

25 ABR 1964



P-26,495
Nº 836 F/E,

299168

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

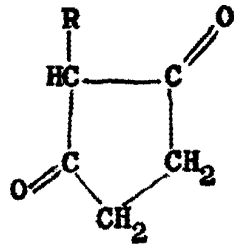
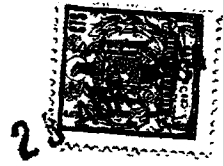
a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL 1,3-DIOXO CICLOPENTANO"

=====

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de preparación de derivados sustituidos del 1,3-dioxo ciclopentano y, más en particular, de 1,3-dioxo 2-alcohol ciclopentanos de la fórmula general siguiente (I):

5



I

5

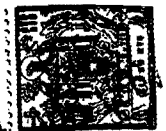
en la cual R representa un radical alcoholo inferior.

En su solicitud de patente N^o
la Sociedad solicitante ha descrito un procedimiento de
10 preparación 1,3-dioxo 2-alcohol cilopentanos a partir de
un acil succinato de alcoholo correspondiente. Según dicho
procedimiento, se ciclaba un compuesto como el mencionado
a 4-alcoxicarbonil 1,3-dioxo 2-alcohol ciclopentano y,
después, por saponificación y descarboxilación, se obte-
15 nía el 1,3-dioxo 2-alcohol ciclopentano buscado.

Por otra parte, se sabe que, según Le PELETIER
De ROSANBO [Ann.Chim. 1923 (9), 19 p.327] y S. ESKOLA
[Ann.Acad.Sci.Fennicae 1946, A II, páginas 1 a 27 (C, A.
1947, página 949)], es posible obtener una estructura ci-
20 clopentánica a partir de ciertos derivados sustituidos de
los esteres del ácido 5-metil levulínico, en particular
cuando la sustitución favorece la enolización entre los
carbonos 4 y 5, como es el caso, por ejemplo, del 2,5-dife-
nil levulinato de metilo y, bien entendido, del 3,3,5-tri-
25 metil levulinato de metilo.

Según ESKOLA (l.c.), la ciclación en los derivados
cíclicos beta-dicetónicos se efectúa tanto mejor cuanto que
los gamma-cetoesteres de partida encierran, en las posicio-
nes alfa, beta y delta, sustituyentes más numerosos o más
30 grandes, y cuanto que en posición delta hay sustituyentes

299168



más enérgicamente polarizantes.

Por consiguiente, es sorprendente el comprobar, y sobre ello está basada la presente invención, que los ésteres alcoholados del ácido levulínico que llevan un radial alcoholo inferior en posición delta y que, por lo demás, no están sustituidos, pueden dar también la ciclación deseada en ciertas condiciones.

Por consiguiente, la presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de preparación de 1,3-dioxo 2-2-alcohol ciclopentanos en la fórmula general I.

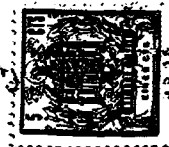
El procedimiento de la invención se caracteriza esencialmente, porque se somete un 5-R levulinato de alcoholo inferior, conservando R la significación mencionada arriba, a la acción de un alcoholato terciario de metal alcalino en disolvente aprótico, obteniéndose el 1,3-dioxo 2-R ciclopentano correspondiente.

Como agentes de ciclación, se pueden emplear ventajosamente el ter-butolato o el ter-amilato de sodio o de potasio.

Los disolventes apróticos que convienen particularmente bien para realizar la reacción, son los hidrocarburos bencénicos, como por ejemplo el benceno, tolueno o xileno, etc., o los éteres-oxidados, tal como el éter isopropílico.

Dichos compuestos encuentran su utilización como materia prima en la elaboración de los esteroides portadores, por ejemplo, de un radical metilo, etilo, propilo, o isopropilo en posición 13, tales como la 19-nor testosterona, el 13-etil 18-nor estradiol, el 13-propil 18-nor estradiol o la 13-propil 18,19-bis-nor testosterona y sus derivados.

299168



de sustitución en posición 17.

En el caso de la preparación de un compuesto de la fórmula general I con $R = CH_3$, los esteres de alcoholes inferiores del ácido 5-metil levulínico de partida pueden ser obtenidos fácilmente, por ejemplo, por condensación del cloruro de ácido de succinato de etilo con ioduro de etilzinc [A. MUELLER y E. FELD, Monatshefte, (1931) 58, p.24] o por descarboxilación de propionil succinato de etilo [E. FRIEDMANN, J. für PRAKTISCHE Chemie, (1936), 146, 159] seguida de esterificación del ácido libre obtenido.

