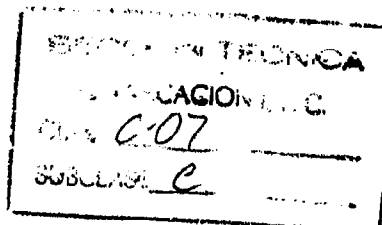




Ref. 6510/27

377283



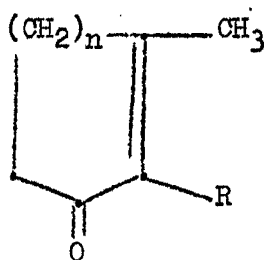
PATENTE
DE
INVENCIÓN

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la
preparacion de cicloalquenonas de la fórmula general



IV

10.

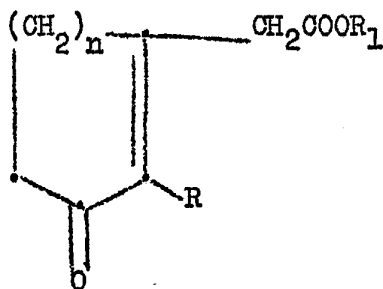
en la que R significa un átomo de hidrógeno,
un grupo de alquilo inferior, un grupo de alque-
nilo inferior o un grupo de alquinilo inferior
y n es 1 o 2.

104173

377283

El procedimiento de acuerdo con este invento se caracteriza por saponificarse un éster de cicloalquenona de la fórmula general

5.



III

10.

en la que R y n tienen el mismo significado que antes, mientras que R_1 es un grupo alquílico inferior,

15.

y descarboxilarse en medio ácido el producto de la saponificación.

La saponificación puede llevarse a cabo por vía ácida o alcalina.

20.

Para la saponificación ácida son aptos los mismos ácidos que se mencionan más adelante para la descarboxilación.

25.

La saponificación alcalina puede efectuarse tratando con una solución acuosoalcalina una solución del éster de cicloalquenona III en un disolvente miscible con el agua y calentando en reflujo.

Se prefiere utilizar como disolventes los alcoholes inferiores, a ser posible alcoholes de 1 a 8 átomos de carbono; especialmente aptos son el metanol y el etanol. Los álcalis preferidos son los hidróxidos alcalinos (como el

377283



hidróxido sódico y el potásico), que se usan de preferencia en concentración moderada, convenientemente de 1-n a 3-n. Aunque un exceso de álcali no es crítico, se prefiere utilizar un exceso hasta 2 equivalentes. La mezcla del álcali acuoso y la solución de éster y alcohol (esta última, de preferencia, con 5 a 30% en peso de éster) se calienta preferentemente en reflujo por una hora a lo menos, y de preferencia por 3 a 5 horas.

La saponificación ácida se realiza añadiendo ácido (de preferencia ácido acuoso 1-n a 10-n) a una solución del éster de concentración semejante en un disolvente similar al usado en la saponificación alcalina. La cantidad utilizada de ácido puede variar desde la cantidad catalítica (o sea 0,01-n de la solución total) hasta varios equivalentes. Se prefiere calentar en reflujo la mezcla reaccional por 1 a 10 horas, de conveniencia por 2 a 4 horas; pero la reacción puede desarrollarse también a la temperatura del ambiente.

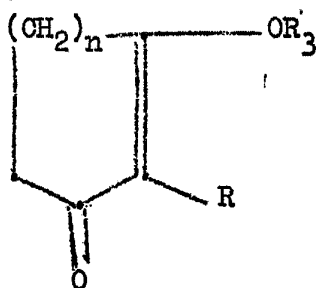
Como ácidos para la descarboxilación del producto de la saponificación son aptos los ácidos minerales, tales como el ácido sulfúrico, el ácido nítrico y el ácido fosfórico, pero en especial el ácido clorhídrico. La acidificación, a ser posible hasta pH de 1 a 6, y preferentemente hasta pH de 3 a 4 aproximadamente, se efectúa convenientemente añadiendo ácido concentrado al producto de la saponificación, que ha sido enfriado hasta temperaturas de 0 a 20°C aproximadamente y eximido de la mayor parte del disolvente orgánico. Puede impedirse el aumento de la temperatura con medidas convencionales, tales como enfriamiento



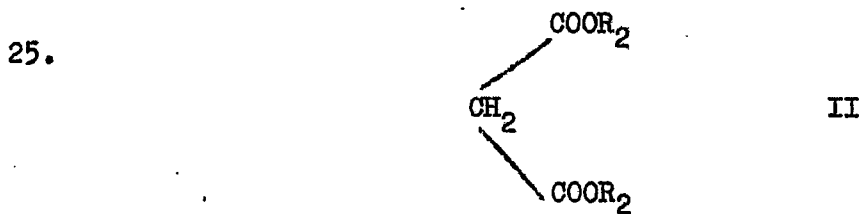
con hielo de la mezcla reaccional. La descarboxilación se manifiesta por el desprendimiento de anhídrido carbónico.

