



369.747

RAN 6510/24

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION C	
CLASE	<u>C-07</u> <u>C-11</u>
SUBCLASE	<u>C</u> <u>B</u>

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HIDRO-2-NAFTALENOS
SUBSTITUIDAS", a favor de la firma suiza L. GIVAUDAN & CIE.

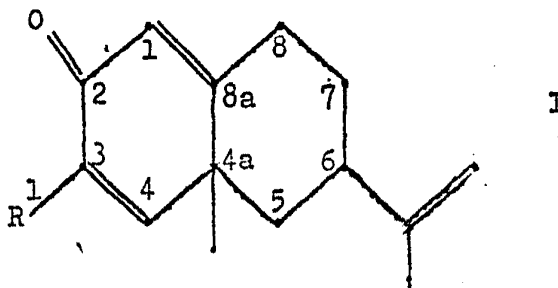
SOCIETE ANONYME, residente en VERNIER-GENEVE (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a compuestos de la fórmula general

5.





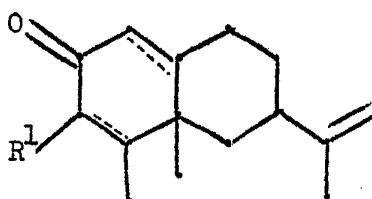
en la que

R^1 significa hidrógeno o el grupo $COOR^2$ y

R_2 representa alquilo inferior con 1 a 6 átomos de carbono, en particular metilo o etilo,

5. y a la transformación de compuestos de la fórmula general I en compuestos de la fórmula general II

10.



II

en la que

R^1 tiene el mismo significado que antes y

15. ===== representa un enlace simple de C-C o un enlace doble de C.C.

El invento se refiere también a un procedimiento para la preparación de los compuestos de las fórmulas I y II.

20. Los compuestos de la fórmula I son compuestos nuevos. Los compuestos de la fórmula II son, con excepción de la 4alfa-metil-4a α -metil-6-isopropenil-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-2-naftalenona (Nootkaton), también compuestos nuevos.

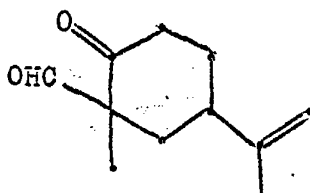
25. El invento se refiere asimismo al uso de los nuevos compuestos de las fórmulas I y II como odorantes y aromatizantes.



Las fórmulas anteriores I y II, lo mismo que las fórmulas III a VIII que se exponen complementariamente más adelante, representan racematos e incluyen también los diastereómeros.

5. Por "diastereómeros" deben entenderse los isómeros posibles por los centros de asimetría presentes en cada caso en posición 4a y 6 o respectivamente 3, 4, 4a, 6 y 8a de los compuestos de las fórmulas generales I y II.

10. El procedimiento de este invento para preparar compuestos de la fórmula general I se caracteriza por hacerse reaccionar 2-formil-2-metil-4-isopropenilciclohexanona de la fórmula



Io

15.

con acetona o un beta-cetoéster $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOR}^2$ (donde R^2 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes) y reesterificarse un grupo 3-carboxílico eventualmente presente en el producto de la reacción, convirtiéndolo en un grupo 3-carbo-

20. (alcoxílico inferior). Como materia de partida puede utilizarse el isómero 2alfa-metílico, el isómero 2beta-metílico o una mezcla de los isómeros 2alfa-metílico y 2beta-metílico del componente ciclohexanónico.



- La reacción de la 2-formil-2-metil-4-isopropenilciclohexanona con acetona o el citado beta-cetoéster puede efectuarse, por ejemplo, calentando (de preferencia, a la temperatura de reflujo de la solución reaccional) una solución de
5. la ciclohexanona en acetona o el beta-cetoéster, con adición de un catalizador débilmente básico (por ejemplo, una amina, de preferencia una amina cíclica, como la pirrolidina o, preferentemente, la piperidina) y con la adición de un ácido orgánico (por ejemplo, un ácido carboxílico, como el ácido acético, de preferencia, o el ácido propiónico). El producto
 10. de reacción primario así obtenido (que debe formularse como producto de la condensación de los grupos formílicos y carbonílicos del componente ciclohexanónico con acetona o el beta-cetoéster), puede, de conveniencia después de aislarlo
 15. de la solución reaccional, ciclizarse con una base fuerte (por ejemplo, un hidróxido alcalino, como la potasa cáustica o la sosa cáustica) en un alcohol (como el metanol, de preferencia, o el etanol) o en dioxano, tetrahidrofurano u otro disolvente miscible con el agua, o en un alcoholato (como
 20. etilato o metilato) en un alcohol (como etanol o metanol), a temperatura elevada, de preferencia a la temperatura de reflujo de la mezcla, para convertirlo en una hidro-2-naftalenona. Si en lugar de acetona se usa como sustancia de
 25. partida un beta-cetoéster, se produce, en las condiciones alcalinas de la reacción de ciclización, una saponificación



a lo menos parcial del grupo carboalcoxílico. La reesterificación puede llevarse a cabo según métodos ya de si conocidos, de preferencia en condiciones prácticamente neutras (por ejemplo, con diazometano).

5. Si se emplea como sustancia de partida una mezcla de los isómeros 2alfa-metílico y 2beta-metílico del componente ciclohexanónico, se origina igualmente una mezcla de los compuestos hidronaftalenónicos isómeros 4aalfa y 4abeta. La separación de los componentes individuales puede efectuarse (como por ejemplo en el caso de la 4a-metil-6beta-isopropenil-2,4a,5,6,7,8-hexahidro-2-naftalenona) por cristalización fraccionada.

15. La 2-formil-2-metil-4-isopropenilciclohexanona empleada como materia de partida puede obtenerse, por ejemplo, haciendo reaccionar 4-isopropenilciclohexanona con formiato de etilo en presencia de un alcoholato (por ejemplo, un metilato), para formar el respectivo compuesto 2-hidroxi-metilénico, y transformando éste, mediante un agente de metilación en medio alcalino (por ejemplo, con adición de un carbonato alcalino), en 2-formil-2-metil-4-isopropenilciclohexanona. La mezcla resultante de compuesto 2alfa-formil-2-beta-metílico y compuesto 2beta-formil-2alfa-metílico puede, si se quiere, separarse en los componentes individuales, por ejemplo mediante cromatografía gaseosa preparatoria.