Los otros 5-R levulinatos de alcohol inferior, igualmente productos de partida del procedimiento de la invención, se preparan por condensación de un aldehído con el maleato de etilo y el producto de condensación resultante, hidrolizado seguidamente por un ácido mineral fuerte y, después, descarboxilado, conduce al ácido 5-R levulínico, el cual esterificado por un alcohol inferior da el 5-R levulinato de alcohol inferior buscado.

Así, por ejemplo, para preparar el 5-etil levulinato de butilo, se condensa el butiraldehído con el maleato de etilo, se obtiene el butinil succinato de etilo, el cual, después de hidrólisis mediante ácido clorhídrico y de descarboxilación, conduce al ácido 5,etil levulínico, el cual esterificado por el butanol da el 5-etil levulinato de butilo que sirve de producto de partida para la obtención del 1,3-dioxo 2-etil diclopentano.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero sin limitarla.

Ejemplo I: Preparación del 1,3-dioxo 2-metil ciclopentano (I, $R=CH_3$)

299168



Se añaden 80 cm³ de xileno a 25 cm³ de una solución de ter-butolato de potasio 0'92N en ter-butanol, se calienta a reflujo y se destilan lentamente 30 cm³. Se introducen, gota a gota, en el espacio de media hora, 1'58 g de 5-metil levulinato de etilo anhidro y se prosigue la destilación bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas en las proximidades de 142C.

Se destilan así alrededor de 20 cm³ de solución xilénica que son reemplazados a medida que se separan, por una cantidad igual de xileno.

Seguidamente, se enfría hasta 02 y se añade agua, se decanta la fase acuosa y se extrae con agua la fase xilénica.

Se reúnen las fracciones acuosas, se acidifica hasta pH = 2 con ácido clorhídrico diluido, se concentra hasta sequedad bajo vacío y se obtiene un residuo que se sublima calentándolo a unos 2002C durante 20 minutos, bajo vacío (1 mm de mercurio). Se obtienen 870 mg de 1,3-dioxo 2-metil ciclopentano (I,R = CH₃) idéntico al producto obtenido por otras vías (agujas blancas, punto de fusión = 2142C)

Ejemplo II: Preparación del 1,3-dioxo 2-etil ciclopentano (I,R=C₂H₅)

Preparación del 5,etil levulinato de butilo:

25

12/ Condensación del butiraldehido y del maleato de etilo:

Se añaden 728 g de butiraldehido y 500 g de maleato de etilo a 10 g de peróxido de benzofilo, y se calienta la solución obtenida a unos 55-602C durante 24 horas, agitando.

30

299168



Seguidamente, se destila el butiraldehído en exceso y se obtiene el butiril succinato de etilo.

5 2º/ Hidrólisis y descarboxilación del butiril succinato de etilo:

Se añaden al butiril succinato de etilo formado, 1000 cm³ de ácido clorhídrico diluido por mitad, se agita y se prosigue la destilación aumentando progresivamente el calentamiento durante 2 horas, hasta obtener la temperatura interior de 107°C. Se obtiene así el ácido butiril propiónico o 5-etil levulínico.

10 3º/ Esterificación del ácido butiril propiónico:

Se añaden al ácido butiril propiónico obtenido, 600 cm³ de n-butanol, 3 cm³ de ácido sulfúrico, y se elimina el agua formada del medio de reacción por destilación azeotrópica. Se añaden a la solución obtenida 200 cm³ de dicloroetano, se introducen en el matraz de destilación, se lavan con una solución saturada de bicarbonato sódico, se seca la fase orgánica y se destila bajo vacío sobre baño María.

20 Seguidamente, se rectifica el producto recogido, bajo vacío, y se obtiene el butiril propionato de butilo o el 5-etil levulinato de butilo, punto de ebullición 4 mm = 107-108°C, que se utiliza tal cual para la ciclación.

25 Preparación del 1,3-dioxo 2-etil ciclopentano
(I, R = C₂H₅)

En 1000 cm³ de tolueno se disuelven a ebullición 314 g de ter-butolato de sodio. Al tiempo que se destila para eliminar el ter-butanol se mantiene un nivel constan-

299138



te mediante introducción de tolueno.

Se introducen en 40 minutos, 200 g de 5-etil levulinato de butilo. Una vez terminada la introducción, se continúa la destilación hasta que la temperatura de los vapores alcanza los 108°C. Se añaden, lentamente, 700 cm³ de agua, eliminando el tolueno por destilación azeotrópica.

