



1975

PATENTE DE INVENCION

Case 130-3711.

3700/RA/HP.

413974

Clas. : CO7C

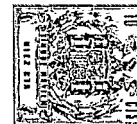
Memoria Descriptiva

sobre:

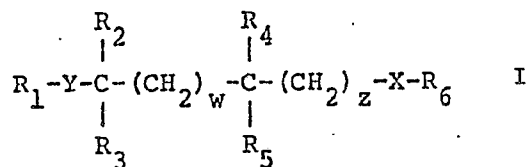
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ETHERES Y TIOETHERES
ALQUILICOS.--

Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.--

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar éteres y tioéteres y más particularmente éteres y tioéteres alquílicos, aromáticos de cadena larga, de fórmula I,

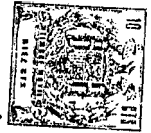


413974

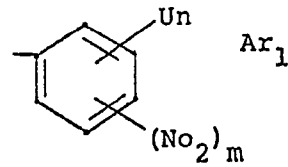


- 5 en donde R_1 significa alquilo de 1 a 11 átomos de carbono, alquenido de 3 a 11 átomos de carbono, alquini-
lo de 3 a 11 átomos de carbono, cicloalquilo de
5 a 7 átomos de carbono en el anillo, o ciclo-
alquilo de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo
sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbo-
no,
- R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , que son iguales o diferentes, signi-
fican, cada una, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 áto-
mos de carbono,
- 10 w y z , que son iguales o diferentes, significan, ca-
da una, cero o un número entero de 1 a 8, la su-
ma de w y z siendo un número entero de 1 a 8,
- Y significa oxígeno o azufre,
- 15 X significa oxígeno, azufre, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-OCHR_7-$
o $-SCHR_7-$,
en donde R_7 significa alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono,

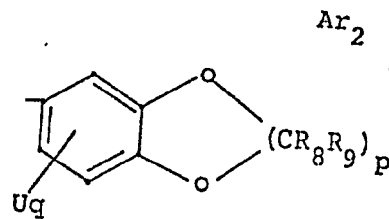
413974



y R_6 significa un radical aromático Ar_1



o un radical aromático Ar_2

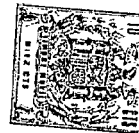


en donde U significa alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 12 átomos de carbono, fenilo, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 12 átomos de carbono, formilo, alquilarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxycarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, carbamoilo mono- o disustituido por alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoximetileno de 2 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, ciano, cloro o bromo,

5

10

15



130-3711

413974⁴-

5

n significa cero o un número entero de 1, 2 ó 3,

m significa cero o un número entero de 1 ó 2, la suma de m y n siendo un número entero de 1 a 5,

q significa cero o un número entero de 1 ó 2,

10

R_8 y R_9 , que son iguales o diferentes, significan, cada una, hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y

p significa un número entero de 1 ó 2,

15

con la condición de que cuando R_2 significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

i) X significa $-OCHR_7-$ o $-SCHR_7-$ o

ii) X significa $-OCH_2-$ o $-SCH_2-$ y R_6 significa Ar_2 o

iii) Z significa un número entero de 1 a 4 y la suma de w y z significa un número entero de 1 a 4.

20

Se ha de entender que, cuando n o q significan números enteros mayores de 1, los sustituyentes múltiples U sobre el anillo de benceno pueden ser iguales o diferentes.

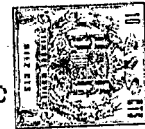
25

Cuando uno cualquiera o todos de los símbolos R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 , R_9 o U significan o incluyen grupos alifáticos de

413974

- 5 -

130



más de 2 átomos de carbono, el grupo alifático puede ser de cadena recta o ramificada.

5 Cuando R_1 significa alquilo, éste es de preferencia de 1 a 8 átomos de carbono, particularmente de 3 a 8 átomos de carbono, y convenientemente es alquilo ramificado o un alquilo secundario.

Cuando R_1 significa alqueno, éste es de preferencia de 3 a 8 átomos de carbono, particularmente de 3 a 5 átomos de carbono.

10 Cuando uno cualquiera o todos de los símbolos R_2 , R_3 , R_4 y R_5 significan alquilo, éste es de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, particularmente de 1 a 3 átomos de carbono, especialmente metilo. Cada una de R_2 y R_3 significa, preferentemente, hidrógeno.

Cuando X significa $-OCHR_7-$ o $-SCHR_7-$, R_7 significa de preferencia alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, preferentemente alquilo de 1 ó 2 átomos de carbono.

15 Cuando R_6 significa un radical aromático Ar_1 , y en Ar_1 el símbolo U significa alqueno, éste es de preferencia de 2 a 10 átomos de carbono, de más preferencia de 2 a 7 átomos de carbono, convenientemente de 2 a 5 átomos de carbono y particularmente de 2 ó 3 átomos de carbono. Adicionalmente, cuando el símbolo U de Ar_1 si-

20 gnifica alcóxicarbonilo, éste es de preferencia de 2 a 4 átomos de carbono, particularmente de 2 ó 3 átomos de carbono. Además, cuando R_6 significa un radical aromático Ar_1 , el símbolo n de Ar_1 es preferentemente cero, o un número entero de 1 ó 2 y el símbolo m de Ar_1 es de preferencia cero o el número entero 1.

413974

- 6 -

130-3741



Cuando R_6 significa un radical aromático Ar_2 , el símbolo p de Ar_2 es de preferencia el número entero 1. Además, el símbolo q de Ar_2 es de preferencia cero o el número entero 1, de más preferencia cero.

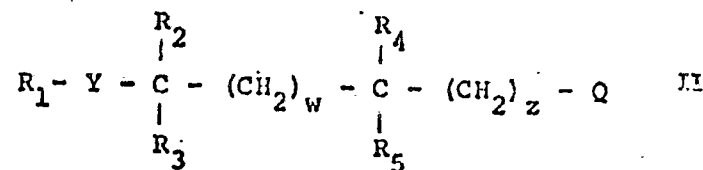
5

Esta solicitud se refiere exclusivamente al procedimiento identificado en esta memoria como procedimiento a).