25. Los compuestos de la fórmula general I se dis-



tinguen por propiedades olorosas y aromáticas particulares. Así, por ejemplo, la 4alfa-metil-6beta-isopropenil-2,4a,5,6,7,8-hexahidro-2-naftalenona presenta olor de corteza de toronja. Los compuestos de la fórmula general I pueden por lo tanto hallar empleo como materias odoríferas o aromáticas, por ejemplo para la aromatización de bebidas.

Los compuestos de la fórmula general I son además valiosos productos intermedios para preparar compuestos de la fórmula general II, en los cuales pueden ser transformados por metilación hidrogenante en posición 4, deshidrogenación, hidrogenación, hidrólisis y descarboxilación.

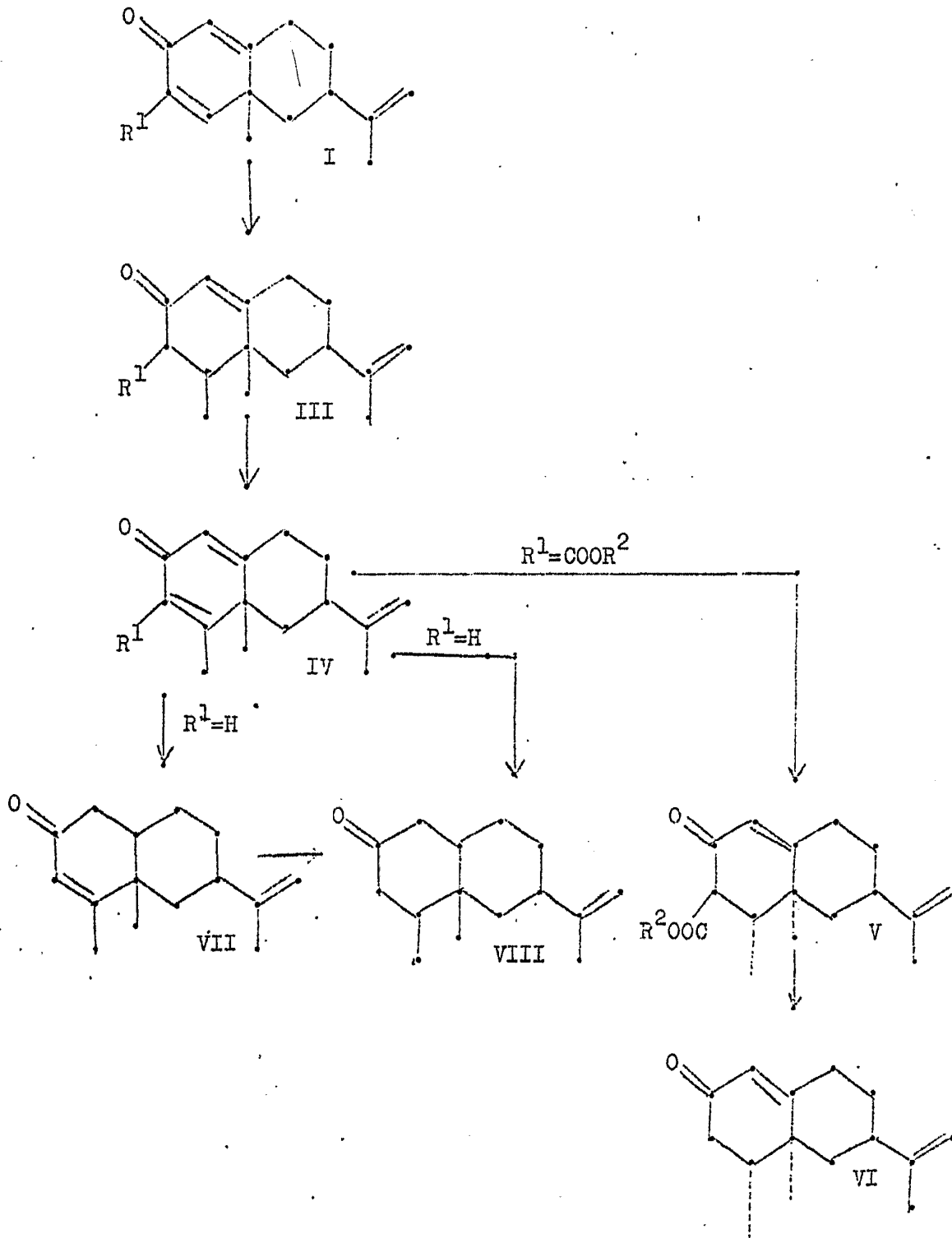
Los compuestos de la fórmula general II son igualmente compuestos nuevos, con excepción de la 4alfa-metil-4alfa-metil-6beta-isopropenil-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-2-naftalenona (Nootkaton). Presentan propiedades olorosas o aromáticas muy valiosas. El Nootkaton se halla en la esencia de corteza de toronja y es uno de los componentes que imparten a la toronja su aroma característico. La 4beta-metil-4alfa-metil-6beta-isopropenil-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-2-naftalenona puede hallar empleo como soporte de notas leñosas.

Los compuestos de la fórmula general II también pueden, en consecuencia, hallar empleo como materias olorosas o aromáticas.

La transformación de un compuesto de la fórmula general I en los diversos tipos de compuesto de la fórmula II (o sea los compuestos de las fórmulas III a VIII) puede llevarse a cabo según el esquema siguiente:



Esquema





- Los compuestos de la fórmula III pueden obtenerse metilando por hidrogenación un compuesto de la fórmula I (es decir, adicionando en posición 4 un grupo metílico y en posición 3 un átomo de hidrógeno; una reacción del tipo de la 1,4-adición). Para ello se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I con metil-litio o un compuesto metílico de Grignard y una sal de cobre (como yoduro cúprico, acetato cúprico o cloruro cúprico, pero preferentemente yoduro cúprico) en un éter (por ejemplo, éter dietílico, dimetoxietano o dioxano, pero preferentemente éter dietílico), a temperaturas por debajo de la del ambiente, preferentemente a temperaturas alrededor de 0° C.
- 5.
- 10.