La cicloalquenona IV obtenida por saponificación y descarboxilación puede aislarse según los métodos ya conocidos; por ejemplo, mediante extracción con éter y destilación fraccionada consecutiva inmediatamente después de terminarse la acidificación. La etapa de descarboxilación se completa con la destilación.

Los ésteres de cicloalquenona de la fórmula general III pueden obtenerse ventajosamente a partir de éteres cicloalquenólicos de la fórmula general



20. en la que R y n tienen el mismo significado que antes, mientras que R₃ representa un grupo alquílico inferior, por reacción con un éster de ácido malónico de la fórmula general





en la que R_2 significa un grupo alquílico inferior,

en medio alcalino y anhidro.

- En este caso, la reacción del éter endíico de la fórmula I con el éster de ácido malónico de la fórmula general II se efectua 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_1OH , donde R_1 tiene el significado que ya se ha expuesto antes (metanol o etanol son los alcoholes predilectos). 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. Asi, 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 eminentemente apta como medio de reacción alcalino y anhidro.

- Para establecer la necesaria alcalinidad del campo de reacción, aparte de los alcoholatos pueden tomarse también en consideración otras sustancias de reacción alcalina; por ejemplo, hidruros alcalinos (como el hidruro sódico) o compuestos alcalinos de alquilo o arilo (como fenil-litio).

Cuando se usan soluciones de alcoholato/alcohol (por ejemplo, soluciones de R_1O-/R_1OH). Como consecuencia de

10473

377283



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_1) del alcohol (R_1OH) utilizado como disolvente. Así, por ejemplo

5. de la reacción de un éter enólico I con éster dimetílico de ácido malónico resulta un éster de la fórmula III con R_1 =etilo cuando la reacción se efectúa en una solución de etilato/etanol.

10. 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 5 moles de álcali por mol de éter anólico representan las proporciones preferidas para la operación.

15. La reacción del éter enólico I con el éster de ácido malónico II en las condiciones de reacción que se han expuesto se efectúa convenientemente calentando la mezcla reaccional en reflujo por 100 horas a lo sumo. Se ha comprobado que la rapidez de reacción depende en cierto modo del impedimento estérico ejercido por los sustituyentes R. Así, 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
20. ($n=1$) (tiempo de reacción hasta 50 horas) que para los hexaciclos ($n = 2$) (tiempo de reacción hasta 100 horas). Terminada la reacción, el éster de la fórmula III puede aislarse de la manera convencional, si se desea. Para
25. ello se procede cómodamente así: se enfria la mezcla reac-



cional 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 otros ácidos carboxí-

5. licos, lo mismo que los ácidos sulfónicos y los ácidos minerales anhídricos, como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico. Por extracción y destilación fraccionada, de éster III deseado puede obtenerse en forma pura de la mezcla reaccional neutralizada.

10. Los éteres enólicos de la fórmula general I pueden a su vez obtenerse de las respectivas 1,3-dicetonas normalmente enolizadas; por ejemplo, por acción de diazometano en solución etérea, de conveniencia a la temperatura del ambiente; por la influencia de sulfato de dimetilo en medio alcalino, de conveniencia a la temperatura del ambiente; o utilizando metanol y un catalizador ácido (como el ácido p-toluen-sulfónico), a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

15. Sin embargo, para la operación de saponificación y
20. descarboxilación no es necesario emplear en forma pura el éster de cicloalquenona III. Por el contrario, según una modalidad preferida del procedimiento de este invento, se trata directamente con álcali acuoso la solución alcalina anhídrica y, si se desea, todavía caliente del éster de
25. cicloalquenona III, tal como se presenta después de la reacción del éster enólico I con el éster de ácido malónico II. Cuando se use para la reacción del éster enólico I con el éster de ácido malónico II una solución de alcoholato y alcohol, existirá así, después de la adición del



álcali acuoso, una solución alcalina acuoso-alcohólica.

