

RAN 6510/26

377282

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

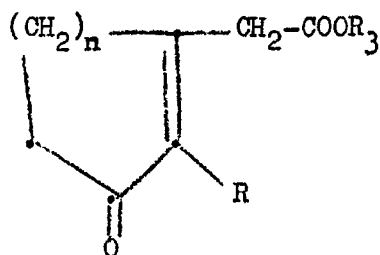
SECRETARIA
CLASIFICACION
CLASE C-07 C-11
SUBCLASE C B

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE CICLOALQUENONA", a favor de la firma suiza L. GIVAUDAN & CIE. SOCIETE ANONYME, residente en VERNIER-GENEVE (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos ésteres de cicloalquenona, de la fórmula general



10.

en la que R es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior, R₃ es alquilo inferior y n es 1 o 2.

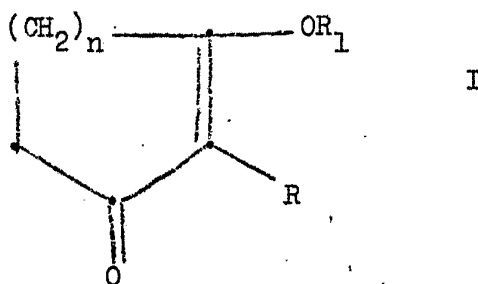
POOR
QUALITY



377282

Estos nuevos ésteres de cicloalquenona pueden obtenerse de acuerdo con el invento haciendo reaccionar un éter enólico de la fórmula general

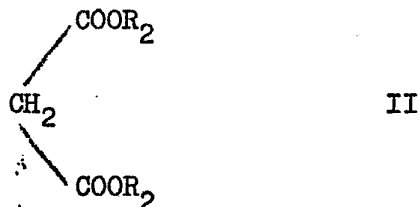
5.



10.

en la que R y n tienen el mismo significado que antes, mientras que R₁ es alquilo inferior, en medio de reacción alcalino y anhidro, con un compuesto de la fórmula general

15.



en la que el radical R₂ significa alquilo inferior.

La expresión "inferior" tal como se usa en conjunción con alquilo, alqueno y alquino, se refiere especialmente a grupos con 8 átomos de carbono a lo sumo. Estos grupos pue-

20.

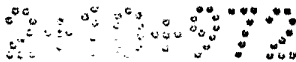
377282



den, por otra parte, ser de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de grupos alquílicos inferiores son: metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, heptilo y octilo. Ejemplos de grupos alquénicos inferiores son: vinilo, alilo, metalilo y pentenilo (como 2-pentenilo). Ejemplos de grupos alquinílicos inferiores son: etinilo, propargilo y pentinilo (como 2-pentinilo).

Por motivos prácticos, los grupos alquílicos inferiores representados por los símbolos R_1 , R_2 y R_3 contienen de conveniencia de 1 a 4 átomos de carbono.

La reacción del éter enólico de la fórmula general I con el compuesto de la fórmula general II se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico. Como disolventes son aptos, por ejemplo, éteres como los éteres dialquílicos o los éteres cíclicos (por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano). Particularmente aptos son los alcoholes y a su vez, entre éstos, los de la fórmula general R_3OH , donde R_3 tiene el significado que ya se ha expuesto antes (así, por ejemplo, metanol o etanol). El uso de los alcoholes como disolventes es particularmente idóneo por el motivo de que pueden producirse campos reaccionales de reacción alcalina de manera sencilla, a partir de alcoholes, por formación de alcoholato. Así, por adición de un metal alcalino (como el potasio o, de conveniencia, el sodio) al alcohol, puede obtenerse una solución del alcoholato en el alcohol (por ejemplo, metilato sódico en metanol) que es extraordinariamente apta como campo alcalino y anhidro para la reacción



= 4 =

377282



de acuerdo con el invento.

Para establecer la necesaria alcalinidad del campo de reacción, aparte de los alcoholatos pueden tomarse también en consideración otras sustancias capaces de extraer protones

5. del compuesto II; por ejemplo, hidruros alcalinos, como el hidruro sódico, o compuestos alquil- o aril-alcalinos, como fenil-litio.

