

355041

28 AGO 1968

23 A



MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
CERTIFICADO DE ADICION
e n
E S P A Ñ A

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35 bd. des Invalides, París, Francia, por:
"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 344.436, solicitada el 25 de Agosto de 1967 por: Un procedimiento de preparación de los ácidos carboxílicos y de sus ésteres, derivados del ciclopropano" (Clase Internacional C07c C07d)

=====

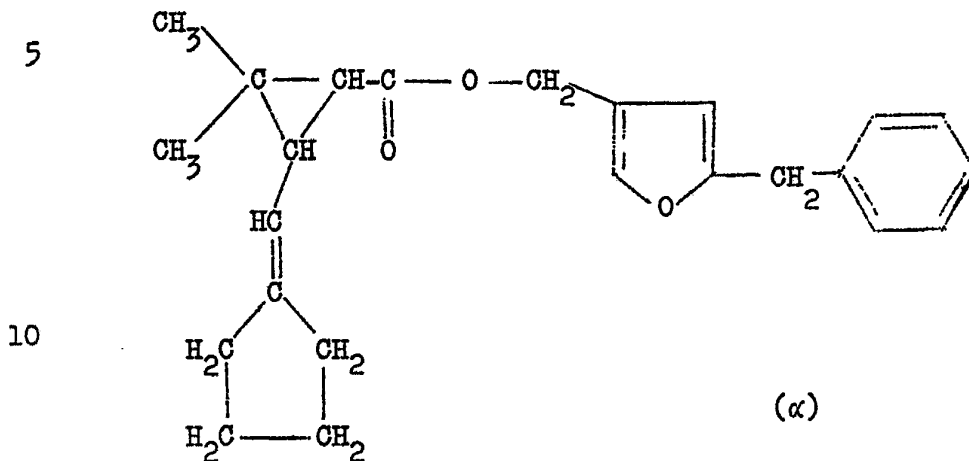
Se ha descrito en la patente principal un procedimiento de preparación de ácidos carboxílicos derivados del ciclopropano y de ciertos ésteres de estos ácidos.

Además, se conocen los notables trabajos de M. ELLIOTT y colaboradores [Nature, Vol. 213, página 493 (1967)] que han esterificado el ácido crisantémico con el alcohol 5-bencil-3-furil-metilico.

El presente certificado de adición tiene como objeto un procedimiento de preparación de un nuevo éster de un ácido carboxílico derivado del ciclopropano según la pa-
3.6.68.



tente principal, a saber el ácido 3,3-dimetil-2-ciclopentilidenometil-1-ciclopropano-carboxílico, y del alcohol 5-bencil-3-furil-metílico de fórmula (α):



15 El producto obtenido por el procedimiento objeto del invento ejerce una acción insecticida notable, superior a la de los ésteres descritos por ELLIOTT.

20 Este producto puede ser de configuración trans o cis y puede presentarse bajo forma racémica u ópticamente activa. Las formas dl-trans y d-trans parecen particularmente interesantes.

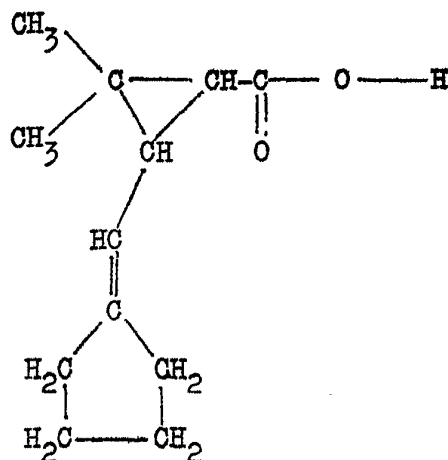
25 El procedimiento de preparación del nuevo éster, objeto del presente certificado de adición, está caracterizado esencialmente porque se hace reaccionar el ácido 3,3-dimetil-2-ciclopentilidenometil-1-ciclopropanocarboxílico, de fórmula (β):

3.6.68.



284

5



(β)

10

o un derivado funcional de este ácido, tal como el cloruro, anhídrido, anhídrido mixto, éster o sal metálica, con el alcohol 5-bencil-3-furil metílico o con un derivado halogenado de éste.