Se enfría la solución acuosa, se pasa por negro de humo, se filtra con succión, se lava, se acidifica hasta pH = 2 por adición de 250 cm³ de ácido clorhídrico y se deja durante una hora bajo agitación a unos 10°C.

Se filtra con succión, se lava y, después, se empasta con agua helada y se seca. Se recristaliza el producto recogido en metil etil cetona, y se obtienen 79'5 g de 1,3-dioxo 2-etil ciclopentano. (I, R = C₂H₅) P.F. = 175°C.

El producto se presenta en forma de paquelas insolubles en éter y en benceno, poco solubles en agua, solubles en alcohol y acetona.

20	Análisis :	C ₇ H ₁₀ O ₂ =	126'15
	Calculado *	C% 66'64	H% 7'99
	Encontrado:	66'7	8'1

Ejemplo III: Preparación del 1,3-dioxo 2-propil ciclopentano (I, R = C₃H₇)

Preparación del 5-propil levulinato de butilo:

1º/ Condensación del valeraldehído y del maleato de etilo:

Se añaden a 3 g de peróxido de benzofilo, 214 g de n-valeraldehído y 100 g de maleato de etilo y, después, se calienta la solución obtenida a unos 55-60°C, durante 20



horas, agitando.

Seguidamente, se destila el n-valeraldehido y el maleato de etilo en exceso, y se obtiene un residuo que constituye el n-valeril succinato de etilo.

5

29/ Hidrólisis y descarboxilación del n-valeril succinato de etilo:

Al n-valeril succinato de etilo formado, se añaden 1000 cm³ de ácido clorhídrico diluido por mitad.

10

Se calienta seguidamente a reflujo durante 15 horas, se condensa y se obtiene el ácido n-valeril propiónico o 5-propil levulínico, que se presenta en forma de aceite.

30/ Esterificación del ácido n-valeril propiónico:

15

Al ácido n-valerilpropiónico obtenido, se añaden 200 cm³ de n-butanol, 1 cm³ de ácido sulfúrico, y se elimina el agua formada por destilación azeotrópica.

20

Se obtiene un producto oleoso que se rectifica a la temperatura de 132°C bajo un vacío de 5 mm, obteniéndose 82 g de n-valerilpropionato de butilo o 5-n-propil levulinato de butilo, que se utiliza tal cual para la ciclación.

Preparación del 1,3-dioxo 2-n-propil ciclopentano

25

(I, R = C₃H₇)

30

En 400 cm³ de tolueno se disuelven a ebullición 111 g de ter-butilato de sodio. Al tiempo que se destila para eliminar el ter-butanol se mantiene un nivel constante mediante la introducción de tolueno. En una media hora se introducen 78 g de 5-n-propil levulinato de butilo. Una



vez terminada la introducción, se continúa la destilación hasta que la temperatura de los vapores alcanza los 108°C. Se añaden, lentamente. 260 cm³ de agua, eliminando el tolueno por destilación azeotrópica.

5 Se enfría agitando durante 10 minutos, se pasa por negro de humo, se filtra con succión, se lava con agua, se acidifica hasta pH = 2 por adición de 98 cm³ de ácido clorhídrico, y se deja una hora bajo agitación a unos 0°C.

10 Se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se obtiene un producto que, después de recristalización en acetona, da 32 g de 1,3-dioxo 2-n-propil ciclopentano (I, R = C₃H₇) P.F. = 180°C.

15 El producto se presenta en forma de pajuelas incoloras, poco solubles en agua y en la mayor parte de los disolventes orgánicos habituales.

Análisis	:	C ₈ H ₁₂ O ₂	=	140'18
Calculado	:	C% 68'54	H% 8'63	
Encontrado	:	68'6	8'6	

20

Ejemplo IV: Preparación del 1,3-dioxo 2-isopropil ciclopentano (I, R = -CH(CH₃)₂)

Preparación del 5-isopropil levulinato de butilo.

25

12/ Condensación del isovaleraldehido y del maleato de etilo:

A 5 g de peróxido de benzofilo se añaden 294 g de isovaleraldehido y 167 g de maleato de etilo y, después, se calienta la solución obtenida a unos 60-65°C, durante 24 horas, agitando.

30

Seguidamente, se destila para eliminar el isova-

299168



leraldehido y el maleato de etilo en exceso, y se obtiene un residuo que constituye el isovaleril succinato de etilo.

