

12 A



325387

P.- 31.667  
P. 1099 Sp

325387

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ  
N.Y., entidad holandesa, establecida en 30, Carel van  
Bylandtlaan, La Haya, Holanda.

por:

" PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS  
CARBOXILICOS INSATURADOS "

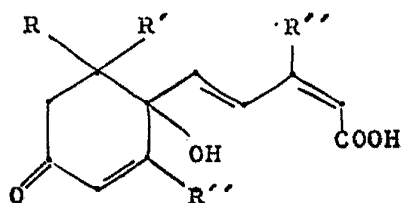
-----  
La presente invención se refiere a un proce  
dimiento para preparar ácidos carboxílicos insaturados, es  
pecificados más adelante, o sus ésteres o sales, y al uso  
de dichos ácidos, ésteres, o sales, como reguladores del  
5 crecimiento de plantas.

Según la invención, se proporciona un proce  
dimiento para preparar ácidos carboxílicos insaturados que  
tienen la fórmula general:



12A

325387

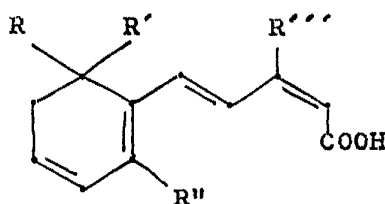


5

I

donde cada una de las R, R', R'' y R''' representa individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y/o sales o ésteres de éstos ácidos, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general:

10

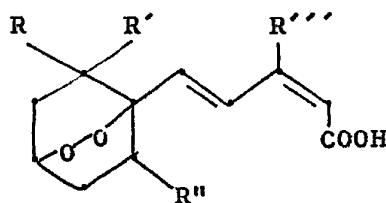


15

II

donde R, R', R'' y R''' tienen el significado anterior, con oxígeno activado, dando un epidióxido que tiene la fórmula general:

20



25

III

donde R, R', R'' y R''' tienen los significados anteriores; redistribuir este epidióxido, en presencia de álcali, para obtener el deseado ácido insaturado y/o su sal; y, opcionalmente, esterificar o formar una sal con este ácido. En las fórmulas anteriores, los grupos R, R', R'' y R''' pueden ser iguales o diferentes.

30

325387



El oxígeno se activa preferiblemente median  
te irradiación con luz visible, en presencia de un agente  
fotosensibilizador, pero también se pueden usar otros mé-  
todos para producir oxígeno activado, por ejemplo median-  
5 te irradiación de descarga eléctrica con luz ultravioleta  
o reacción química.

Se apreciará fácilmente que los compuestos  
que tienen las anteriores fórmulas generales pueden exis-  
tir en configuración cis o trans respecto a los dobles en-  
10 laces de la cadena de carbono. En esta Memoria descriptiva  
se ha dado la configuración cis, trans a las fórmulas ge-  
nerales, solamente para mayor conveniencia, y por tanto  
estas fórmulas generales no están restringidas a aquel isó-  
mero, sino que se han de considerar que abarcan todos los  
15 isómeros geométricos. Además, hay un átomo de carbono asi-  
métrico presente en los compuestos producidos por el proce-  
dimiento de la invención, y, por tanto, resulta en general  
una mezcla racémica.

Cuando R, R', R'' y R''' representan todas  
20 grupos metilo, el procedimiento según la invención condu-  
ce a ácido (+) 3-metil-5-(1-hidroxi-4-oxo-2,6,6-trimetil-  
2-ciclohexen-1-il)-cis, trans-2,4-pentadienoico. Este com-  
puesto ha sido identificado como la hormona abscisina II,  
de las plantas, que puede controlar, en interacción con  
25 otros factores, el desprendimiento de frutos jóvenes de  
las plantas de algodón. También se ha demostrado que es  
el compuesto conocido como Dormin, del que se cree que con-  
trola el letargo del plátano falso (*Acer pseudoplatanus*),  
y probablemente de otras muchas especies vegetales.

30 Los epidióxidos, que tienen la anterior fór



mula general III, formados como compuestos intermedios durante el procedimiento según la invención, son compuestos nuevos, por ejemplo el ácido 3-metil-5-(1,4-epidioxi-2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-2,4-pentadienoico.