15

La esterificación del alcohol 5-bencil-3-furil-metílico por el ácido (β) se efectúa en presencia de un ácido fuerte como catalizador, especialmente en presencia de ácido sulfúrico o de ácido para-toluenosulfónico, siendo preferiblemente eliminada, por azeotropía, el agua formada en la reacción.

20

La esterificación del alcohol 5-bencil-3-furil-metílico por el anhídrido simétrico o por un anhídrido mixto del ácido (β) se efectúa preferentemente en presencia de una base terciaria tal como la piridina o la trietilamina.

25

Igualmente, la condensación del alcohol 5-bencil-3-furil-metílico con el cloruro del ácido (β) se efectúa preferentemente en presencia de una base terciaria tal como piridina o trietilamina.

30

La condensación del derivado halogenado del alcohol 5-bencil-3-furil-metílico, especialmente del bromuro de este alcohol con una sal metálica del ácido (β), se efectúa en ge

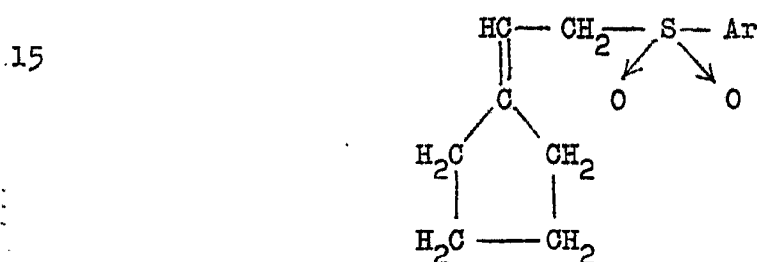


neral de forma cómoda en el seno de un disolvente orgánico tal como dimetilformamida.

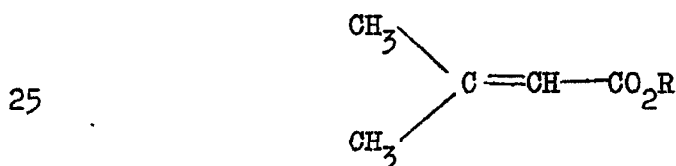
La transesterificación de los ésteres de alcanos inferiores y del ácido (β) con el alcohol 5-bencil-3-furilmetílico se efectúa calentando estos dos compuestos en presencia de un metal alcalino, con eliminación continua del alcohol inferior formado.

La preparación del ácido de fórmula (β) y de sus ésteres de alcoholes inferiores está descrita en la patente principal.

Según la patente principal, para preparar estos compuestos se hace reaccionar, en presencia de un agente básico, una arilalilsulfona, de fórmula



20 en la cual Ar representa un radical arilo constituido por uno o dos núcleos aromáticos eventualmente sustituidos, con un éster beta,beta-dimetilacrílico de fórmula



representando R un radical alcoholo inferior, para formar el éster de fórmula:



22/30

obtienen neutralizando el ácido (β) con una base convenientemente escogida. Las sales alcalinas que son particularmente convenientes para la preparación de los ésteres de alcoholes inferiores del ácido (β) son obtenidas comodamente por neutralización del ácido (β) con un alcoholato alcalino en el seno de un alcohol. El bromuro de 5-bencil-3-furilmetilo, que es el halogenuro más conveniente para la condensación con la sal del ácido (β) es obtenido, especialmente, por acción del tribromuro de fósforo sobre el alcohol correspondiente.

La preparación de los derivados funcionales del ácido (β), ya descrita en la patente principal, es ilustrada en el presente certificado de adición por dos ejemplos de obtención de cloruros de ácidos.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento, pero sin conferirle ningún caracter limitativo.

Preparaciones:

1) Acido d-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropanocarboxílico.

Se hace reaccionar, en el seno de acetato de etilo, la l-efedrina con el ácido dl-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropanocarboxílico, producto descrito en la solicitud de patente española 344.436 del 25 de Agosto de 1967. Se aísla, por filtración con succión, un precipitado que, después de purificación, conduce a la sal de l-efedrina del ácido d-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropanocarboxílico (Sal A). P. de f. = 162°C, / α / D = -7° (c = 1,1%, en cloroformo).