Cuando se usan soluciones de alcoholato/alcohol (por ejemplo, soluciones de R_3O^-/R_3OH), como consecuencia de

10. la reesterificación se forma como producto principal del proceso, generalmente, un éster de la fórmula III que contiene como grupo estérico el grupo alquílico (R_3) del alcohol (R_3OH) utilizado como disolvente. Así, por ejemplo, de la reacción de un éter enólico I con éster dimetílico de ácido malónico resulta un éster de la fórmula III con $R_3 =$ etilo cuando la reacción se efectúa en una solución de etilato/etanol.

15. La reacción puede efectuarse preferentemente utilizando cantidades equimolares o en exceso de éster malónico y álcali respecto al éter enólico; no obstante, de 1 a 2 moles de éster malónico de 1 a 2,5 moles de álcali por mol de éter enólico representan ^{las} las proporciones preferidas para la operación.

20. La reacción del éter enólico I con el compuesto II en las condiciones de reacción que se han expuesto se efectúa convenientemente calentando la mezcla reaccional en reflujo por 25. 100 horas a lo sumo. Se ha comprobado que la rapidez de reac-



- ción depende en cierto modo del impedimento estérico ejercido por los sustituyentes R. Asi, por ejemplo, la rapidez de reacción para los materiales de partida con R = metilo es mayor que para los que tienen R = n-pentilo. Además, la rapidez de reacción es generalmente también mayor para los pentaciclos (n = 1) (hasta unas 50 horas) que para los hexaciclos (n = 2) (hasta unas 100 horas). Una vez terminada la reacción, el producto de reacción deseado (o sea el éster de la fórmula III) puede aislarse de manera convencional. Para ello se procede
5. cómodamente así: se enfría la mezcla reaccional y luego se la neutraliza, de preferencia con ácido anhídrico. Particularmente apto es el ácido acético anhídrico (ácido acético glacial). No obstante, pueden tomarse también en cuenta otros ácidos, como lo ácidos carboxílicos, lo mismo que los ácidos sulfónicos.
10. y los ácidos minerales anhidros, como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico. Por extracción y destilación fraccionada, el éster III deseado puede obtenerse en forma pura de la mezcla reaccional neutralizada.

- Los nuevos ésteres enólicos de la fórmula general I
20. utilizados como sustancias de partida pueden obtenerse a partir de 1,3-dicetonas respectivas, normalmente enolizadas, utilizando métodos conocidos, por ejemplo mediante eterificación con diazometano en solución etérea, de conveniencia a la temperatura del ambiente; por influencia del sulfato de dimetilo
25. en medio alcalino, de conveniencia a la temperatura del ambien-

377282

377282



te; o utilizando metanol y un catalizador ácido (por ejemplo, ácido p-toluensulfónico), a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

Los nuevos ésteres de la fórmula general III pueden

5. usarse como productos intermediarios para la preparación de valiosos odorantes, especialmente los de la serie del jazmín, en los cuales pueden ser convertidos por hidrogenación o por saponificación y descarboxilación. Así, por ejemplo, el éster metílico de ácido [2-(2'-pentenil)-3-ceto-1-ciclopent]-il-
10. -acético puede convertirse con facilidad por hidrogenación catalítica (utilizando un catalizador de Lindlar) e hidrogenación consecutiva del producto de la reacción (utilizando litio en amoníaco) en el valioso odorante de jazmonato de metilo, éster metílico de ácido [2-(2'-pentenil)-3-ceto-1-ciclopent]-il-
15. acético, principio odorífero del jazmín absoluto. De manera análoga, el odorante dihidrojazmonato de metilo (éster metílico de ácido [2-pentil-3-ceto-1-ciclopent]-il-acético) puede obtenerse a partir del éster metílico de ácido [2-pentil-3-ceto-1-ciclopent]-il-acético por hidrogenación (de preferencia, catalítica).
20. Además, el odorante dihidrojazmon puede obtenerse del citado éster metílico de ácido [2-pentil-3-ceto-1-ciclopent]-il-acético por saponificación en medio reaccional alcalinoacuoso o ácido acuoso, seguida por descarboxilación.