5 La reacción entre el compuesto que tiene la fórmula general II y el oxígeno activado se puede efectuar en un medio de reacción líquido inerte, por ejemplo un alcohol, cetona o hidrocarburo aromático líquidos, o una mezcla de tales disolventes. Ha resultado ser muy adecuada para este fin una mezcla de benceno y etanol. La reacción se puede efectuar a temperatura ambiente, pero si se desea se pueden usar temperaturas mayores o menores. La presencia de un agente fotosensibilizador ayuda mucho a la captación de oxígeno por el material de partida. Se prefiere un colorante fotosensibilizador, por ejemplo eosina, eritrosina, fluoresceína una fluoresceína halogenada, una isocianina, tal como Pinaflavol y Orthochrom T, o clorofila. La luz visible puede ser suministrada por cualquier fuente o fuentes que emitan luz en el intervalo de longitudes de onda de 400 a 800 m $\mu$ , por ejemplo lámparas fluorescentes. Esta reacción es una reacción fotoquímica, y tiene lugar a una velocidad sorprendentemente rápida, generalmente en de 1 a 2 horas.

25 La redistribución del epidioxido III, en el procedimiento según la invención, se puede efectuar poniendo en contacto el epidioxido con álcali. Preferiblemente se usa un álcali diluido, por ejemplo una solución acuosa de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino, metal alcalinotérreo o amonio. La cantidad de álcali puede ser menor que la estequiométrica, es decir, me-

325387

12



nor que la cantidad necesaria para formar la sal del ácido III, en cuyo caso se obtiene finalmente una mezcla del ácido insaturado deseado y su sal. La redistribución se lleva a cabo preferiblemente a un PH comprendido entre 8  
5 y 14. Sin embargo, se usa preferiblemente al menos la cantidad estequiométrica de álcali, y más preferiblemente un exceso de álcali. En este último caso se forma la sal del ácido insaturado deseado, la cual, desde luego, se puede convertir en el ácido libre, por acidificación de forma  
10 usual. La redistribución se puede efectuar a cualquier temperatura conveniente, prefiriéndose una temperatura de 20 a 120°C, particularmente 80 a 120°C. Se obtienen buenos resultados, por ejemplo, calentando el epidióxido con una solución acuosa 0,1 N de hidróxido sódico, a 100°C.

15 El ácido insaturado, o su sal, se pueden aislar de la mezcla de reacción de cualquier manera usual. Si se desea, el éster del ácido se puede preparar haciendo reaccionar el ácido con un agente de esterificación. Si se necesita el éster metílico, el diazometano es un agente  
20 adecuado de esterificación. Se pueden preparar otros ésteres por medios usuales, por ejemplo poniendo en contacto el ácido con el alcohol deseado, en presencia de un ácido mineral, a temperatura preferiblemente no mayor de 50°C.

Los materiales de partida usados en el procedimiento de la invención se pueden preparar por métodos conocidos. Por ejemplo, el ácido deshidro-beta-ionilidenacético se puede preparar haciendo reaccionar el éster metílico del ácido beta-ionilidenacético con N-bromosuccinimida, seguido por deshidrobromación, para formar el éster metílico  
25 del ácido deshidro-beta-ionilidenacético, que se puede  
30



desmetilar fácilmente con álcali diluido, formando el ácido requerido.

Los compuestos producidos por el procedimiento de la invención son útiles como reguladores del crecimiento de plantas. Se pueden usar solos, o en unión con un  
5 vehículo o un agente tensoactivo, o tanto un vehículo como un agente tensoactivo. Esta actividad de regulación del crecimiento de plantas es ilustrada por los siguientes ensayos.

Se preparó un cierto número de soluciones que  
10 contenían ácido 3-metil-5-(1-hidroxi-4-oxo-2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-cis, trans-2,4-pentadienoico, en una serie de concentraciones, en tampón de fosfato sódico acuoso 0,01 M (pH igual a 7,4), y con una pipeta se llevaron 0,5  
15 ml de cada solución a un disco de papel de filtro contenido en una placa petri de 5 cm. Sobre cada uno de los papeles de filtro se pusieron 10 embriones de trigo cortados. En las tapas de las placas petri se puso otro disco de papel de filtro empapado con 0,4 ml de agua, para mantener dentro una atmósfera húmeda. Las placas se abandonaron en  
20 la oscuridad durante 48 horas a de 23 a 25°C, y luego se midieron las longitudes de los coleoptilos. Cada uno de los ensayos se hizo por duplicado.