Desde el filtrado (solución en acetato de etilo) se obtiene un producto que, después de purificación, conduce

3.6.68.



a la sal de l-efedrina del ácido l-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropano carboxílico (sal B),
p. de f. = 112°C, / α / D = -13° (c = 1,1%, en cloroformo).

5 Por acidificación de la sal A, se obtiene el
ácido d-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropano-carboxílico, p. de f. 60°C, (poco nítido), / α / D
= + 2° (c = 1%, en cloroformo) (ácido A₁).

10 Por acidificación de la sal B, se obtiene el
ácido l-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropano-carboxílico, p. de f. = 60°C (poco nítido), / α / D
= 0° (c = 1%, en cloroformo) (ácido B₁).

15 Aunque el poder rotatorio de los ácidos obtenidos es próximo a 0, el desdoblamiento ha tenido lugar. En efecto, por ozonización del ácido d-trans-crisantémico, así como por ozonización del ácido A₁ que proviene de la sal de efedrina, p. de f. = 162°C, se llega al mismo ácido l-trans-carónico, p. de f. = 212°C, / α / D = - 35° (c = 1,8%, en metanol) [Cf H. STAUDINGER y L. RUZICKA, Helv. Chem. Acta 7, 201 (1924)].

20 Por lo que se sabe, la sal de l-efedrina del ácido d-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropano-carboxílico, la sal de l-efedrina del ácido l-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropano-carboxílico, el ácido d-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropano-carboxílico, y el ácido l-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropano-carboxílico,
25 no están descritos en la bibliografía.

2) Cloruro del ácido dl-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropano carboxílico.

30 A) Preparación de la sal de sodio del ácido.



A 10 cm³ de metanol con 10% de agua, se disuelven 1,08 g de ácido dl-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropano-carboxílico, producto descrito en la solicitud de patente española 344.436, presentada el 25 de Agosto de 1967, se añade metilato de sodio hasta débil coloración rosa con la fenolftaleína, se elimina el metanol por destilación bajo vacío, se añade benceno y se destila de nuevo, para eliminar completamente el agua del medio. Se obtiene así la sal de sodio del ácido dl-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropano-carboxílico.

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

B) Preparación del cloruro de ácido.

La sal de sodio obtenida anteriormente es puesta en suspensión en 30 cm³ de benceno, se enfría la mezcla de reacción, se añaden 2 cm³ de piridina, y después 4,7 cm³ de cloruro de oxalilo. Se agita, se elimina por filtración el precipitado formado, se lava con benceno, se reúnen los líquidos de lavado bencénicos con el filtrado principal, y se obtiene una solución bencénica de cloruro del ácido dl-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropano-carboxílico, utilizado tal como está para la etapa siguiente.

Este compuesto es idéntico al obtenido en la patente principal por acción del cloruro de tionilo sobre el ácido ciclopropanocarboxílico correspondiente.

3) Cloruro del ácido d-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropano-carboxílico.

A) Preparación de la sal de sodio del ácido.

En 2 cm³ de metanol, se disuelven 1,14 g de

3.6.68.



284

ácido d-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropanocarboxílico, se añade la cantidad de solución metanólica 2,06 N de sosa necesaria para obtener una coloración rosa pálido en presencia de fenolftaleína, se elimina el metanol bajo presión reducida, se añade benceno y se concentra de nuevo hasta sequedad bajo presión reducida, para eliminar completamente el agua desde el medio. Se obtiene así la sal de sodio del ácido d-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropanocarboxílico.

10 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

B) Preparación del cloruro de ácido.

La sal de sodio obtenida anteriormente es puesta en suspensión en 30 cm³ de benceno, se enfría la mezcla de reacción, se introducen bajo atmósfera de nitrógeno 2 cm³ de piridina y después 4,7 cm³ de cloruro de oxalilo, se agita, se concentra hasta sequedad, bajo presión reducida, se añade benceno y se concentra de nuevo hasta sequedad para eliminar completamente el benceno y el cloruro de oxalilo. Se elimina por filtración el precipitado formado, se lava con benceno, se reúnen los líquidos de lavado bencénicos, con el filtrado principal y se obtiene una solución bencénica de cloruro del ácido d-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropanocarboxílico utilizada tal como está para la etapa siguiente.