- La deshidrogenación selectiva de un compuesto de la fórmula III para convertirlo en un compuesto de la fórmula IV se desarrolla, por ejemplo, con acción de quinonas (por ejemplo, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona). Para ello se actúa en un disolvente (como tolueno, benceno o dioxano, pero preferentemente benceno) y a temperatura elevada (de preferencia, a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional) y en presencia de un ácido (por ejemplo, un ácido orgánico como el ácido acético).
- 15.
- 20.



- La hidrogenación de un compuesto de la fórmula IV en el que R^1 significa el grupo $COOR^2$ para formar un compuesto de la fórmula V puede realizarse con la acción de borohidruro sódico en presencia de bases de nitrógeno o de fósforo, como la trietilamina, la piridina, la piperidina, la colidina o la trifenilfosfina, pero preferentemente la piridina. También es útil en la hidrogenación la acción de hidruros alquil- y aril-estánicos (de preferencia, el hidruro de tri-n-butil-estaño) en presencia de cantidades catalíticas de haluros metálicos (de preferencia, el cloruro de zinc).
5. Cuando se usa este agente de hidrogenación, resultan compuestos de la fórmula V en los que los grupos metílicos en 4 y 4a asumen una configuración cis. La hidrólisis del enlace de éster de un compuesto de la fórmula V y la descarboxilación consecutiva del ácido libre se llevan a cabo de manera ya conocida (por ejemplo, se hidroliza alcalinamente, de preferencia a la temperatura del ambiente). La descarboxilación se efectúa calentando con cautela.
10. El compuesto de la fórmula VII se obtiene a partir de un compuesto de la fórmula IV en el que R^1 significa hidrógeno, por tratamiento con un metal alcalino (por ejemplo potasio, sodio o, preferentemente, litio) en amoníaco. Se actúa en un disolvente (por ejemplo, un éter, como el éter dietílico, dioxano o, preferentemente, tetrahidrofurano) y a temperaturas hasta el punto de ebullición del amoníaco. Efectuada la reducción, se añade un donador de protones (por ejemplo, cloruro amónico, de preferencia, o sulfato amónico o ácido clorhídrico diluido).
15. 20. 25.



- Por último, el compuesto de la fórmula VIII se obtiene igualmente a partir de un compuesto de la fórmula IV en el que R^1 significa hidrógeno, por tratamiento con los mismos agentes de reducción, a las mismas temperaturas y en
5. los mismos disolventes que se adoptan para la preparación del compuesto de la fórmula VII; pero después de la hidrogenación del enlace doble 1(8a) en el compuesto de la fórmula IV, se añade a la mezcla reaccional un alcohol (por ejemplo, etanol, propanol o butanol) o agua, pero de preferencia
 10. etanol, y a continuación se hidrogena igualmente el enlace doble en posición 3(4).

En los ejemplos que siguen, las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



EJEMPLO 1

- Se disuelven en 172 cc de acetona pura 19,7 g (109 milimoles) de 2-formil-2-metil-4-isopropenil-ciclohexanona y, agitando, se añaden consecutivamente 11,1 g (131 milimoles) de piperidina pura y 7,86 g (131 milimoles) de ácido acético puro. Se mantiene la solución en reflujo bajo nitrógeno por 64 horas y, para la elaboración final, se recoge la mezcla reaccional en éter, se lava la fase orgánica consecutivamente con ácido clorhídrico diluido, con
- 5.
10. agua, con solución saturada de bicarbonato sódico y otra vez con agua, se seca y se separa el disolvente por succión. Se disuelve el producto bruto (20,1 g) en 190 cc de metanol y 25 cc de lejía potásica al 50% y se mantiene la solución en reflujo bajo nitrógeno por 5 horas. Luego se recoge en éter
15. la mezcla reaccional, se la lava con solución saturada de dihidrofosfato sódico y con agua, se la seca y se separa el disolvente por succión. Resultan 11,8 g de un aceite.

- Tres de estas preparaciones dan en conjunto 35,96 g de aceite, que se destila en un matraz Vigreux. La frac-
20. ción con punto de ebullición 122-124^o/0,01 Torr (12,87 g) constituye una mezcla de las dos 4 α - y 4 β -metil-6 β -isopropenil-2,4 α ,5,6,7,8-hexahidro-2-naftalenonas estereoisómeras en la relación 5:1. La primera se aísla con pureza por cristalización en éter y pentano. Punto de fusión,



39-40°; espectro ultravioleta (etanol): $\lambda_{\max} = 242$ milimicras (épsilon = 15 500); espectro infrarrojo (CCl_4): bandas en 1665, 1635, 1608 y 895 cm^{-1} ; espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3): $\delta = 1,33$ ppm (S, 3H).

5. La 2-formil-2-metil-4-isopropenil-ciclohexanona empleada como material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

Se suspenden en 58 cc de benceno absoluto 3,12 g (57,8 milimoles) de metilato sódico desecado. A esta suspensión se añaden, con agitación enérgica, 4,27 g (57,8 milimoles) de formiato de etilo puro y 28 cc de benceno absoluto.

10. Luego se agita por 30 minutos todavía y se instilan 4,0 g (28,9 milimoles) de 4-isopropenilciclohexanona pura en 15 cc de benceno absoluto. Se agita bajo nitrógeno y en matraz cerrado, por 16 horas, la masa resultante, de color anaranjado, y luego se la elabora así:

Se la recoge en éter y se la extrae por tres veces con lejía potásica 2-n. Se acidifican inmediatamente con ácido clorhídrico 2-n los extractos alcalinos, a 0°, y se los extrae con cloruro de metileno. Se secan los extractos metilénicos y se separa el disolvente por succión. Resultan 4,737 g de 2-hidroximetil-4-isopropenil-ciclohexanona. Punto de ebullición: 55-60°/0,005 Torr; n_D^{20} :

20. 1,5213; espectro ultravioleta (etanol): $\lambda_{\max} = 312$ milimicras (épsilon = 11 800); espectro infrarrojo (CCl_4):



bandas en 1660, 1620 y 895 cm^{-1} .