También se incluyeron en este ensayo unas  
25 placas petri de control, que contenían embriones de trigo sobre papeles de filtro empapados solamente con tampón de fosfato sódico 0,01 M.

Se halló que de 0,5 a 0,9 microgramos de compuesto por ml de solución inhibían el crecimiento del coleoptilo del trigo, aproximadamente en el 50% del crecimiento  
30

325387

12 AB

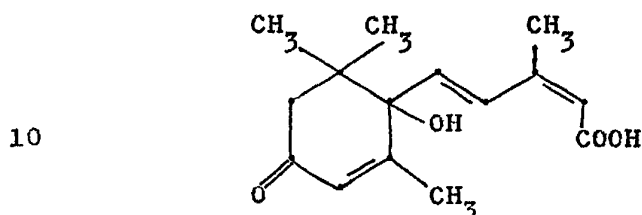


to del coleoptilo de control.

La invención se ilustra más mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO I

5 Preparación de ácido 3-metil-5-(1-hidroxi-4-oxo-2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-cis, trans-2,4-pentadienoico



Primera operación: Preparación del epidioóxido

Una solución de ácido cis-deshidro-beta-ionilidenacético (450 mg) y eosina (5mg) en una mezcla de etanol (50ml) y benceno (50 ml) se agitó magnéticamente y se enfrió mediante un "dedo frío" con agua corriente. El recipiente de reacción fué conectado a un depósito de oxígeno, y se irradió con una batería de lámparas fluorescentes. La captación de oxígeno empezó inmediatamente, y cesó prácticamente al cabo de 1,5 horas, momento en que las medidas mostraron que se había absorbido aproximadamente 1 mol de oxígeno. Una muestra de 0,1 ml, evaporada y recogida en 2,5 ml de etanol, no mostró absorción a 350 m $\mu$  (longitud de onda a la que el ácido deshidro-beta-ionilidénacético presenta la máxima absorción), sino un máximo a 258 m $\mu$  ( $E_{1\text{ cm}}^{1\%} \approx 670$ ). Por destilación de los disolventes a vacío, se obtuvieron cristales de ácido 3-metil-5-(1,4-epidioxi-2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-cis, trans-2,4-pentadienoico (200 mg). Se recogieron al día siguiente, usando éter frío como líquido de lavado. Punto de fusión, 158 a

15

20

25

30



160°C (descomposición)

Analisis

Calc. para  $C_{15}H_{20}O_4$ : C, 68,2; H, 7,6%.

Hallado: C, 67,8; H, 7,5%.

5 Segunda operación: Redistribución del epidióxido

El epidióxido (170 mg) obtenido en la operación 1 se disolvió en NaOH 0,1 N (17 ml), y la solución se sumergió en agua hirviendo durante 7,5 min. Después se enfrió la mezcla de reacción, se acidificó, y se extra-  
 10 jo 3 veces con éter. Los extractos en éter se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se concentró la solución, y se añadió una pequeña cantidad de tetracloruro de carbono. Se separaron por filtración los cristales blancos de ácido 3-metil-5-(1-hidroxi-4-oxo-  
 15 2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-cis, trans-2,4-pentadienoico, que habían cristalizado; p.f., 188 a 190°C.

Análisis

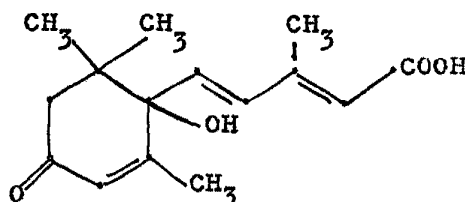
Calc. para  $C_{15}H_{20}O_4$ : C, 68,2; H, 7,6%.

Hallado: C, 68,2; H, 7,3%.

20 EJEMPLO II

Preparación de ácido 3-metil-5-(1-hidroxi-4-oxo-2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-trans, trans-2,4-pentadienoico.

25



Primera operación: Preparación del epidióxido

Una solución de ácido trans-deshidro-beta-  
 30 ionilidenacético (500 mg) y eosina (5 mg) en una mezcla de

325387 12 AB



etanol (50 ml) y benceno (50 ml) fué irradiada y puesta en contacto con oxígeno, de la misma forma descrita en el Ejemplo I.