La presente invención proporciona también un procedimiento para la producción de los compuestos de la fórmula I, caracterizado por el hecho de que

10

a) se condensa un compuesto de la fórmula II



en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Y, w$ y z tienen el significado arriba indicado, y

Q significa cloro, bromo o tosilo,

con un compuesto de la fórmula III



III

15

en donde R_6 y X tienen el significado arriba indicado, y

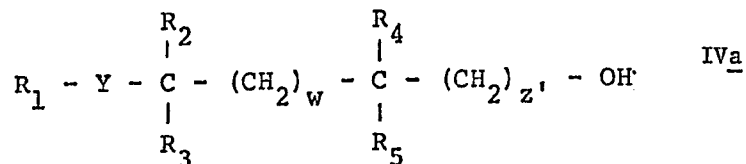
M significa hidrógeno, sodio o potasio, en presencia de un aceptor de ácido cuando M de la fórmula III significa hidrógeno, a menos de que Q de la fórmula II significa tosilo,

43974

- 7 -



b) se condensa un compuesto de la fórmula IVa,



en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Y$ y w son tales como definidas más arriba, y

z' es un número entero de 1 a 8, la suma de w y z'

5

siendo un número entero de 1 a 8,

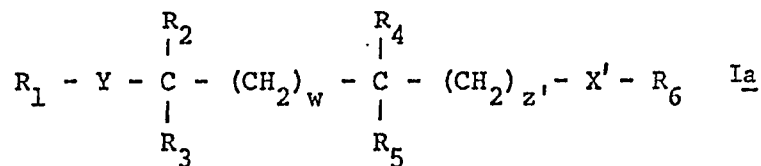
con un compuesto de la fórmula IIIa,



IIIa

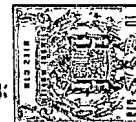
en donde R_6 es tal como definida más arriba,

en presencia de una dicitclohexil-carbodiimida como agente de condensación, con el fin de obtener un compuesto de la fórmula Ia,



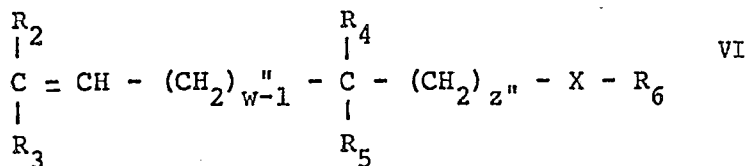
10

en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, Y, w$ y z' tienen el significado arriba indicado, y



X' significa oxígeno,

c) se condensa un compuesto de la fórmula VI,



en donde R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y X son tales como definidas más arriba, y

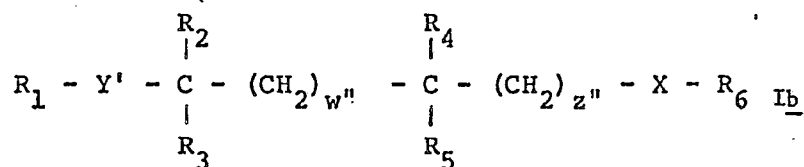
5 w'' y z'' , que son iguales o diferentes, son, cada una, cero o un número entero de 1 a 8, la suma de w'' y z'' siendo un número entero de 2 a 8,

con un compuesto de la fórmula V_a ,



en donde R_1 tiene el significado arriba indicado,

10 para producir un compuesto de la fórmula I_b ,



413974

- 9 -

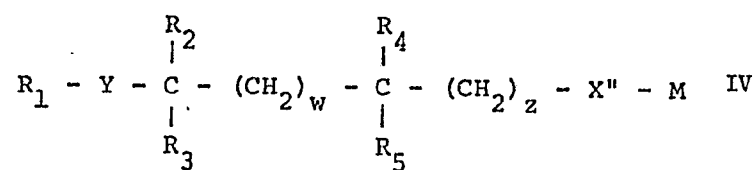
130



en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, X, w''$ y z'' son tales como
definidas más arriba, e

Y' significa oxígeno,

d) se condensa un compuesto de la fórmula IV,



5 en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Y, w, z$ y M son tales como defi-
nidas más arriba, y

X'' significa oxígeno o azufre,

con un compuesto de la fórmula VII,



en donde R_6 tiene el significado arriba indicado,

10 R_{10} significa hidrógeno o R_7 definida más arriba, y

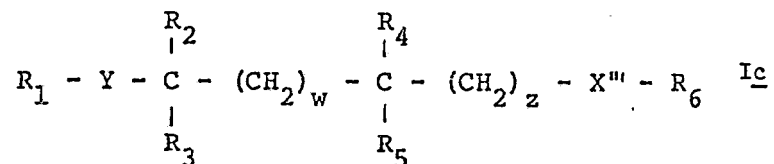
Q' significa cloro o bromo,

en presencia de un aceptor de ácido cuando M de la fórmula IV
significa hidrógeno, para obtener un compuesto de la fórmula Ic,

443974

- 10 -

130-37

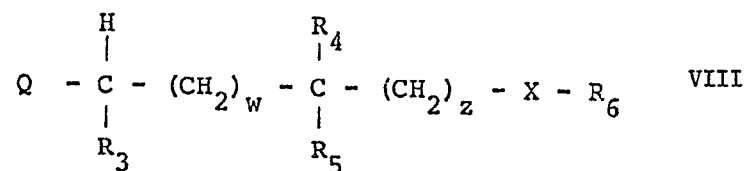


en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, Y, w$ y z son tales como definidas más arriba, y

X''' significa $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-OCHR_7-$ o $-SCHR_7-$, en donde R_7 tiene el significado arriba indicado,

5

e) se condensa un compuesto de la fórmula VIII,



en donde $Q, R_3, R_4, R_5, R_6, X, w$ y z son tales como definidas más arriba,

con un compuesto de la fórmula V

MYR₁

V

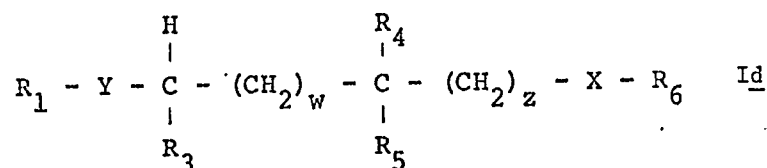
413974



- 11 -

130-3/11

en donde M, Y y R₁ son tales como definidas más arriba,
 en presencia de un aceptor de ácido cuando M de la fórmula V
 significa hidrógeno, para obtener un compuesto de la fórmula Id,

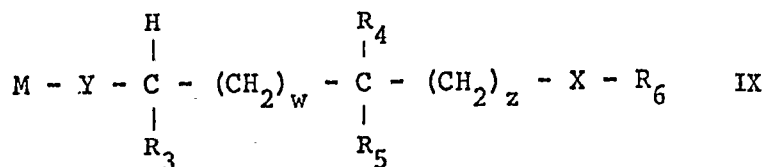


en donde R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, Y, X, w y z son tales como defi-
 nidas más arriba,

5

o

f) se condensa un compuesto de la fórmula IX,



en donde R₃, R₄, R₅, R₆, Y, X, w, z y M son tales como defi-
 nidas más arriba,

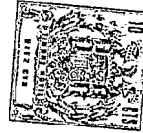
10 con un compuesto de la fórmula X,

QR'₁

X

43974

- 12 -



en donde Q tiene el significado arriba indicado,

R₁' significa alquilo primario o secundario de 1 a 11 átomos de carbono, alqueno primario o secundario de 3 a 11 átomos de carbono, alquino primario o secundario de 3 a 11 átomos de carbono, cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo, o cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo, sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

5

10

R₁' está ligada a Q a través de un átomo de carbono primario o secundario,

en presencia de un aceptor de ácido cuando M de la fórmula IX significa hidrógeno, para producir un compuesto de la fórmula Id.