- Se disuelven en 41,6 cc de acetona pura 4,8 g (29 milimoles) de 2-hidroximetilen-4-isopropenil-ciclohexanona desecada, se añaden 10,5 g (76,2 milimoles) de carbonato potásico finamente pulverizado y anhidro, agitando, y luego 21 g (148 milimoles) de yoduro de metilo puro en 40 cc de acetona pura, se enjuaga el matraz con otros 21 cc de acetona pura y se añade igualmente esta acetona. La suspensión resultante, resguardada de la luz, se agita bajo nitrógeno durante 24 horas y luego se separa por filtración el carbonato potásico y se recoge el filtrado en éter. Las fases etéreas se lavan una vez con solución saturada de cloruro sódico, se combinan y se concentran. Resultan 4,92 g de un producto con el espectro infrarrojo siguiente (CCl_4):
15. bandas en 2725, 1740, 1715, 1695, 1650 y 895 cm^{-1} .

Del cromatograma gaseoso de este producto se deduce la presencia de tres sustancias en la relación de 55 %, 17 % y 28 %, aproximadamente, que pueden separarse mediante cromatografía gaseosa preparatoria:

20. En el pico 1 se trata de 2alfa-formil-2beta-metil-4beta-isopropenil-ciclohexanona, de punto de ebullición 55-65°/0,01 Torr; espectro infrarrojo: bandas en 2700, 1715, 1650 y 895 cm^{-1} ; resonancia magnética nuclear (en CDCl_3): delta = 9,45 ppm (s, 1H) y 1,23 ppm (s, 3H);
25. el pico 2 representa 2beta-formil-2alfa-metil-4beta-isopro-



penil-ciclohexanona, de punto de ebullición 55-65°/0,01 Torr; espectro infrarrojo (en CCl_4): bandas en 2725, 1730, 1710, 1645 y 895 cm^{-1} ; resonancia magnética nuclear (en CDCl_3): delta = 9,76 ppm (s, 1H) y 1,40 ppm (s, 3H); el

5. pico 3 representa 2-metoximetilen-4-isopropenil-ciclohexanona, de punto de ebullición 65-70°/0,01 Torr; espectro infrarrojo (en CCl_4): bandas en 1695, 1650, 1605, 1250 y 895 cm^{-1} ; espectro ultravioleta (etanol): $\lambda_{\text{max}} = 275$ milimicras (épsilon = 5540).

10. EJEMPLO 2

- Se suspenden en 40 cc de éter absoluto 1,882 g (9,88 milimoles) de yoduro de cobre I, desecado, y se añaden bajo nitrógeno, a 0° y agitando, 12,85 cc (18,78 milimoles) de metil-litio 1,46-n en éter absoluto. Se instilan en la
15. solución 997 mg (4,94 milimoles) de 4 α -metil-6 β -isopropenil-2,4a,5,6,7,8-hexahidro-2-naftalenona, disueltos en 20 cc de éter absoluto, y se agita a 0° durante 20 minutos. Luego se vierte la mezcla reaccional, con agitación intensa, en 80 cc de solución saturada de cloruro amónico y
20. hielo, se extrae con éter y se lava la fase orgánica tres veces con agua. A continuación se seca la fase etérea y se la concentra. Resultan 1,097 g de un aceite. Se cromatografía éste en gel de sílice y se destila en el tubo de bolas.



- Se obtienen 0,824 g de 4beta-metil-4aalfa-metil-6beta-isopropenil-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-2-naftalenona, de punto de ebullición 75-80°/0,004 Torr. Espectro infrarrojo (CCl₄): bandas en 1682, 1650, 1630 y 895 cm⁻¹; espectro ultravioleta (etanol): λ_{max} = 241 milimicras (épsilon = 14 400); espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃): delta = 1,33 ppm (s, 3H); y 1,02 ppm (d, 3H, J = 7 cps).

EJEMPLO 3

10. a) Se disuelven en 64 cc de tolueno absoluto 4,85 g (21,4 milimoles) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona pura y se añaden 2,333 g (10,7 milimoles) de 4beta-metil-4aalfa-metil-6beta-isopropenil-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-2-naftalenona pura, disueltos en 86 cc de tolueno absoluto. Se hierve la solución en reflujo por 24 horas, se la filtra, se recoge el filtrado en éter y se lava la fase orgánica dos veces con lejía 2-n de sosa cáustica y luego con agua, hasta neutralidad. De la fase etérea resultan, después de la evaporación del disolvente, 1,927 g de producto bruto, que se cromatografía en gel de sílice y después se destila en el tubo de bolas. Resultan 0,988 g de 4-metil-4aalfa-metil-6beta-isopropenil-2,4a,5,6,7,8-hexahidro-2-naftalenona, de punto de ebullición 100-105°/



0,001 Torr; espectro infrarrojo (CCl_4): bandas en 1672, 1635, 1620 y 893 cm^{-1} ; espectro ultravioleta (etanol):

$\lambda_{\text{max}} = 243$ milimicras ($\epsilon = 17\ 500$); espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3): $\delta = 2,01$ ppm (s,

5. 3 H) 1,37 ppm (s, 3H).

(b) Se mezclan 1,09 g (4,8 milimoles) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona con una solución de 0,87 g (4 milimoles) de 4beta-metil-4a χ -metil-6beta-isopropenil-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-2-naftalenona y 35 cc de 10. benceno absoluto. Luego se añaden 1,70 cc de ácido acético glacial y se somete la mezcla reaccional a reflujo bajo nitrógeno por 21 horas.