La captación de oxígeno había cesado casi después de 1  $\frac{3}{4}$  horas. Los disolventes se separaron por destilación a vacío, y el residuo se recristalizó con benceno-petróleo ligero. Se obtuvo ácido 3-metil-5-(1,4-epidioxi-2,5,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-trans, trans-2,4-pentadienoico (60 mg); p.f., 148 a 150°C (descomposición).

10 Análisis

Calc. para  $C_{15}H_{20}O_4$ : C, 68,1; H, 7,6%.

Hallado: C, 68,3; H, 7,4%.

Segunda operación: Redistribución del epidioxido

El epidioxido (60 mg) obtenido en la operación 1 se disolvió en NaOH 0,1 N (6 ml), y la solución se sumergió en agua hirviendo durante 6 min. Después se enfrió la mezcla de reacción, se acidificó, y se extrajo 3 veces con éter. Los extractos en éter, combinados, se evaporaron a sequedad, y el residuo se cristalizó con una mezcla de cloruro de metileno y tetracloruro de carbono. El ácido 3-metil-5-(1-hidroxi-4-oxo-2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-trans, trans-2,4-pentadienoico se obtuvo en forma de agujas incoloras; p.f. 149 a 150°C.

Análisis

25 Calc. para  $C_{15}H_{20}O_4$ : C, 68,2; H, 7,6%

Hallado: C, 68,2; H, 7,3%

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 14 de Abril de 1965, bajo el número 15930/65 prov. y 14 de Febrero 1966, completa, se aco-

30

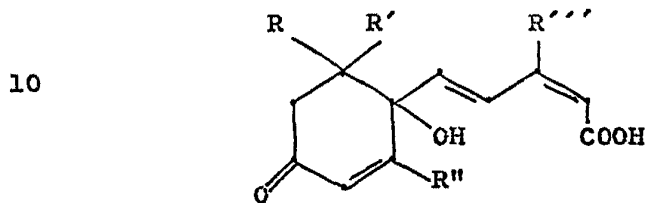


ge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

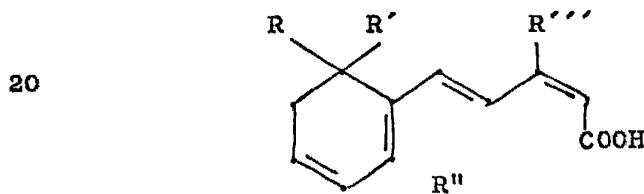
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos insaturados que tienen la fórmula general:



I

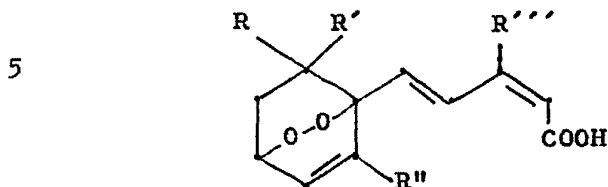
donde cada una de las R, R', R'' y R''' representan individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y/o sales o ésteres de estos ácidos, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:



II



donde R, R', R'' y R''' tienen los anteriores significados, con oxígeno activado, dando un epidióxido que tiene la fórmula general:



III

donde R, R', R'' y R''' tienen los anteriores significados, y redistribuir este epidióxido en presencia de álcali, para obtener el ácido carboxílico insaturado y/o una sal del mismo, y, opcionalmente, esterificar o formar una sal del ácido.

10

2.- Procedimiento según el punto 1, en el que el ácido carboxílico insaturado es esterificado con diazometano.

15

3.- Procedimiento según el punto 1, en el que el ácido carboxílico insaturado es esterificado con un alcohol, en presencia de un ácido mineral.

4.- Procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que el oxígeno es activado por irradiación con luz visible, en presencia de un agente fotosensibilizador.

20

5.- Procedimiento según el punto 4, en el que el agente fotosensibilizador es un colorante fotosensibilizador.

25

6.- Procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 5, en el que la redistribución del epidióxido se efectúa poniendo el epidióxido en contacto con álcali diluido.

30



325387

7.- Procedimiento según el punto 6, en el que la redistribución del epidióxido se efectúa poniendo el epidióxido en contacto con una solución acuosa de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, o amonio.

8.- Procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 7, en el que se usa al menos la cantidad estequiométrica de álcali.

9.- PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS CARBOXILICOS INSATURADOS.

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

Esta memoria consta de doce nojas, escritas por una sola de sus caras.

Madrid,

P. A.

10 ENE 1967