15

El procedimiento de acuerdo con la variante a), antes descrita, puede efectuarse tal como sigue:

20

La condensación se efectúa en un disolvente tal como un disolvente de hidrocarburo, por ejemplo benceno o tolueno, un disolvente de éter, por ejemplo dioxano, 1,2-dimetoxietano o dietilnoglicol/éter-dimetílico, un disolvente de cetona, por ejemplo acetona, un disolvente de nitrilo, por ejemplo acetonitrilo, una amida ácida como disolvente, por ejemplo dimetoxiformamida, o en el caso de que X en la fórmula III significa -OCH₂- o -SCH₂-, en hexametiltriamida fosfórica como disolvente, o en el caso de que X en la fórmula III significa oxígeno o azufre, en un alcohol como disolvente, por ejemplo etanol, o butanol terc. Alternativamente,

25

413974

- 13 -



se puede usar una mezcla de disolventes. Cuando M en la fórmula III significa hidrógeno y, a menos de que Q de la fórmula II significa tosilato, la reacción se efectúa en presencia de un agente ligador de ácidos. Agentes ligadores de ácidos apropiados son, por ejemplo, hidróxido de potasio o sodio, carbonato de potasio o sodio, o butóxido terc. de potasio. La temperatura de la reacción puede variar, por ejemplo entre 0° y 120°C, dependiendo del disolvente y los reactivos. El período de la reacción también puede variar, por ejemplo entre 10 y 48 horas. Durante el período de la reacción se prefiere agitar la mezcla. Se puede usar, ventajosamente, yoduro de sodio en cantidades catalíticas.

Un modo preferido de efectuar el procedimiento, particularmente cuando X de la fórmula III significa $-\text{OCH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{OCHR}_7-$ o $-\text{SCHR}_7-$, consiste en reaccionar primero un compuesto de la fórmula III, en donde M significa hidrógeno, con hidruro de sodio para formar la forma de sal, es decir, en donde M significa sodio, particularmente en 1,2-dimetoxietano como disolvente, y reaccionar el compuesto luego sin aislamiento en el mismo disolvente.

La elaboración ulterior del producto de la reacción se efectúa de manera convencional.

El procedimiento de acuerdo con la variante b), antes descrita, puede efectuarse tal como sigue:

Se pueden condensar los compuestos de las fórmulas IVa y IIIa en presencia de dicitclohexil-carbodiimida como agente de conden-



sación, a temperatura ambiente en un disolvente apropiado, o
alternativamente y preferentemente, a una temperatura elevada,
por ejemplo, 100-110°C, en ausencia de un disolvente. El período
de la reacción puede variar dependiendo de los reactivos y
5 otras condiciones de la reacción. Sin embargo, se prefiere generalmente un período de reacción de entre 18 y 72 horas.

La elaboración ulterior del producto de la reacción puede efectuarse de manera convencional.

El procedimiento de acuerdo con la variante c), antes descrita, puede efectuarse tal como sigue:

Los compuestos de las fórmulas Va y VI pueden reaccionarse en un disolvente apropiado tal como éter, por ejemplo tetrahidrofurano. Alternativamente, se puede usar un exceso del compuesto de la fórmula Va como disolvente. La reacción puede efectuarse a
15 manera de catálisis ácida o, preferentemente, en presencia de un catalizador de sal de mercurio (II), por ejemplo acetato de mercurio (II), fluoroacetato de mercurio (II), nitrato de mercurio (II) o cloruro de mercurio (II), con reducción subsiguiente del complejo resultante de mercurio, por ejemplo con un borohidruro
20 de metal alcalino, una amalgama de sodio o hidrazina [véase H.C. Brown and P. Geoghegan jr. Am. Chem. Soc. 89, 1522 (1967)].

La elaboración ulterior del producto de la reacción puede efectuarse de manera convencional.

El procedimiento de acuerdo con la variante d), descrita
25 anteriormente, puede efectuarse tal como sigue:

413974

- 15 -



130-3711

La condensación de los compuestos de las fórmulas IV y VII puede efectuarse en un disolvente tal como un disolvente de hidrocarburo, por ejemplo benceno, un disolvente de éter, por ejemplo dioxano, 1,2-dimetoxietano o dietilenoglicol/éter-dimetílico, un disolvente de cetona, por ejemplo acetona, un disolvente de nitrilo, por ejemplo acetonitrilo, o un disolvente de amida ácida, por ejemplo dimetilformamida. Alternativamente y de preferencia, la condensación se efectúa en ausencia de un disolvente, particularmente cuando en la fórmula IV M significa hidrógeno; en este último caso se usa un agente ligador de ácidos tal como potasio o sodio, carbonato o bicarbonato. Cuando M de la fórmula IV significa hidrógeno, se puede convertir inicialmente el compuesto de la fórmula IV en una forma de sal, es decir, forma de sal de sodio o potasio, in situ. El período de la reacción puede variar, por ejemplo, entre 1 y 25 horas, a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agita preferentemente durante el período de la reacción.

Hacia el fin de la reacción, la mezcla de la reacción puede calentarse, por ejemplo hasta entre 80° y 120°C. Después de enfriar se puede añadir una pequeña cantidad de agua y se puede continuar agitando la mezcla durante un corto período, por ejemplo durante 30 minutos.

La elaboración ulterior del producto de la reacción puede efectuarse de manera convencional.