Los odorantes que anteceden de la serie del jazmín

25. son bien conocidos en el arte de la perfumería y se han utilizado como factor odorante en perfume, aguas de colonia, polvos,



377282

jabones, etc., de manera bien conocida por los expertos en la materia.

Los compuestos de la fórmula general III con $n = 1$ y $R =$ alquilo, alquenilo o alquinilo de cadena lineal, como

5. 5 átomos de carbono, constituyen por lo tanto un grupo particularmente preferido de materiales de partida.

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

EJEMPLO 1

10. (a) Se prepara metilato sódico a partir de 3,57 g de sodio y 125 cc de metanol seco. Se añaden luego 17,0 g de éster dimetílico de ácido malónico y 11,5 g de 3-metoxi-2-(2'-pentinil)-2-ciclopenten-1-ona y se hierve la mezcla en reflujo por 16 horas. Se enfría la solución y se instilan
15. 7,75 g de ácido acético glacial a temperatura por debajo de 10° : Se evapora la mayor parte del metanol, se recoge el residuo en agua y se le sacude con éter.

Después de secar y de evaporar el éter, el producto bruto contiene todavía éster dimetílico de ácido malónico.

20. Por destilación fraccionada se obtienen 11,15 g de éster metílico puro de ácido [2-(2'-pentinil)-3-ceto-1-ciclopenten]-il-acético, de punto de ebullición $150^{\circ}/0,02$ mm. Esto corresponde a un rendimiento del 79%



377282

(b) el éster metílico así obtenido puede ser convertido en el valioso odorante jazmonato de metilo (éster metílico de ácido [2-(cis-2'-pentenil)-3-cetociclopent]-il-acético) de la manera siguiente:

5. Se hidrogenan de manera convencional 7,65 g del éster metílico de ácido [2-(2'-pentenil)-3-ceto-1-ciclopenten]-il-acético en 100 cc de etanol absoluto, en presencia de 0,76 g de catalizador de Lindlar (catalizador de paladio desactivado parcialmente con plomo). La cantidad calculada de hidrógeno queda absorbida al cabo de 2 horas. Se separa entonces el catalizador por filtración y se concentra la solución. Después de destilar el residuo se obtienen 6,75 g de éster metílico de ácido [2-(cis-2'-pentenil)-3-ceto-1-ciclopenten]-il-acético, de punto de ebullición 86-88°/0,005 mm. Rendimiento: 88%.

15. Se disuelven 1,46 g de litio en 500 cc de amoníaco destilado, seco, y se enfría la solución hasta -75°. Se añaden luego a gotas 9,0 g del éster metílico de ácido [2-(2'-cis-pentenil)-3-ceto-1-ciclopenten]-il-acético obtenido y se agita la mezcla a -75° por 10 minutos. Se agregan luego 11,7 g de cloruro de amonio, se aparta el baño refrigerador y se expulsa el amoníaco. A continuación se añade agua y se sacude la mezcla con éter de la manera convencional. Después de destilar, se obtienen 4,65 g de jazmonato de metilo, con punto de ebullición de 130°/0,005 mm; $n_D^{20} = 1,4780$. Rendi-



377282

miento: 50%.

(c) La 3-metoxi-2-(2'-pentinil)-2-ciclopenten-1-ona utilizada como material de partida puede obtenerse así:

5. Se disuelven en 300 cc de agua destilada 33,2 g de bicarbonato sódico. A esta solución se añaden en porciones 17,6 g de 1,3-ciclopentandiona y a continuación se instilan 27,75 g de bromuro de 2-pentinilo. Se agita la mezcla a 60° por 64 horas y, después de enfriarla, se la extrae con éter y se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso al 10. 7%. Se obtiene así 2-2'-pentinilciclopentan-1,3-diona, de punto de fusión 148-150°. Rendimiento: 37%,

15. Se trata con un exceso de solución etérea de diazometano una solución de 16,0 g de la 2-2'-pentinilciclopentan-1,3-diona en 100 cc de tetrahidrofurano. Al cabo de 10 minutos se evaporan los disolventes en vacío y se destila el residuo. Se obtienen así 13,85 g de 3-metoxi-2-(2'-pentinil)-2-ciclopenten-1-ona, con punto de ebullición de 142-150°/0,03 mm. Rendimiento: 80%.