25 Ejemplo I. dl-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropanocarboxilato de 5-bencil-3-furil-metil.

A la solución bencénica del cloruro de ácido obtenida anteriormente se añaden 1,5 cm³ de piridina y 1,05



2370

g de alcohol 5-bencil-3-furil-metilico en solución en 10
 cm³ de benceno. Se agita la mezcla de reacción durante 16
 horas a la temperatura ambiente, se añade agua, se separa
 la fase orgánica por decantación, se extrae la fase acuosa
 con éter, se lavan las fases orgánicas reunidas sucesiva-
 mente con una solución acuosa fría de ácido clorhídrico,
 con agua, con una solución acuosa de bicarbonato de sodio,
 después con agua, se seca, se concentra hasta sequedad, se
 disuelve el producto obtenido en benceno, se hace pasar la
 solución bencénica sobre una columna de alúmina, se concen-
 tra el eluato hasta sequedad y se obtienen 1,234 g de
 dl-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropa-
 no-carboxilato de 5-bencil-3-furil-metilo, sólido a la tem-
 peratura ambiente, p. de f. inferior a 40°C.

Análisis : C₂₄H₂₈O₃ = 364,46
 Calculado : C% 79,09 H% 7,74
 Encontrado: 79,4 8,0
Espectro U.V. (en etanol) :
 max. a 207-208 mμ ϵ = 24 000

Por lo que se sabe, este compuesto no está des-
 crito en la bibliografía.

Ejemplo II. d-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentili-
 deno-metil-1-ciclopropanocarboxilato de 5-bencil-3-furil-me-
 tilo.

A la solución bencénica de cloruro de ácido
 d-trans obtenida precedentemente, se añaden 2 cm³ de piri-
 dina y 1,12 g de alcohol 5-bencil-3-furil-metilico en solu-
 ción en 10 cm³ de benceno. Se agita la mezcla de reacción
 durante 16 horas a la temperatura ambiente, se diluye con
 agua, se separa la fase orgánica por decantación, se extrae

3.6.68.

28



la fase acuosa con éter, se reunen las fases etéreas con la solución bencénica, se lava la fase orgánica obtenida, sucesivamente con una solución acuosa fría de ácido clorhídrico, con agua, con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, después con agua, se seca, se concentra hasta sequedad, se disuelve el residuo en benceno, se hace pasar la solución bencénica obtenida sobre una columna de alúmina, se concentra hasta sequedad el eluato, y se obtienen 1,3 g de d-trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilidenometil-1-ciclopropanocarboxilato de 5-bencil-3-furil-metilo, $n_D^{24} = 1,5420$.

Análisis : $C_{24}H_{28}O_3 = 364,46$
 Calculado : C% 79,09 H% 7,74
 Encontrado: 79,1 7,7

15 Espectro U.V. (en etanol):

max. a 208 m μ $\epsilon = 23\ 500$

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 19 de Julio de 1967, bajo el número P.V. 114833, 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 la presente solicitud

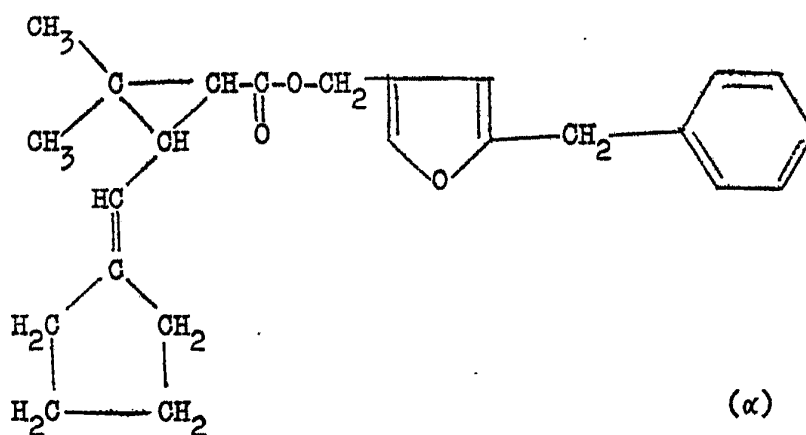
3.6.63.