413974

- 16 -



130-3714

El procedimiento de acuerdo con la variante e) del procedimiento antes descrita puede efectuarse tal como sigue:

5 La condensación puede efectuarse de manera similar a la arriba descrita en relación con la variante a) del procedimiento, condensando un compuesto de la fórmula V, en donde M de esta fórmula significa preferentemente sodio o potasio, con un compuesto de la fórmula VIII, por ejemplo en uno de los disolventes mencionados en relación con el procedimiento a). Alternativamente, cuando en la fórmula V el símbolo M significa hidrógeno, 10 se puede emplear un exceso del compuesto de la fórmula V como disolvente. Además, cuando en la fórmula V el símbolo M significa hidrógeno, la reacción se efectúa en presencia de un agente ligador de ácidos, por ejemplo uno de los agentes ligadores de ácidos manifestados en relación con el procedimiento a).

15 La elaboración ulterior del producto de la reacción se efectúa de manera convencional.

El procedimiento de acuerdo con la variante f) del procedimiento antes descrita puede efectuarse tal como sigue:

20 La condensación del compuesto de la fórmula IX con el compuesto de la fórmula X puede efectuarse en un disolvente tal como un disolvente de éter, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, dietilenglicol/éter-dimetílico, un disolvente de nitrilo, por ejemplo acetonitrilo, o en hexametiltriamida fosfórica como disolvente. Alternativamente, cuando en la fórmula IX el símbolo M significa hidrógeno, la condensación puede efectuarse en un exceso 25

413914

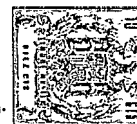


del compuesto de la fórmula IX en ausencia de un disolvente.

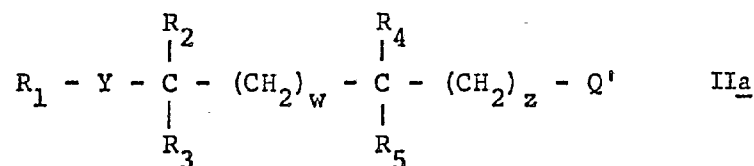
Además, cuando en la fórmula IX el símbolo M significa hidrógeno, se requiere un agente ligador de ácidos, por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio o butóxido terc. de carbonato o potasio. La temperatura de la reacción puede variar, por ejemplo, entre 0° y 70°C. El período de la reacción también puede variar, por ejemplo entre 15 y 24 horas y de preferencia se agita la mezcla de la reacción durante el período de la reacción. El compuesto de la fórmula IX se emplea preferentemente en forma de sal, es decir, en donde M significa sodio o potasio y cuando el compuesto de la fórmula IX está presente en la forma, en donde M significa hidrógeno, tal forma de sal se produce de preferencia in situ, por ejemplo mediante reacción con hidruro de sodio.

Algunos de los compuestos de la fórmula II, usados como material inicial en la variante a) del procedimiento antes descrita, son conocidos. En cuanto no son conocidos pueden producirse de acuerdo con los siguientes procedimientos de por sí conocidos, por ejemplo:

a') mediante cloración o bromación de un compuesto de la fórmula IVa con un agente de cloración o bromación bajo condiciones que excluyen la posibilidad de la escisión de éter, por ejemplo con cloruro o bromuro de tionilo o cloruros o bromuros fosfóricos [Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo V/4, páginas 361-411 (1960) y tomo V/3, páginas 862, 899, 905 y 932, y siguientes (1962), Georg Thieme] con el fin de obtener un com-

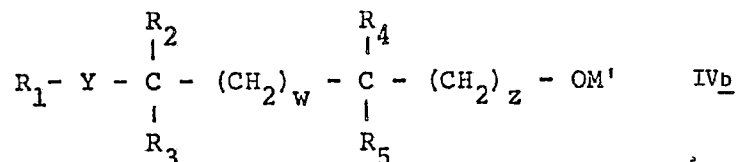


puesto de la fórmula IIa,



en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Q', Y, w$ y z son tales como definidas más arriba,

b') mediante tosilación de un compuesto de la fórmula IVb,



5 en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Y, w$ y z son tales como definidas más arriba, y

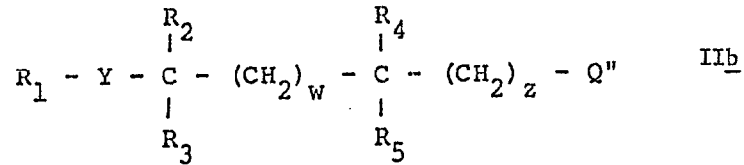
M' significa hidrógeno o un catión metálico, por ejemplo un catión de metal alcalino,

con tosil-cloruro, en presencia de un agente ligador de ácidos,

10 cuando M' significa hidrógeno, por ejemplo en presencia de un carbonato de sodio anhidro u óxido de cinc y facultativamente piridina [Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo IX, páginas 663-668, Georg Thieme, 1955], con el fin de producir un compuesto de la fórmula IIb,

413974

- 19 -

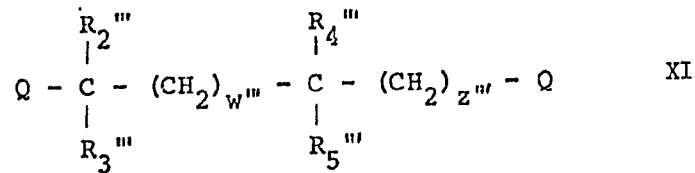


en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Y, w$ y z son tales como definidas más arriba, y

Q'' significa tosilo,

c

5 c') mediante condensación de un compuesto de la fórmula XI,

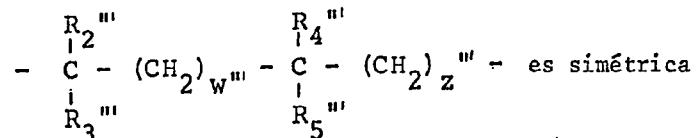


en donde Q tiene el significado arriba indicado, y

$R_2''', R_3''', R_4''', R_5''', w'''$ y z''' tienen el mismo significado como R_2, R_3, R_4, R_5, w y z respectivamente, definidas más arriba,

10

con la condición de que la porción



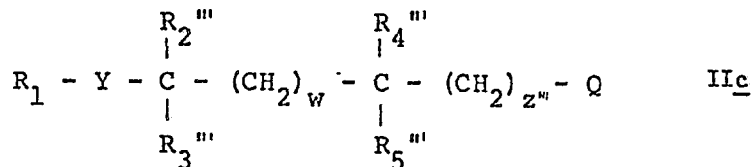
413974

- 20 -



130-311

- es decir i) cuando R_2''', R_3''', R_4''' y R_5''' significan, cada una, hidrógeno,
- o ii) cuando R_2''' y R_3''' significan hidrógeno y $z''' = w''' + 1$, uno o ambos símbolos de R_4''' y R_5''' significando algo,
- o iii) cuando R_2''' tiene el significado de R_4''' , y R_3''' tiene el significado como R_5''' , y z''' significa cero,
- con un equivalente de un compuesto de la fórmula V, en presencia de un agente ligador de ácidos cuando en la fórmula V el símbolo M significa hidrógeno [Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", tomo VI/3, páginas 26 y siguientes (1965) y tomo IX, páginas 105 y siguientes (1955), Georg Thieme] con el fin de producir un compuesto de la fórmula IIc,



- en donde $R_1, R_2''', R_3''', R_4''', R_5''', Y, w''', z'''$ y Q así como el requisito respecto a $R_2''', R_3''', R_4''', R_5''', w'''$ y z''' son tales como definidas más arriba.