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. Es-

5. tos grupos pueden, 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 alquénílicos inferiores son: vinilo, alilo, metalilo y pentenilo (como 2-pentenilo). Ejemplos de grupos alquínílicos inferiores son: etinilo, propargilo y pentinilo (como 2-pentinilo).

15. 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.

20. Las cicloalquenoas de la fórmula general IV constituyen un grupo de odorantes que comprende, por ejemplo, los del tipo del jazmin (como la jazmona y la dihidrojazmona). Los compuestos preparados de acuerdo con los ejemplos que siguen son odorantes conocidos y se han combinado con vehículos conocidos por los expertos en la materia para usarlos como perfumes, aguas de colonia, polvos, jabones, etc.

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

EJEMPLO 1

(a) Se prepara una solución de metilato sódico a partir de 2,8 g de sodio y 75 cc de metanol seco. Se añaden

377283



a esta solución 14,7 g de éster dimetílico de ácido malónico y 10,1 g de 3-metoxi-2-pentil-2-ciclopenten-1-ona y se hierve la mezcla en reflujo por 26 horas.

5. (b) En la mezcla reaccional anterior, que contiene éster metílico de ácido [2-pentil-3-ceto-1-ciclopenten]il-acético que se ha formado, se instila en el curso de 3 minutos una solución de 5,65 g de hidróxido potásico en 18,5 cc de agua destilada y se hierve la mezcla en reflujo por 2 horas todavía. Luego se evapora la mayor parte del metanol
10. y el residuo, enfriado, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado mientras se refrigera con hielo, lo que hace que se produzca descarboxilación. Se extrae la mezcla dos veces con éter en un embudo separador, se levantan con agua los extractos etéreos, se secan y se evaporan. Por destilación,
15. se obtienen 8,1 g de 3-metil-2-pentil-2-ciclopenten-1-ona (dihidrojazmona), de punto de ebullición 81-82°/0,3 mm. Rendimiento: 88%.

EJEMPLO 2

20. (a) Se prepara metilato sódico a partir de 4,7 g de sodio y 150 cc de metanol seco. Se añaden a esta solución 24,6 g de éster dimetílico de ácido malónico y 30 g de 3-metoxi-2-hexil-2-ciclopenten-1-ona y se hierve la mezcla en reflujo por 44 horas.

25. (b) Se añade a gotas en el curso de 5 minutos una solución 13,2 g de hidróxido potásico en 40 cc de agua destilada a la mezcla reaccional anterior, que contiene éster metílico de ácido [2-hexil-3-ceto-1-ciclopenten]il-acético que se ha formado. Se hierve la mezcla en reflujo por 2

377283



horas más y luego se añaden 75 cc de agua destilada y se destila el metanol en vacío. Se acidifica el residuo fría con 40 cc de ácido clorhídrico concentrado (con lo cual se produce descarboxilación) y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua y se seca y se evapora el éter. Por destilación, se obtienen 24,3 g de 3-metil-2-hexil-2-ciclopenten-1-ona, de punto de ebullición 82-86°/0,3 mm; $n_D^{20} = 1,4783$. Rendimiento: 88%.

10. EJEMPLO 3

(a) Se prepara una solución de metilato sódico a base de 7,7 g de sodio y 200 cc de metanol seco. A esta solución se agregan 40,0 g de éster dimetílico de ácido malónico y 24,0 g de 3-metoxi-2-alil-2-ciclohexen-1-ona y se hierve la mezcla en reflujo por 72 horas.

15. (b) Se añade a gotas, en el curso de 3 minutos, una solución de 15,3 g de hidróxido potásico en 50 cc de agua destilada a la mezcla reaccional, que contiene éster metílico de ácido [2-alil-3-ceto-1-ciclohexen]-il-acético que se ha formado, y se hierve todavía la mezcla en reflujo por 4 horas. Se evapora la mayor parte del metanol y el residuo enfriado se acidifica (para la descarboxilación) con ácido clorhídrico concentrado, mientras se refrigera con hielo. Se sacude la mezcla dos veces con éter en un embudo separador y las soluciones etéreas se levantan con agua, se secan y se concentran. Por destilación se obtienen 11,5 g de 2-alil-3-metil-2-ciclohexen-1-ona pura, de punto de ebullición 62-65°/0,3 mm. Rendimiento: 51%.