Después del enfriamiento, se filtra primeramente la mezcla reaccional sobre un paño, se recoge el 15. solvente por succión y el residuo, en una mezcla de benceno/éter 9:1, se filtra por 14 g de óxido de aluminio neutro (grado de actividad 2). Después de separar por succión el eluyente, quedan 0,70 g de una substancia, que se cromatografía en 50 veces su peso de gel de sí- 20. lica y luego se destila en alto vacío. Se obtienen 0,62 g de 4-metil-4a χ -metil-6beta-isopropenil-2,4a,5,6,7,8-hexahidro-2-naftalenona, que tiene el mismo punto de ebullición y los mismos espectros infrarrojo, ultravioleta y



de resonancia magnética nuclear que el producto del Ejemplo 3, (a), anterior.

EJEMPLO 4

- Se disuelven en 4 cc de tetrahidrofurano absoluto
5. to 169 mg (0,73 milimoles) de 4-metil-4 α -metil-6beta-isopropenil-2,4a,5,6,7,8-hexahidro-2-naftalenona y se añade esta solución, a -50° , a una solución de 40 mg (5,76 miliequivalentes) de litio en 40 cc de amoníaco líquido absoluto. Al cabo de dos minutos de agitación se añade 1 g de cloruro amónico sólido a la solución y se evapora el amoníaco.
10. Se recoge el residuo en éter, se lava la solución con agua hasta neutralidad y se seca la fase etérea sobre sulfato sódico. Después de separar el éter por succión, quedan 169 mg de 4-metil-4 α -metil-6beta-isopropenil-1,2,4a,5,
15. 6,7,8,8a-octahidro-2-naftalenona. Punto de ebullición: $75-80^{\circ}/0,001$ Torr. Espectro infrarrojo (CCl_4): bandas en 1680, 1628 y 895 cm^{-1} ; espectro ultravioleta (etanol): $\lambda_{\text{max}} = 237$ milimicras ($\epsilon = 12\,400$); espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3): $\delta = 1,92$ ppm (d, 3H) y 1,13 ppm (s, 3H).
- 20.



EJEMPLO 5

Se añaden a una solución de 40 mg (5,76 miliequi-
valentes) de litio puro en 40 cc de amoníaco líquido
143 mg (0,52 milimoles) de 4-metil-4 α -metil-6beta-

5. isopropenil-2,4a,5,6,7,8-hexahidro-2-naftalenona (Ejemplo 3),
disueltos en 5 cc de tetrahidrofurano puro se agita todo ello
a -70° durante dos minutos, se trata la mezcla reaccional
con 0,5 cc de etanol puro y, al cabo de 3 minutos más, se
añade todavía 1 g de cloruro de amonio sólido.

10. Después de evaporar el amoníaco, se recoge el
residuo en éter y se lava la solución etérea con agua, has-
ta neutralidad. Después de secar la fase etérea sobre
sulfato sódico y separar el éter por succión, quedan 160 mg
de aceite, que se cromatografía en gel de sílice y a continua-
15. ción se destila. Resultan 70 mg de 4 α -metil-4 α -metil-
6beta-isopropenil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidro-2-naftale-
nona en forma de un aceite incoloro. Punto de ebullición:
85°/0,005 Torr; espectro infrarrojo (CCl₄): bandas en 1716,
1645 y 895 cm⁻¹; espectro de resonancia magnética nuclear
20. (CDCl₃): delta = 0,93 ppm (s, 3H) y 0,90 ppm (d, 3H, J =
7 cps).



continuación se lava la solución etérea con carbonato sódico acuoso y con agua y se le seca sobre sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente, quedan 16,5 g de un aceite, que se cromatografía en una cantidad 60 veces mayor de gel de sílice.

5.

La 3-carbometoxi-4 α -metil-6 β -isopropenil-2,4 α ,5,6,7,8-hexahidro-2-naftalenona resultante (5,14 g) funde a 78-79 $^{\circ}$. Espectro infrarrojo (CCl_4): bandas en 1760, 1730, 1680, 1655, 1440 y 895 cm^{-1} ; espectro ultravioleta (etanol): λ_{max} = 244 milimicras ($\epsilon = 11\ 600$); espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3): $\delta = 3,88$ ppm (s, 3H) y 1,38 ppm (s, 3H).

10.

EJEMPLO 7

Se suspenden en 79 cc de éter absoluto 3,810 g (20 milimoles) de yoduro de cobre I, puro, y se trata la suspensión, a 0 $^{\circ}$ y bajo nitrógeno, con 24,65 cc de una solución etérea 1,46-n de metil-litio (36 milimoles). Se añade una solución de 2600 g (10 milimoles) de 3-carbometoxi-4 α -metil-6 β -isopropenil-2,4 α ,5,6,7,8-hexahidro-2-naftalenona en 39,5 cc de éter absoluto y se agita a 0 $^{\circ}$ y bajo nitrógeno por 25 minutos. Con agitación enérgica, se vierte la mezcla reaccional en 160 cc de solución saturada de cloruro amónico y hielo y luego se la recoge en

20.



éter. Se lava la fase etérea con agua, hasta neutralidad, se la seca y se separa el éter por succión.

- El residuo oleoso (2,83 g) se cromatografía en gel de sílice. Resultan 2,507 g de 3-carbometoxi-4beta-
5. metil-4alpha-metil-6beta-isopropenil-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-2-naftalenona. Punto de fusión: 94-95°; espectro infrarrojo (CCl₄): bandas en 1740, 1675, 1645, 1625, 1440 y 895 cm⁻¹; espectro ultravioleta (etanol): λ_{max} : 239 milimicras (épsilon = 13 500); espectro de resonancia magnética nuclear
10. (CDCl₃): delta = 3,80 ppm (s, 3H); 1,32 ppm (s, 3H); 0,99 ppm (D, J = 7 cps. 3 H).

EJEMPLO 8

- a) A una solución de 3,085 g (13,59 milimoles) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en 108 cc de tolueno
15. absoluto se añaden 2,500 g de 3-carbometoxi-4beta-metil-4alpha-metil-6beta-isopropenil-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-2-naftalenona en 94 cc de tolueno absoluto. Se mantiene la solución en reflujo bajo nitrógeno durante 24 horas y, después del enfriamiento, se filtra primeramente la mezcla
20. reaccional sobre guata y a continuación se separa el disolvente por succión. Se filtra el residuo por 40 g de óxido de aluminio neutro, de grado de actividad 2, utilizando benceno como disolvente. Después de separar por succión el disolvente quedan 1,2 g de un aceite, que se cromatografía
25. primeramente en una cantidad 60 veces mayor de gel de sílice y luego se destila.



