., en el cual R es  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$  y R' es  $-\text{CH}_3$  y la ciclopentenolona intermedia se hace reaccionar con ácido di-cis-crisantemo-monocarboxílico, o ácido dl-trans-crisantemo-monocarboxílico, o un halogenuro de dicho ácido, o mezclas de estos componentes ácidos.

16º. Un procedimiento para la síntesis de análogos a las piretrinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-



1950

tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintinueve hojas y la presente, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a **1 SEP. 1950**

P. A.

Alberto de *[illegible]*

Por *[illegible]*

*[Handwritten signature]*

191401

M/L/L.