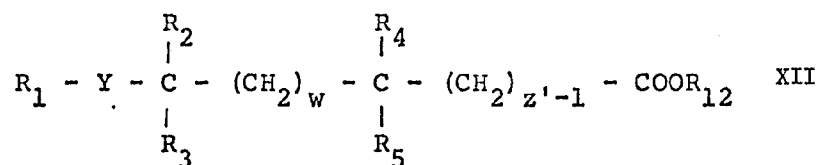
Los compuestos de la fórmula IV, empleados como materiales iniciales en las variantes b) y d) del procedimiento arriba descritas

413974



para la producción de los compuestos finales de la fórmula I, y en procedimientos a') y b') arriba indicados para la producción de los intermediarios de la fórmula II, son conocidos, o en cuanto no son conocidos pueden producirse de acuerdo con los siguientes procedimientos de por sí conocidos, por ejemplo:

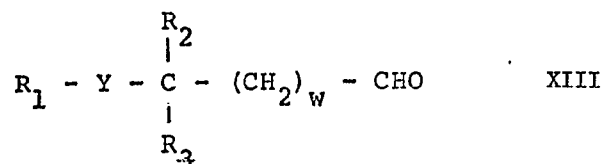
a") mediante reducción de un compuesto de la fórmula XII,



en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Y, w$ y z' son tales como definidas más arriba, y

10 R_{12} significa hidrógeno, alquilo de 1 a 11 átomos de carbono o alqueniilo de 3 a 11 átomos de carbono, con dihidruro de sodio-bis-(2-metoxietoxi)-aluminio en un disolvente tal como benceno [M. Cerny et al, Coll. Czech. Chem. Commun. 34, 1025 (1969)], con el fin de producir un compuesto de la fórmula IVa,

15 b") mediante reacción de un compuesto de la fórmula XIII,



413974

- 22 -

130-



en donde R_1, R_2, R_3, Y y w son tales como definidas más arriba,

con un reactivo de Grignard de la fórmula XIV,

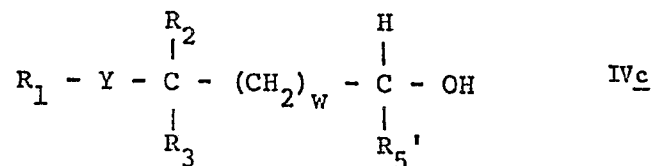


en donde R_5' significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y

5

Hal significa cloro o bromo,

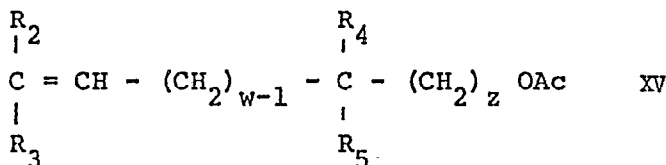
bajo condiciones de Grignard en un disolvente anhidro, por ejemplo éter dietílico o tetrahydrofurano, para obtener un compuesto de la fórmula IVc,



en donde R_1, R_2, R_3, R_5', Y y w son tales como definidas más arriba,

10

c'') mediante reacción adicional de un compuesto de la fórmula XV,

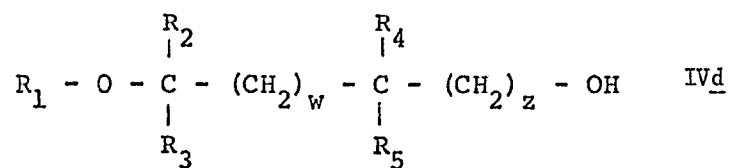




en donde R_2, R_3, R_4, R_5, w y z son tales como definidas más arriba, y

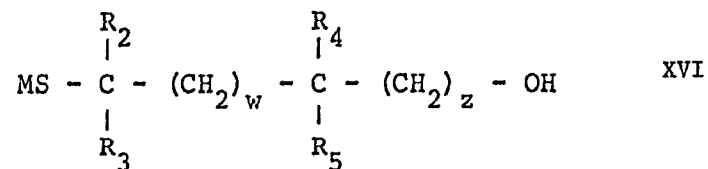
Ac significa un grupo protector de acilo, preferentemente acetilo,

- 5 con un compuesto de la fórmula V_a , y subsiguiente separación del grupo protector de acilo, para obtener un compuesto de la fórmula IV_d ,



en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, w$ y z son tales como definidas más arriba,

- 10 d'') mediante reacción de un compuesto de la fórmula XVI,



en donde R_2, R_3, R_4, R_5, w, z y M son tales como definidas más arriba,

con un compuesto de la fórmula X, en presencia de un equivalente de un agente ligador de ácidos, cuando en la fórmula XVI el

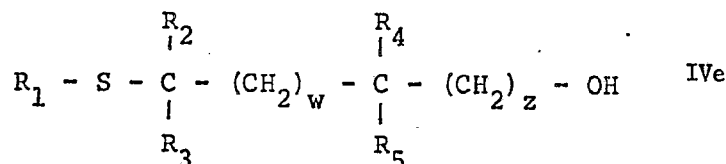
413974

- 24 -

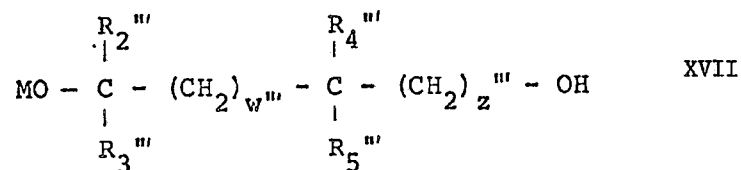
130



símbolo M significa hidrógeno, para obtener un compuesto de la fórmula IVe,



e") mediante reacción de un compuesto de la fórmula XVII,



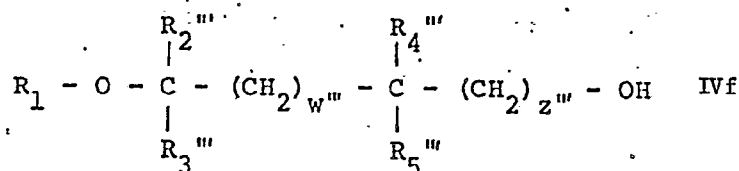
en donde R_2'''' , R_3'''' , R_4'''' , R_5'''' , w'''' , z'''' y M y el requisito