EJEMPLO 2

20. Se prepara una solución de metilato sódico a base de 2,45 g de sodio y 60 cc de metanol seco. Se añaden luego 13,8 g de éster dimetílico de ácido malónico y a continuación, en porciones y como sustancia sólida, 6,6 g de 3-metoxi-2-

377282
= 10 =



377282

-metil-2-ciclopenten-1-ona. Después de 3 horas de ebullición en reflujo, se instilan por debajo de 10² en la mezcla enfriada 6,3 g de ácido acético glacial. Se evapora en vacío la mayor parte del metanol y se trata el residuo con 250 cc de éter.

5. Luego se separa por filtración el acetato sódico precipitado y se concentra el filtrado. Por destilación fraccionada se recuperan 5,9 g de éster metílico puro de ácido [2-metil-3-ceto-1-ciclopenten]-il-acético, con punto de ebullición de 72-78²/0,02 mm. Esto corresponde a un rendimiento del 70%.

10.

EJEMPLO 3

Se prepara una solución de metilato sódico a base de 25 g de sodio y 700 cc de metanol seco. Se añaden 132 g de éster dimetílico de ácido malónico y 150 g de 3-metoxi-2-pentil-2-ciclopenten-1-ona y se hierve la mezcla en reflujo por 25 horas. En la mezcla enfriada se instilan por debajo de 10² 68 g de ácido acético glacial, se evapora la mayor parte del metanol, se diluye el residuo con 1 litro de agua destilada y se sacude la dilución por dos veces con 300 cc de éter cada vez. Se lava con agua la solución etérea, se destila el éter y se fracciona el residuo. Resultan 165 g de éster metílico de ácido [2-pentil-3-ceto-1-ciclopenten]-il-acético, con punto de ebullición de 120-123²/0,1 mm. Rendimiento: 91%.

El producto resultante puede ser convertido en dihidrojazonato de metilo (éster metílico del ácido [2-pentil-

377282



--3-ceto-1-ciclopent]il-acético) de la manera siguiente:

Se hidrogenan 150 g de éster metílico de ácido [2-pentil-3-ceto-1-ciclopenten]il-acético en 300 cc de etanol, en presencia de 5 g de carbón paladiado (al 5%). La
5. elaboración final ordinaria da dihidrojazmonato de metilo (punto de ebullición, 98-100°/0,8 mm; $n_D^{20} = 1,4604$).

EJEMPLO 4

Se prepara metilato sódico a base de 17 g de sodio y 500 cc de metanol seco. Se añaden luego 89,3 g de éster
10. dimetílico de ácido malónico y 65,3 g de 3-metoxi-2-hexil-2-ciclopenten-1-ona y se hierve en reflujo por 40 horas. A continuación se enfría la mezcla y, para neutralizarla, se le añaden a gotas, por debajo de 10°, 43,3 g de ácido acético
15. glacial. Se evapora la mayor parte del metanol, se recoge el residuo en agua y se le sacude con éter. El producto bruto contiene todavía éster dimetílico de ácido malónico después de
la evaporación del éter. Por destilación fraccionada se obtienen 76,1 g de éster metílico de ácido [2-hexil-3-ceto-1-ciclopenten]il-acético, de punto de ebullición 109-112°/0,22
20. mm; $n_D^{20} = 1,4827$; rendimiento, 90% (pureza, alrededor del 98%).

EJEMPLO 5

Se prepara una solución de metilato sódico a base

377282



- de 7,7 g de sodio y 200 cc de metanol seco. Se añaden 40 g de éster dimetílico de ácido malónico y 24 g de 3-metoxi-2-
-alil-2-ciclohexen-1-ona y se hierve en reflujo por 72 horas. Luego se enfría la mezcla y se le agregan a gotas y por debajo
5. de 10^g 20 g de ácido acético. Se evapora la mayor parte del metanol, se recoge el residuo en agua, se extrae la mezcla por dos veces con éter y se lavan con agua las soluciones etéreas. Se mezcla intensamente la solución etérea (de unos 500 cc) con 200 cc de solución acuosa 1-n de ácido clorhídrico, uti-
10. lizando un mezclador vibrador y por 25 minutos. Se separa la fase acuosa y la fase etérea se lava primeramente con salmuera, luego con solución saturada de bicarbonato sódico y por último otra vez con salmuera. Se seca la solución etérea y se evapora. Por destilación se obtienen 20,2 g de éster metílico de ácido
15. [2-alil-3-ceto-1-ciclohexen]-il-acético, con punto de ebullición de 94-97^g/0,2 mm. Rendimiento: 67% .