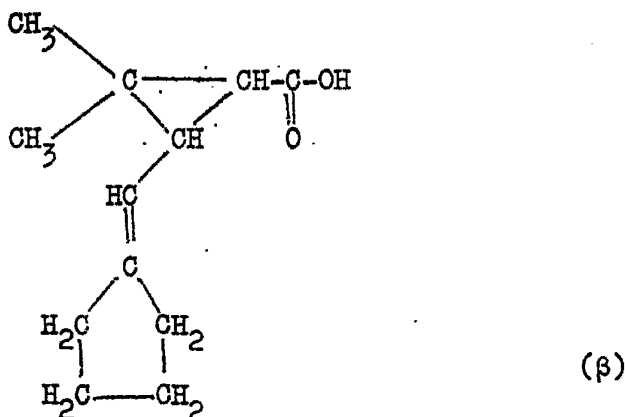
28 AG

de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº. 344.436, solicitada el 25 de Agosto de 1967, por "Un procedimiento de preparación de los ácidos carboxílicos y de sus ésteres, derivados del ciclopropano, particularmente en un procedimiento de preparación de un nuevo éster de un ácido carboxílico derivado del ciclopropano, a saber el ácido 3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropanocarboxílico y del alcohol 5-bencil-3-furil-metílico de fórmula (α).



caracterizadas porque se hace reaccionar el ácido 3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropanocarboxílico de fórmula (β):



10.12.68.



231.

o un derivado funcional de este ácido, tal como el cloruro, anhídrido, anhídrido mixto, éster o sal metálica, con el alcohol 5-bencil-3-furil-metilico o con un derivado halogenado de éste.

5 2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el éster se obtiene por acción del alcohol 5-bencil-3-furil-metilico sobre el ácido 3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropanocarboxílico, trabajando en presencia de ácido sulfúrico o de ácido para-toluenosulfónico y eliminando por azeotropía el agua formada en la
10 reacción.

 3.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el éster se obtiene por acción del alcohol 5-bencil-3-furil-metilico sobre el anhídrido simétrico del
15 ácido trans-3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropanocarboxílico, anhídrido preparado por acción del anhídrido acético sobre este ácido, y efectuando esta esterificación en presencia de piridina.

 4.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el éster se obtiene por acción del alcohol
20 5-bencil-3-furil-metilico sobre el anhídrido mixto del ácido 3,3-dimetil-2-ciclopentilidenometil-1-ciclopropanocarboxílico, anhídrido preparado por acción de un cloroformiato de alcoholo sobre este ácido y efectuando esta esterificación en presencia de piridina.
25

 5.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el éster se obtiene por acción del alcohol 5-bencil-3-furil-metilico sobre el cloruro del ácido 3,3-dimetil-2-ciclopentilidenometil-1-ciclopropanocarboxílico,
30 preparado por acción del cloruro de tionilo o del dicloruro



de oxalilo sobre dicho ácido, efectuándose esta esterificación en presencia de piridina.

5 6.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el éster se obtiene por acción del derivado bromado del alcohol 5-bencil-3-furil-metílico, preparado por acción del tribromuro de fósforo sobre este alcohol, sobre la sal de sodio del ácido 3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropanocarboxílico, siendo preparada a su vez esta sal de sodio por neutralización del ácido con una
10 solución metanólica de metilato de sodio y después por evaporación del disolvente.

 7.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el éster se obtiene por transesterificación de los ésteres de alcanoles inferiores y del ácido 3,3-dimetil-2-ciclopentilideno-metil-1-ciclopropanocarboxílico,
15 con el alcohol 5-bencil-3-furil-metílico, calentando estos dos compuestos en presencia de un metal alcalino con eliminación continua del alcanol inferior formado.

 8.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA
20 PATENTE PRINCIPAL Nº 344.436, solicitada el 25 de Agosto de 1967 por: Un procedimiento de preparación de los ácidos carboxílicos y de sus ésteres, derivados del ciclopropano.

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



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

40.000.000

Madrid,

P. A.

[Handwritten signature]
Asesor de Embajador
Por Poder.

G.D.S.

3.6.68.