5

respecto a R_2'''' , R_3'''' , R_4'''' , R_5'''' , w'''' y z'''' son tales como definidas más arriba,

con un compuesto de la fórmula X, en presencia de un equivalente de un agente ligador de ácidos cuando en la fórmula XVII el símbolo M significa hidrógeno, para obtener un compuesto de la fórmula IVf,

10

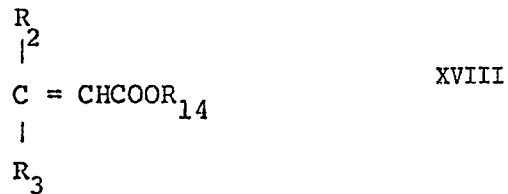




413974

en donde $R_1, R_2'', R_3'', R_4'', R_5'', w''$ y z'' y el requisito ..
to respecto a $R_2'', R_3'', R_4'', R_5'', w''$ y z''
son tales como definidas más arriba,

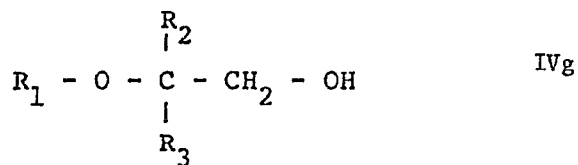
f'') mediante reacción de un compuesto de la fórmula XVIII,



5 en donde R_2 y R_3 son tales como definidas más arriba, y
 R_{14} significa hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos
de carbono,

con un compuesto de la fórmula V_c , de manera análoga a la des-
crita en la variante c) del procedimiento arriba descrita, y

10 subsiguiente reducción del producto resultante con dihidruo de
sodio-bis-(2-metoxietoxi)-aluminio en un disolvente apropiado,
de manera análoga a la descrita en el procedimiento a'') arriba
descrito, para producir un compuesto de la fórmula IVg,



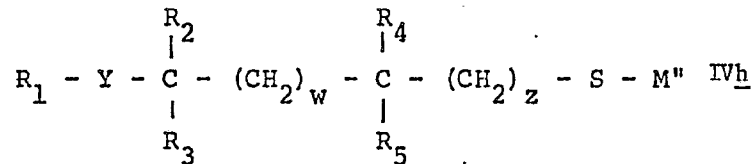
413974

- 26 -

130-5711



g") mediante reacción de un compuesto de la fórmula II con tiourea en un disolvente apropiado, tal como etanol, preferentemente a una temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de reflujo, y subsiguiente hidrólisis alcalina de la isotiourea sustituida, resultante, con álcali acuoso, para obtener un compuesto de la fórmula IVh

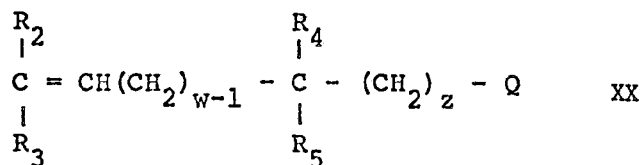


en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Y, w$ y z son tales como definidas más arriba, y

M'' significa sodio o potasio, y cuando el compuesto de la fórmula IVh se requiere en la forma libre, mediante acidificación del compuesto resultante.

Los compuestos de la fórmula VI, usados como materiales iniciales en la variante c) del procedimiento arriba descrita, pueden producirse:

a") mediante condensación de un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula XX,



413974

- 27 -

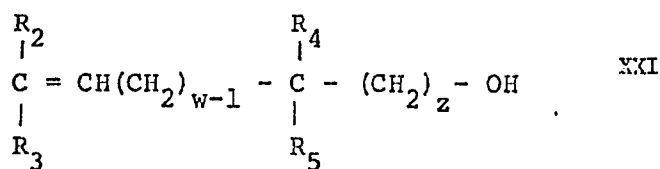


en donde R_2, R_3, R_4, R_5, w, z y Q son tales como definidas
más arriba,

de manera análoga a la descrita arriba en la variante a) del
procedimiento, para la producción de los compuestos finales de
la fórmula I,

o

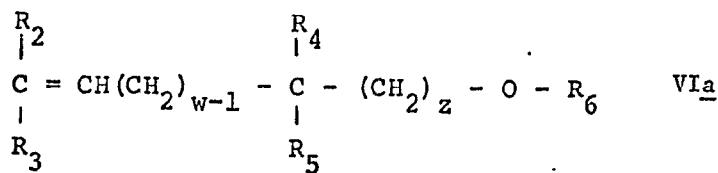
b''') mediante condensación de un compuesto de la fórmula IIIa con
un compuesto de la fórmula XXI,



en donde R_2, R_3, R_4, R_5, w y z son tales como definidas más
arriba,

10

de manera análoga a la descrita arriba en la variante b) del pro-
cedimiento para la producción de los compuestos finales de la
fórmula Ia, para producir un compuesto de la fórmula VIa,



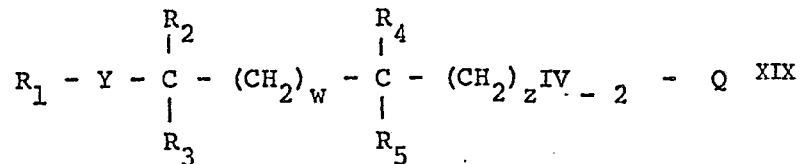
413974

- 28 -



en donde $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, w$ y z son tales como definidas más arriba.

Los compuestos de la fórmula XII, usados como materiales iniciales en el procedimiento a") para la producción de los compuestos de la fórmula IV_e son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo mediante condensación de éster malónico de un compuesto de la fórmula XIX,



en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Y, w$ y Q son tales como definidas más arriba, y

z^{IV} es un número entero de 2 a 8 con la condición de que cuando z^{IV} significa 2, entonces R_4 y R_5 significan, cada una, hidrógeno,

seguida por hidrólisis y descarboxilación [Adams and R.N. Kamm, Org. Synthesis Coll. tomo 1, 250 (1941); E.B. Vliet *et al* Org. Synthesis Coll. tomo 2, 416 (1943); C.F. Allen and M.J. Kalm, Org. Synthesis Coll. tomo 4, 618 (1963)] y, si se desea, esterificación del compuesto resultante al alquilo o alqueno deseado con el significado de R_{12} de la fórmula XII.