5 2º/ Hidrólisis y descarboxilación del isovaleril succinato de etilo:

Al isovaleril succinato de etilo formado se añaden 1100 cm³ de ácido clorhídrico diluido por mitad, y se calienta a reflujo durante 15 horas sin destilar, se concentra y se obtiene el ácido isovaleril propiónico o 5-isopropil levulínico.

3º/ Esterificación del ácido isovaleril propiónico:

Al ácido isovaleril propiónico obtenido, se añaden 15 300 cm³ de n-butanol, 1-2 cm³ de ácido sulfúrico, y se elimina el agua formada por destilación azeotrópica.

Se expulsa el n-butanol en exceso, se rectifica el producto oleoso formado a 115°C, bajo un vacío de 5 mm, y se obtienen 110 g de isovaleril propionato de butilo o 20 5-isopropil levulinato de butilo.

Preparación del 1,3-dioxo 2-isopropil ciclopentano



Haciendo reaccionar el isopropil levulinato de butilo con el ter-butolato de sodio en tolueno, según las condiciones descritas en lo que precede, se obtiene el 1,3-dioxo 2-isopropil ciclopentano.

Punto de fusión = 214°C

Análisis	:	C ₈ H ₁₂ O ₂	=	140'18
30 Calculado	:	C% 68'54		H% 8'63
Encontrado	:	68'6		8'6

299168



Se empasta el precipitado obtenido en éter isopropílico, se concentran hasta sequedad las aguas madres orgánicas y su residuo se recoge en acetato de etilo.

Se obtiene 20 g de producto que después de recristalización en acetato de etilo da 15'6 g de 1,3-dioxo 2-isopropil ciclopentano (I, R = $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) P.F. = 214°C.

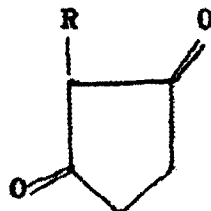
El producto es incoloro, poco soluble en agua y en la mayor parte de los disolventes orgánicos habituales.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 26 de abril de 1963, con el N^o P.V. 932.866 y el 17 de febrero de 1964 con el N^o P.V. 964.020, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

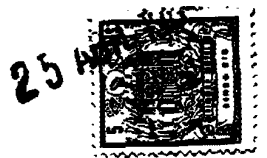
= N O T A =

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

1.- Procedimiento de preparación de derivados sustituidos del 1,3-dioxo ciclopentano de la fórmula general:



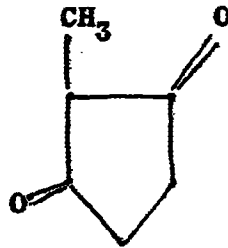
en la cual R representa un radical alcohilo inferior, ca-



5 racterizado porque se somete un 5-R levulinato de alcoholo inferior, conservando R la significación previamente citada, a la acción de un alcoholato terciario de metal alcalino en disolvente aprótico, y se obtiene en 1,3-dioxo 2-R ciclopentano correspondiente.

2.- Procedimiento de preparación de un derivado sustituido del 1,3-dioxo ciclopentano de la fórmula

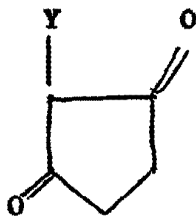
10



15 caracterizado porque se somete un 5-metil levulinato de alcoholo inferior a la acción de un alcoholato terciario de metal alcalino en disolvente aprótico, y se obtiene el 1,3-dioxo 2-metil ciclopentano.

3.- Procedimiento de preparación de derivados sustituidos del 1,3-dioxo ciclopentano de la fórmula general

20



25

30 representando Y un radical alcoholo inferior que tiene, por lo menos, 2 átomos de carbono, tal como un radical etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, caracterizado porque se somete un 5-Y levulinato de alcoholo inferior,

299168

25



conservando Y la significación previamente citada, a la acción de un alcoholato terciario de metal alcalino en disolvente aprótico, y se obtiene el 1,3-dioxo 2-Y ciclopentano correspondiente.

5 4.- Procedimiento según una u otra de las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque se emplea como alcoholato terciario de metal alcalino, el ter-butilato o ter-amilato de sodio o de potasio.

10 5.- Procedimiento según una u otra de las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque el disolvente aprótico se elige entre los hidrocarburos bencénicos, tales como el benceno, tolueno, xilenos, o entre los éteres-oxidos tales como el éter isopropílicos.

15 6.- Procedimiento de preparación de derivación sustituidos del 1,3-dioxo ciclopentano.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

25 ABR. 1964

P. A.

Alfonso de Foz
Alfonso de Foz
F. F. F.

299168

CP.