Se obtienen 0,829 g de 3-carbometoxi-4-metil-4 α -metil-6beta-isopropenil-2,4a,5,6,7,8-hexahidro-2-naftalenona de punto de ebullición 135-140°/0,001 Torr; espectro infrarrojo (CCl₄): bandas en 1750, 1678, 1652, 1442 y 895 cm⁻¹, espectro ultravioleta (etanol): $\epsilon_{\text{max}}^{\lambda} = 244$ milimicras (épsilon = 14 000); espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃): delta = 3,86 ppm (s, 3H), 2,02 ppm (s, 3H) y 1,40 ppm (s, 3H).

b) Se mezclan 6,81 g (30,0 milimoles) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona con una solución de 6,90 g (25 milimoles) de 3-carbometoxi-4beta-metil-4 α -metil-6beta-isopropenil-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-2-naftalenona en 215 cc de benceno absoluto. Se añaden luego 10,75 cc de ácido acético glacial y se somete la mezcla reaccional a reflujo bajo nitrógeno por 16 horas.

Después del enfriamiento, se filtra primeramente la mezcla reaccional sobre paño y se recoge el disolvente por succión. El residuo, en una mezcla 9:1 de benceno y éter, se filtra por 140 g de óxido de aluminio neutro (grado de actividad 2) y, después de eliminar por succión el eluente, quedan 6,70 g de un aceite, que se destila en alto vacío.

Se obtienen 5,58 g de carbometoxi-4-metil-4 α -metil-6beta-isopropenil-2,4a,5,6,7,8-hexahidro-2-naftalenona, que tiene el mismo punto de ebullición y los mismos espectros infrarrojo, ultravioleta y de resonancia magnética nuclear que en la parte (a) de este Ejemplo.



EJEMPLO 9

- a) Se trata una solución de 50 mg (0,183 milimoles) de 3-carbometoxi-4-metil-4 α -metil-6 β -isopropenil-2,4a,5,6,7,8-hexahidro-2-naftalenona en 3 cc de piridina absoluta, a la temperatura ambiente, con una solución de 10 mg (0,264 milimoles) de borohidruro sódico en 4,5 cc de piridina absoluta. Luego se agita la mezcla reaccional a la temperatura ambiente y bajo nitrógeno durante 55 minutos.
5. Se vierte la solución en éter y se lava la mezcla con 40 cc de agua y 10 cc de una solución acuosa al 10% de yodato potásico y varias veces con una solución acuosa saturada de sal común. Se seca la fase orgánica y se la evapora hasta sequedad. Quedan 64 mg de un aceite, que se somete a filtración sobre 2 g de gel de sílice en benceno/éter =
10. 9 : 1. El eluato consta de 50 mg de un aceite que, cristalizado en éter/pentano, da 27 mg de 3-carbometoxi-4 α -metil-4 α -metil-6 β -isopropenil-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-2-naftalenona. Punto de fusión : 132 - 133 $^{\circ}$; espectro ultravioleta: (etanol) $\lambda_{\max} = 237$ milimicras ($\epsilon = 15\ 000$);
15. espectro infrarrojo (etanol): bandas en 1745, 1675, 1645, 1625 y 895 cm^{-1} ; espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3): delta = 3,80 ppm (s, 3H), 1,16 ppm (s, 3H) y 0,97 ppm (d, 3H, j = 7 cps).
- 20.



- b) Se disuelven 5,58 g (20,0 milimoles) de 3-carbometoxi-4-metil-4 α -metil-6beta-isopropenil-2,4a,5,6,7,8-hexahidro-2-naftalenona en 21,66 g (74,0 milimoles) de hidruro de tri-n-butil-estaño y se mezcla la solución con
5. 2,16 g (15,9 milimoles) de cloruro de zinc (II) anhidro. Se procede a agitar por 30 minutos bajo nitrógeno y a 110°C y, después del enfriamiento, se vierte la mezcla reaccional sobre hielo y se la extrae con éter. Se lava la fase orgánica primeramente con ácido clorhídrico 2-normal y luego
10. con una solución saturada de sal común. Después de secar y de evaporar el disolvente, se obtienen 28,0 g de una mezcla bruta. El fraccionamiento cromatográfico de esta mezcla bruta en 10 veces su peso de gel de sílice con hexano/éter como eluente deja 3,14 g de cristales, que, después de una
15. recristalización en éter/pentano, dan 2,60 g de 3-carbometoxi-4alfa-metil-4 α -metil-6beta-isopropenil-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-2-naftalenona, que tiene un punto de fusión de 133-134°. Espectro ultravioleta: λ_{max} = 237 milimicras (épsilon = 15, 000); espectro infrarrojo (CCl₄): bandas a
20. 1745, 1675, 1645, 1625 y 895 cm⁻¹; espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃): delta = 3,80 ppm (s, 3H), 1,16 ppm (s, 3H) y 0,97 ppm (d, 3H, J = 7 centipoises).



EJEMPLO 10

- Se trata con 0,25 cc de lejía 2-n de sosa cáustica una solución de 15 mg (0,054 milimoles) de 3-carbometoxi-4alfa-metil-4aalfa-metil-6beta-isopropenil-2,3,4,4a,5,6,7,8-
5. -octahidro-2-naftalenona en 1 cc de etanol y se agita a la temperatura ambiente y bajo nitrógeno durante 73 horas. Luego se vierte la mezcla reaccional en hielo y se la extrae con éter. Se separa la fase acuosa y se extrae la fase etérea dos veces todavía con una solución saturada de carbonato
10. sódico. Se combinan los extractos acuosos y se acidifican con ácido clorhídrico concentrado mientras se refrigera con hielo. Se sacude con éter la fase acuosa y se lava la capa etérea con una solución saturada de sal común, se la seca y se la evapora hasta sequedad. Resultan 15 mg de un
15. producto bruto, que se destila en el tubo de bolas a 130°/0,1 Torr, con lo que aparecen 10 mg de un aceite. Se cromatografía éste sobre una placa de gel de sílice (placas lista PSC de la Merck, gel de sílice F₂₅₄) con éter-hexano = 1:1, lo que da 5 mg de 4alfa-metil-4aalfa-metil-6beta-isopropenil-
20. 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-2-naftalenona. Espectro ultravioleta (etanol): $\lambda_{\text{max}} = 237$ milimicras ($\epsilon = 16.600$); espectro infrarrojo (CCl₄): bandas en 1675, 1650, 1620 y 895 cm⁻¹.