413974

- 30 -

130-



Ensayo 1: Acción insecticida contra larvas de Dysdercus fasciatus
(Chinche rojo del algodón)

5 Se impregna papel-filtro con una solución de la sustancia activa de la fórmula I ($0,1 \text{ mg/cm}^2$). Se forran las paredes de una caja de poliestirol (200 x 100 x 85 mm) con el papel-filtro tratado de esta manera. En dicha caja se introduce un papel-filtro plegado, impregnado asimismo, en el que se han colocado aproximadamente 30 larvas de Dysdercus en la cuarta fase de larvas. Como alimento se administran semillas de algodón y un recipiente con bebida. Al cabo de 10 días se indica el tiempo del desarrollo. Se ha encontrado que el tiempo del desarrollo de las larvas de Dysdercus en adultos ha sido reducido o inhibido sustancialmente.

Ensayo 2: Acción insecticida sobre el desarrollo de larvas de Prodenia-littura (Oruga de follante del algodón) en adultos

15 Se impregna papel-filtro con una solución de la sustancia activa de la fórmula I ($0,1 \text{ mg/cm}^2$). Con el papel-filtro así tratado se forran todas las paredes de una caja plástica dividida en secciones. En cada una de estas secciones se coloca una ninfa de Prodenia alimentándola con un alimento artificial. Al cabo de 21 días se indica el número de los adultos que se han desarrollado normalmente. Se ha encontrado que el tiempo del desarrollo de las larvas en adultos, ha sido reducido o inhibido sustancialmente.

413974



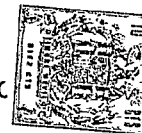
Ensayo 3: Efecto insecticida sobre el desarrollo de larvas de Ten-
ebrio molitor (gorgojo de la harina) en adultos

Se usan los compuestos de la fórmula I en concentraciones de 1% de la sustancia activa en solución de acetona. 2 μ litros de la solución, que corresponde a 20 microgramos de la sustancia activa, se aplican en la parte abdominal de los últimos tres segmentos de ninfas jóvenes (no más viejas de 18 horas) mediante una pipeta-sifón de 1 microlitro. Para cada ensayo se usan 10 larvas. Las larvas así tratadas se conservan en copas de plástico a una temperatura de 28°. Al cabo de 10 a 12 días, se cuentan los adultos que se han desarrollado normalmente. Se ha encontrado que el tiempo del desarrollo de las larvas ha sido reducido o inhibido sustancialmente.

Ensayo 4: Efecto acaricida por contacto sobre Tetranychus urticae
(ácaro rojo)

Un día antes del tratamiento se colocan con un pincel fino, en cada una de una serie de hojas de la planta de algodón, 10 hembras adultas de Tetranychus urticae, dentro de 2 círculos (3 cm de diámetro) pintados con cola que impiden la salida de las orugas. Se rocían las hojas de algodón hasta chorrear mediante un pulverizador con un líquido que contiene el 0,1% de la sustancia activa. Después de secarse el líquido en las hojas, éstas se mantienen a temperatura ambiente bajo luz artificial. A los 6 días siguientes del tratamiento, se cuentan los insectos vivos y muertos. La relación entre la población tratada y otra no tratada muestra el efecto. Los resultados in-

413974



dican una reducción o inhibición sustancial de la ovogénesis.

Aparte de sus efectos insecticidas y acaricidas, los compuestos de la fórmula I tienen una toxicidad leve en mamíferos.

5 Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I están indicados para el uso como insecticidas y acaricidas, particularmente aplicándolos cuando se desea una toxicidad leve en mamíferos, por ejemplo en protección de plantas.

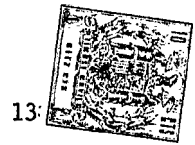
10 Para el uso arriba mencionado, la cantidad aplicada al lugar que se va a tratar varíará, naturalmente, dependiendo del compuesto empleado, del modo de aplicación, las condiciones de ambiente y los insectos o ácaros que han de ser combatidos. Sin embargo, con respecto a la protección de plantas se obtienen resultados satisfactorios, cuando se aplican los compuestos a un lugar de plantas en una cantidad de entre 1 y 4 kg/hectárea; si se desea, se puede repetir
15 la aplicación.

Los compuestos pueden aplicarse al lugar mediante los equipos de aplicación convencionales y por métodos convencionales, por ejemplo, mediante rocío, pulverización y espolvoreo.

20 Las composiciones pueden contener un compuesto de la fórmula I en mezcla con los soportes, diluyentes y/o adyuvantes insecticidas o acaricidas, en forma sólida o líquida, por ejemplo polvos para pulverización o espolvoreo, granulados, líquidos para pulverización y aerosoles.

25 Las formas sólidas pueden incluir diluyentes y soportes, tales como tierra de diatómeas, bentonita y piedra pómez. Los polvos

413974



humedecientes aplicados como suspensión en agua, también pueden con-
tener adyuvantes, por ejemplo agentes tensioactivos, tales como a-
gentes humectantes, agentes dispersibles y agentes de adhesión, por
ejemplo, derivados de celulosa. Los granulados se producen revistien-
do o impregnando materiales de soporte granulados, tales como piedra
5 pómez, cal, atapulgita y caolinita con los compuestos.

Las formas líquidas pueden incluir los diluyentes y sopor-
tes no fitotóxicos, tales como alcoholes, éteres glicólicos, hidrocar-
buros alifáticos y aromáticos, por ejemplo xileno, alquil-naftalenos
10 y otros destilados de petróleo. Los concentrados emulsionables pueden
contener adyuvantes, tales como agentes tensioactivos, por ejemplo
humectantes y emulsificantes, tales como éteres poliglicólicos for-
mados por reacción de óxido de alquileo con alquifenoles, mercapta-
nos o alcoholes de alto peso molecular. Como disolventes auxiliares
15 se pueden incluir también disolventes orgánicos apropiados, por ejem-
plo, cetonas, hidrocarburos aromáticos, facultativamente halogenados,
y aceites minerales.