EJEMPLO 6

Se prepara metilato sódico a base de 7,9 g de sodio y 230 g de metanol seco. Se agregan rápidamente 41,3 g de éster dimetílico de ácido malónico y se agita por 30 minutos. Se añaden luego 62 g de 3-metoxi-2-octil-2-ciclopenten-1-ona y se mantiene la mezcla en reflujo por 45 horas. A continuación se enfría la mezcla y se le agregan 21,4 g de ácido acético glacial. Se evapora en vacío la mayor parte del meta-

**377282**

5. nol, se recoge el residuo en unos 300 cc de agua y se sacude la solución con éter (por dos veces y con 150 cc cada vez). Se lava con agua la solución etérea, se evapora el éter y se fracciona el residuo en una columna. Se obtienen 58,0 g de éster metílico de ácido [2-octil-3-ceto-1-ciclopenten]-il-acético, de punto de ebullición $150^{\circ}/0,02$ mm de Hg. Esto corresponde a un rendimiento del 84%.

EJEMPLO 7

10. Se prepara una solución de metilato sódico a base de 2,45 g de sodio y 60 cc de metanol seco. Se añaden 13,8 g de éster dimetílico de ácido malónico en 10 cc de metanol seco y 5,6 g de 3-metoxi-2-ciclopenten-1-ona y se mantiene la mezcla en reflujo por 5 horas. Por debajo de 20° , se instilan luego en la mezcla enfriada 6,3 g de ácido acético glacial, se evapora la mayor parte del metanol y se separa por filtración el acetato sódico precipitado.
15. Concentrando el filtrado y fraccionándolo, se obtienen 5,0 g de un aceite con punto de ebullición de $96-132^{\circ}/0,1$ mm, que constituye fundamentalmente una mezcla de éster dimetílico de ácido [3-ceto-1-ciclopenten]-il-malónico y éster metílico de ácido [3-ceto-ciclopent]-il-acético.
20. De una fracción de punto de ebullición $96^{\circ}/0,1$ mm se aisló, utilizando cromatografía gaseosa preparatoria, éster metílico puro de ácido [3-ceto-1-ciclopenten]-il-acético. De una fracción con punto de ebullición de $107-132^{\circ}/0,1$