El compuesto así obtenido es Nootkaton racémico. La identificación con el Nootkaton natural ópticamente activo se efectúa por comparación de los espectros ultravioleta, infrarrojo y de resonancia magnética nuclear en solución, así como por la identidad de los tiempos de retención en el cromatograma gaseoso sobre dos columnas capilares distintas.

EJEMPLO 11

10. Ejemplo de una composición perfumante con un contenido de un compuesto de la fórmula general I

	<u>Arvenwald</u>	<u>Partes en peso</u>
15.	4 α alfa-metil-6alfa-isopropenil-2,4a,5,6,7,8-hexahidro-2-naftalenona al 20% en éter monoetílico de dietilenglicol (Ejemplo 1)	50
	aldehido metilnonilacético al 10% en éter monoetílico de dietilenglicol	10
	aldehido láurico al 10% en éter monoetílico de dietilenglicol	10
20.	cuerpos radicales H + R al 10% en éter monoetílico de dietilenglicol	20
	incienso Anhydrol	20
	incienso resinoides	20
	esencia de pachuli	10
	acetato de cedrilo cristalizado	20



	<u>Partes en peso</u>
	30
	30
	50
5.	30
	50
	50
	100
	150
10.	50
	30
	5
	5
	5
15.	5
	30
	50
	70
	30
20.	70
	<hr/> 1000

360747

N O T A

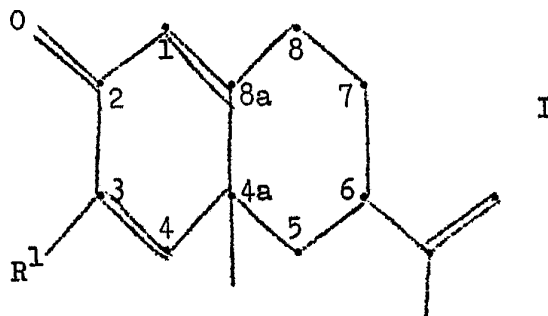
3.11



Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 11104/68 del 23.7.68.

5. 1. Procedimiento para la preparación de hidro-2-naftalenonas substituidas de la fórmula general

10.



en la que

15. R^1 representa hidrógeno o el grupo $COOR^2$ y
 R^2 representa alquilo inferior con 1 a 6 átomos de carbono;

20. caracterizado por hacerse reaccionar 2-formil-2-metil-4-isopropenilciclohexanona con acetona o un beta-cetoéster $CH_3COCH_2COOR^2$ (donde R^2 tiene el mismo significado que antes) y reesterificarse un grupo 3-carboxílico eventual-



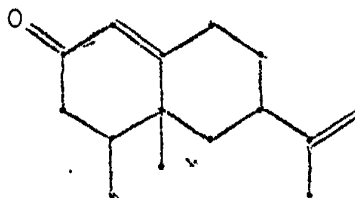
mente presente en el producto de la reacción, para convertirlo en un grupo 3-carbo-(alcoxílico inferior).

5. 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar 2-formil-2-metil-4-isopropenilciclohexanona con acetona.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar 2-formil-2-metil-isopropenilciclohexanona con un beta-cetoéster.

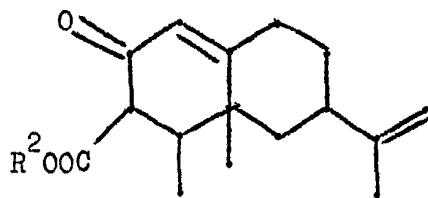
10. 4. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por convertirse un compuesto de la fórmula I resultante en el que R^1 significa un átomo de hidrógeno, por metilación hidrogenante, en un compuesto de la fórmula

15.



IIIa

20. 5. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 3, caracterizado por convertirse por metilación hidrogenante un compuesto de la fórmula I en el que R^1 significa un grupo $COOR^2$ (donde R^2 representa alquilo inferior con 1 a 6 átomos de carbono) en un compuesto de la fórmula

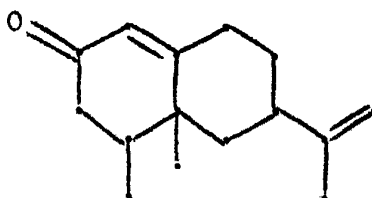


IIIb

5. donde R^2 tiene el mismo significado que se ha expuesto antes.

6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 4, caracterizado por convertirse por metilación hidrogenante un compuesto de la fórmula I resultante en el que R^1 significa un átomo de hidrógeno en un compuesto de la fórmula

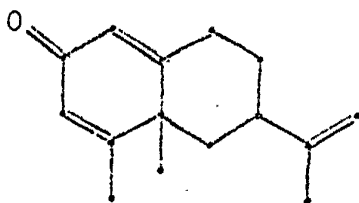
15.



IIIa

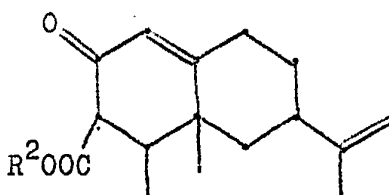
20.

y deshidrogenarse selectivamente este último compuesto para convertirlo en un compuesto de la fórmula



IVa

5. 7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 5, caracterizado por convertirse por metilación hidrogenante un compuesto de la fórmula I en que R^1 significa un grupo $COOR^2$ (donde R^2 representa alquilo inferior con 1 a 6 átomos de carbono) en un compuesto de la
10. fórmula

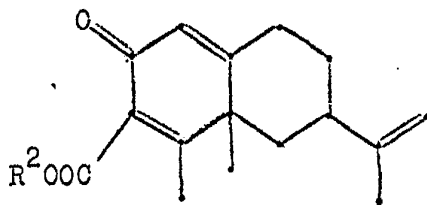


IIIb

- 15.

donde R^2 tiene el mismo significado que antes, y deshidrogenarse selectivamente este último compuesto para convertirlo en un compuesto de la fórmula

- 20.