25. EJEMPLO 4

Se depositan en un matraz redondo de 1 litro



- que contiene 17,5 g de hidróxido potásico en 35 cc de agua 140 cc de metanol y 35 g de éster metílico de ácido [2-pentil-3-ceto-1-ciclopenten]-il-acético y se mantiene la mezcla en reflujo por 2 horas. A continuación se destila mayor parte del metanol, se enfría el residuo y se le diluye con 100 cc de agua. Luego se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, el aceite resultante se recoge en éter y la solución etérea se lava dos veces con agua. Se extrae el éter por destilación y se calienta el residuo en vacío de chorro de agua. La dihidrojazmona resultante se destila a continuación en una columna. Después de la separación de las fracciones precursoras, el producto destila a 85° (0,2 mm de Hg). Rendimiento: 11,5 g; $n_D^{20} = 1,4794$.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 5

15. Se añaden 80 cc de metanol y 23,8 g de éster metílico de ácido [2-octil-3-ceto-1-ciclopenten]-il-acético a 10 g de hidróxido potásico en 20 cc de agua y se mantiene la mezcla en reflujo por 2 horas. A continuación se destila la mayor parte del metanol, se enfría el residuo, se le diluye con 60 cc de agua y se acidifica la mezcla con ácido clorhídrico concentrado. Se recoge un éter el aceite resultante y se lava dos veces con agua la solución etérea. Luego se destila el disolvente y se calienta el residuo en vacío de chorro de agua.
- 20.
25. Destilando el producto bruto, se obtienen 15,9 g de 3-metil-2-octil-2-ciclopenten-1-ona, de punto de ebullición 96-99°/0,004 mm de Hg. A partir de 3-metoxi-2-octil-2-ciclopenten-1-ona se prepara éster metílico de ácido [2-oc-



til-3-ceto-1-ciclopenten]-il-acético procediendo tal como se ha reseñado en el Ejemplo 3.

EJEMPLO 6

5. Se agita a 50°, por 3 horas, una mezcla de 0,365 g de hidróxido potásico en 0,73 cc de agua. 2,92 cc de metanol y 0,5 g de éster metílico de ácido 3-ceto-1-ciclopentenil-acético. Se enfría la mezcla reaccional, se la acidifica con ácido clorhídrico 2-n y se la extrae con éter. La solución etérea se lava con salmuera, se seca y se concentra.
10. Por destilación del residuo, resulta una sola fracción, de punto de ebullición (baño de aire) 80-120°/11 mm de Hg. El espectro infrarrojo del producto obtenido es idéntico al de la 3-metil-2-ciclopenten-1-ona auténtica. A partir de 3-metoxi-2-ciclopenten-1-ona se prepara éster metílico de ácido [3-ceto-1-ciclopenten]-il-acético procediendo con el método
15. que se ha descrito en el Ejemplo 3.

EJEMPLO 7

20. 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 la mezcla resultante por 30 minutos. Se agregan luego 1,2 g de 3-metoxi-2-alil-2-ciclopenten-1-ona y se somete la mezcla a reflujo por 20 horas. A la mezcla reaccional resultante, que contiene acetato de [2-alil-3-ceto-ciclopenten-1-il]-metilo,
25. se añaden a gotas 0,69 g de hidróxido potásico en 2,1 g de agua destilada. Se somete luego a la mezcla reaccional a reflujo por 4 horas, se enfría el producto hasta 0°, se le acidifica a esta temperatura con ácido clorhídrico y se extrae



con éter. La solución etérea se lava dos veces con salmuer-
ra, se seca y se evapora. La destilación del producto en
un tubo de bolas de 3-metil-2-alil-2-ciclopenten-1-ona, de
punto de ebullición 90-120^o/0,04 mm (baño de aire).

5.