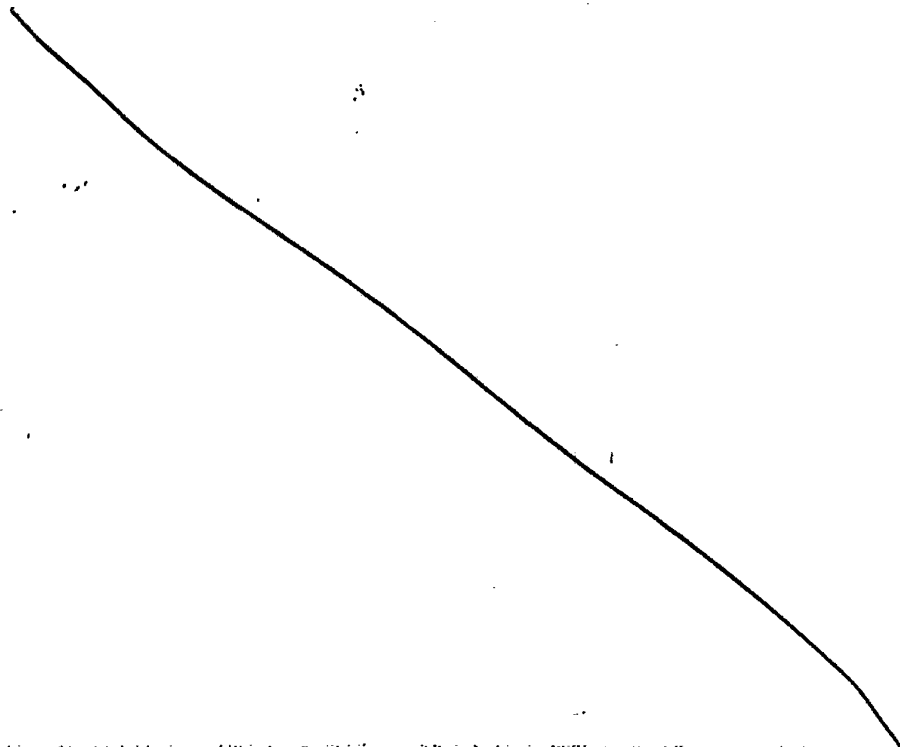


377282

mm se aisló de la misma manera éster dimetílico puro de ácido [3-ceto-1-ciclopenten]-il-malónico. Los análisis espectrales y de combustión concuerdan bien las estructuras postuladas.

EJEMPLO 8

5. Se prepara una solución de metilato sódico a base de 245 mg de sodio y 7 cc de metanol seco. Después de añadir 1,35 g de malonato de dimetilo, se agita por 30 minutos la mezcla resultante. Se añaden luego 1,2 g de 3-metoxi-2-alil-2-ciclopenten-1-ona y se somete la mezcla a reflujo por 24 horas. Se enfría el producto y, mientras se refrigera continuamente con hielo, se instilan 0,67 g de ácido acético glacial. Luego se diluye el producto con éter etílico, se lava dos veces con salmuera, se seca la solución etérea y se la concentra. Destilando el producto en un tubo de bolas se obtiene acetato de 2-alil-3-ceto-ciclopenten-1-il-metilo. Punto de ebullición, 115-150^o/0,04 mm (baño de aire).



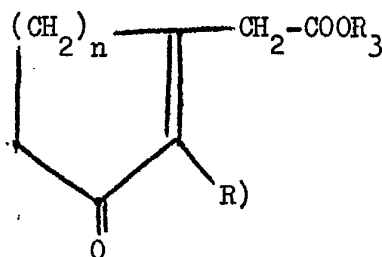
377282



N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 3607/69 del 10 de Marzo de 1969.

5. 1. Procedimiento para la preparación de ésteres de cicloalqueno de la fórmula general



III

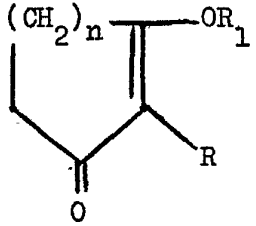
10.

en la que R es un átomo de hidrógeno, un grupo de alquilo inferior, un grupo de alqueno inferior o un grupo de alquino inferior, R₃ es un grupo de alquilo inferior y n es 1 o 2,

15.

caracterizado por hacerse reaccionar un éter enólico de la fórmula general

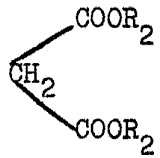
377282



I

5. en la que R y n tienen el mismo significado que antes, mientras que R₁ es un grupo de alquilo inferior, en medio de reacción alcalino y anhidro, con un compuesto de la fórmula general

10.



II

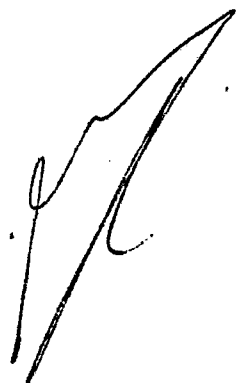
en la que R₂ significa alquilo inferior.

15.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usarse, en calidad de medio de reacción alcalino y anhidro, la solución de un alcoholato R₃O⁻ en el respectivo alcohol R₃OH en (donde R₃ significa un grupo de alquilo inferior).

20.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que n es 1 y R es alquilo, alquénilo o alquinilo de cadena lineal que contiene 5 átomos de carbono.



= 17 =

377282



4. Procedimiento para la preparación de ésteres de cicloalqueno.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 9 Marzo 1970

p.a.

~~JAIMÉ IZQUIERDO~~
Firmado: JOSE RODRIGUEZ