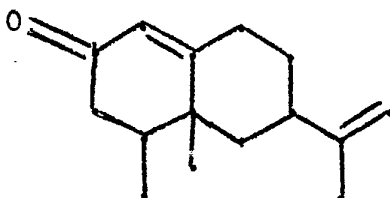
IVb



donde R^2 tiene el mismo significado que antes.

8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 ó 6, caracterizado por convertirse por metilación hidrogenante un compuesto de la fórmula I resultante en el que R^1 significa un átomo de hidrógeno en un compuesto de la fórmula
- 5.

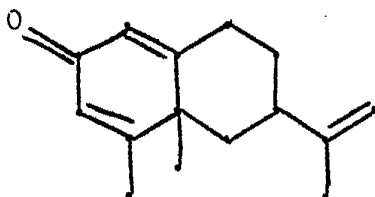
10.



IIIa

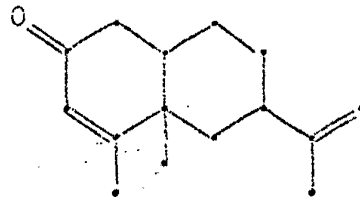
- deshidrogenarse selectivamente este último compuesto para convertirlo en un compuesto de la fórmula
- 15.

20.



IVa

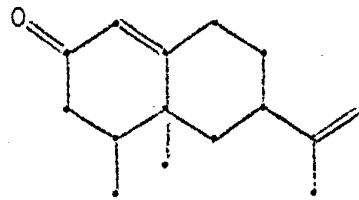
e hidrogenarse este último compuesto de la fórmula IVa para formar un compuesto de la fórmula



VII

5. 9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 o 6, caracterizado por convertirse por metilación hidrogenante un compuesto de la fórmula I resultante en el que R¹ significa un átomo de hidrógeno en un compuesto de la fórmula

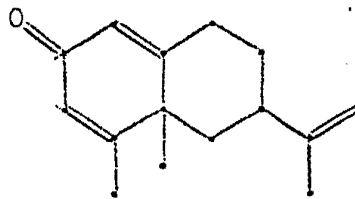
10.



IIIa

15. deshidrogenarse selectivamente este último compuesto para formar un compuesto de la fórmula

20.

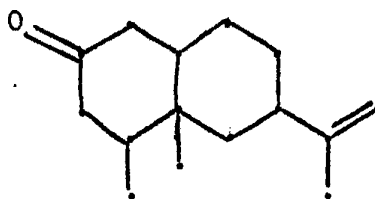


IVa



e hidrogenarse el compuesto de la fórmula IVa para formar un compuesto de la fórmula

5.



VIII

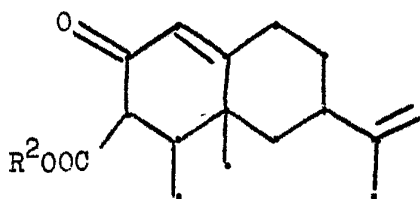
10.

10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5 ó 7, caracterizado por convertirse por metilación hidrogenante un compuesto de la fórmula I resultante en el que R^1 significa un grupo $COOR^2$ (donde R^2 representa alquilo inferior con 1 a 6 átomos de carbono) en un

15.

compuesto de la fórmula

20.



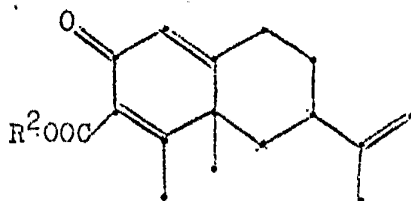
IIIb

donde R^2 tiene el mismo significado que antes,



deshidrogenarse selectivamente este último compuesto para formar un compuesto de la fórmula

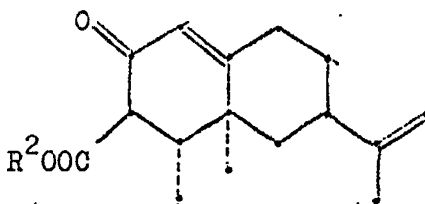
5.



IVb

donde R^2 tiene el mismo significado que antes, hidrogenarse este último compuesto para formar un compuesto de la fórmula

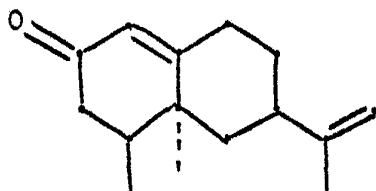
10.



V

15.

donde R^2 tiene el mismo significado que antes, y convertirse este último compuesto, por hidrólisis y descarboxilación, en un compuesto de la fórmula



VI

5.

11. Un procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por hacerse reaccionar por metilación hidrogenante la 3-carbometoxi-4alfa-metil-6beta-isopropencil-2,4a,5,6,7,8-hexahidro-2-naftalenona obtenida, para formar
10. 3-carbometoxi-4beta-metil-4alfa-metil-6beta-isopropencil-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-2-naftalenona, deshidrogenarse selectivamente este último compuesto para formar 3-carbometoxi-4-metil-4alfa-metil-6beta-isopropencil-2,4a,5,6,7,8-hexahidro-2-naftalenona, hidrogenarse este último compuesto para formar 3-carbometoxi-4alfa-metil-4alfa-metil-6beta-
15. isopropencil-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-2-naftalenona y convertirse este último compuesto, por hidrólisis y descarboxilación, en 4alfa-metil-4alfa-metil-6beta-isopropencil-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-2-naftalenona.
- 20.



12. Procedimiento para la preparación de hidro-
-2-naftalenonas substituidas.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de 37 hojas foliadas y
5. escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 22 de Julio de 1969

p.a.

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right. Above the signature is a circular stamp containing the text 'OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES' and 'REINA ISABEL II'.