EJEMPLO 8

Se prepara una solución de metilato sódico a base
de 23,4 g de sodio y 660 cc de metanol seco. Se añaden a
esta solución 123,8 g de malonato de dimetilo y 96,8 g
de 3-metoxi-2-metil-2-ciclopenten-1-ona y luego se la so-
mete a reflujo por 17 horas. La mezcla reaccional contiene
acetato de (2-metil-3-ceto-1-ciclopentenil)-metilo. Se
instilan a continuación 66,4 g de hidróxido potásico di-
sueltos en 200 cc de agua destilada y se somete la mezcla
reaccional a reflujo por 4 horas más. Se agregan 330 cc
de agua y se destila mayor parte del metanol. El residuo,
enfriado, se acidifica con ácido clohídrico concentrado,
lo que produce descarboxilación parcial. Se extrae el pro-
ducto dos veces con éter, se lava con agua el extracto eté-
reo, se seca y se concentra. Por destilación se obtienen
63,1 g de 2,3-dimetil-ciclopenten-1-ona, de punto de ebu-
llición 73-75^o/11 mm. Rendimiento: 75%.

10.

15.

20.

N O T A

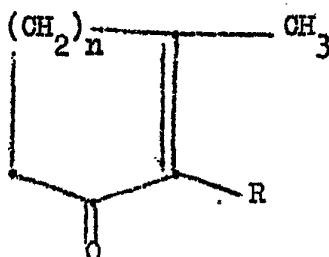
25.

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 3608/69
del 10 de Marzo de 1969.



1.- Procedimiento para la preparación de cicloalquenenonas de la fórmula general

5.



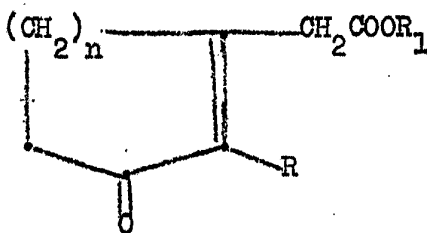
IV

10.

en la que R es hidrógeno, alquilo inferior, alquenoilo inferior o alquinilo inferior y n es 1 o 2,

caracterizado por saponificarse un éster de cicloalqueno-
na de la fórmula general

15.



III

20.

en la que R y n tienen el mismo significado que antes, mientras que R₁ es alquilo inferior, y descarboxilarse por acidificación el producto de la saponificación.

25.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por saponificarse el éster de cicloalqueno-
nona de la fórmula general III con álcali acuoso, por calentamiento en reflujo de la solución reaccional.

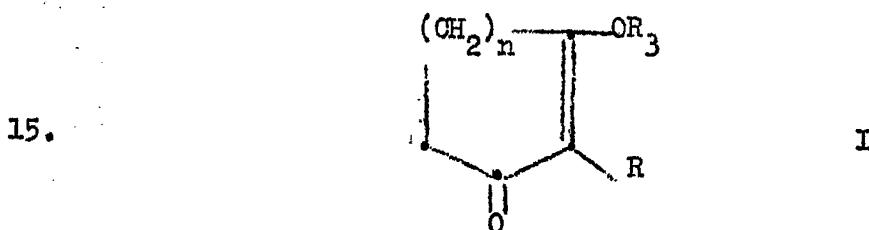
3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por saponificarse el éster de cicloal-



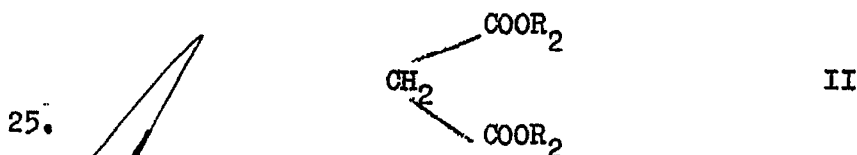
quenona de la fórmula general III con ácido acuoso por calentamiento en reflujo de la solución reaccional.

- 4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por añadirse una solución acuosa de un hidróxido alcalino a una solución idra del éster de cicloalquenona de la fórmula general III y calentarse en reflujo la mezcla reaccional.
- 5.

- 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por producirse el éster de cicloalquenona de la fórmula general III a partir de un éster cicloalquenónico de la fórmula general
- 10.



- en la que R y n tienen el mismo significado que antes, mientras que R₃ es alquilo inferior, por reacción de dicho éster con un éster de ácido malónico de la fórmula general
- 20.



en la que R₂ es alquilo inferior, en medio reaccional alcalino y anhidro.

- 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por usarse como medio reaccional y anhidro



la solución de un alcoholato R_1O^- en el respectivo alcohol R_1OH (donde R_1 tiene el significado que ya se ha expuesto antes.

5. 7.- Procedimiento para la preparación de cicloalquenoas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 9 de Marzo de 1970

p.a.

JAIME ISERN

p.p.


Firmado: JOSE E. NIETO


fm.