Aparte de los soportes arriba mencionados, se pueden incluir
también otros diluyentes y adyuvantes, tales como estabilizadores ul-
travioletas, antioxidantes, agentes de desactivación (destinados pa-
20 ra preparaciones sólidas en soportes tensioactivos), agentes para me-
jorar las propiedades de adhesión en superficies tratadas, agentes
anticorrosivos, agentes antiespumosos, agentes reduciendo la evapora-
ción y pigmentos.

413974



Las formulaciones (preparaciones concentradas) contienen, por lo general, entre el 2 y el 90%, preferentemente entre el 5 y el 50% en peso de la sustancia activa.

Las formas de aplicación (caldos listos para el empleo) contienen generalmente entre el 0,01% y el 10%, y preferentemente entre el 0,01% y el 0,4% en peso de la sustancia activa.

Ejemplos de preparaciones concentradas que contienen las sustancias activas se describen más adelante.

a) Formulación emulsionable

Se mezclan 25 partes en peso de un compuesto de la fórmula I junto con 25 partes en peso de éter isooctilfenildecaglicólico y 50 partes en peso de xileno, con lo cual se obtiene una solución clara que puede emulsionarse fácilmente en agua. Se puede diluir el concentrado en agua hasta obtener la concentración deseada.

b) Formulación emulsionable

Se mezclan 25 partes en peso de un compuesto de la fórmula I junto con 30 partes en peso de éter isooctilfeniloctaglicólico y 45 partes en peso de una fracción de petróleo con un P.E. de 210-280° ($D_{20} : 0,92$). El concentrado puede diluirse con agua hasta obtener la concentración deseada.

c) Formulación emulsionable

Se mezclan 50 partes en peso de un compuesto de la fórmula I junto con 50 partes en peso de éter isooctilfeniloctaglicólico. Se obtiene un concentrado claro, que puede emulsionarse fácil-

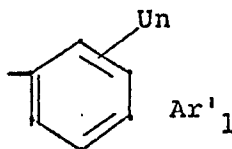
413974



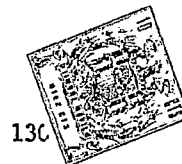
mente en agua y diluirse con agua hasta proporcionar la concentración deseada.

Un grupo preferido de los compuestos de la fórmula I incluye generalmente tales compuestos de la fórmula I, en donde

- 5 R_1 significa alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, particularmente alquilo ramificado o secundario de 3 a 8 átomos de carbono,
- R_2 y R_3 , que son iguales o diferentes, significan, cada una, hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente ambos símbolos significan
- 10 hidrógeno,
- R_4 y R_5 , que son iguales o diferentes, significan, cada una, hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- 15 w y z , que son iguales o diferentes, son, cada una, cero o un número entero de 1 a 8, la suma de w y z siendo un número entero de 1 a 8,
- Y significa oxígeno o azufre,
- X significa oxígeno, azufre, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$,
- 20 $-\text{OCHR}_7-$ o $-\text{SCH}_7-$,
 en donde R_7 significa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- y R_6 significa un radical aromático Ar'_1



413974



en donde U significa alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, y

n significa cero o un número entero de 1, 2 ó 3.

5

Más adelante, tal grupo preferido de los compuestos se refiere a los compuestos de la fórmula Ip'.

Un grupo de compuestos particularmente interesantes, incluido en el alcance de la fórmula Ip', son los compuestos de la fórmula Ip', en donde U significa alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, n significa cero o un número entero de 1 ó 2, Y significa oxígeno y X significa oxígeno, azufre, -OCHR₇- o -SCHR₇-, en donde R₇ significa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, particularmente cuando X significa oxígeno o -OCHR₇-, en donde R₇ significa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, particularmente tales compuestos de la fórmula Ip', en donde ambos símbolos R₂ y R₃ significan hidrógeno.

10

15

Un grupo preferido adicional de los compuestos de la fórmula I son, por lo general, tales compuestos de la fórmula I, en donde

R₁ significa alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, particularmente alquilo ramificado o secundario de 3 a 8 átomos de carbono,

20

R₂ y R₃, que son iguales o diferentes, significan, cada una, hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente ambos símbolos significan hidrógeno,

25



R_4 y R_5 , que son iguales o diferentes, significan, cada una, hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

5 w y z, que son iguales o diferentes, significan, cada una, cero o un número entero de 1 a 8, la suma de w y z siendo un número entero de 1 a 8,

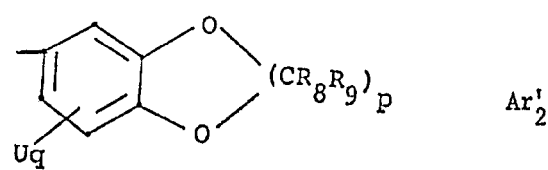
Y significa oxígeno o azufre,

X significa oxígeno, azufre, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-OCHR_7-$ o $-SCHR_7-$,

10 en donde R_7 significa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

particularmente $-OCH_2-$ o $-SCH_2-$, y

R_6 significa un radical aromático Ar'_2



15 en donde U significa alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

q significa cero o un número entero de 1, 2 ó 3, preferentemente cero,

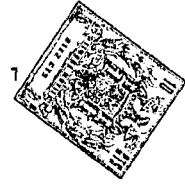
p significa el número entero 1, y

ambos símbolos de R_8 y R_9 significan hidrógeno.

20 Más adelante tal grupo de compuestos preferido se refiere

413974

- 39 -



I - Compuestos finales (Fórmula I)

E J E M P L O 1: 1-Butilo terc.-4-(5-isopropoxi-pentiloxi)-
benceno (procedimiento a)

0,780 g (0,0052 molécula-gramo) de 4-butilo terc.-fenol
5 se agita en 20 cc de dimetil-formamida absoluta, a 20°, en el trans-
curso de 40 minutos, con 0,376 g (0,0067 molécula-gramo) de hidróxi-
do de potasio. Después de la adición por gotas de 1,05 g (0,0050 mo-
lécula-gramo) de 1-bromo-5-isopropoxi-pentano en 5 cc de dimetil-
formamida absoluta, se agita la solución a una temperatura de 20°,
10 en el transcurso de 15 horas más, se añade agua a la mezcla de la
reacción y el producto se extrae con éter. El extracto de éter se
lava con una solución de hidróxido sódico fría, 1 normal, y solución
de cloruro sódico saturada, se lo seca sobre sulfato de sodio y se
15 sílice con hexano/acetato de etilo (98:2), se obtiene 1-butilo terc.-
4-(5-isopropoxipentiloxi)-benceno en forma de un aceite incoloro.

$$n_D^{20} = 1,4862$$

Análisis:	$C_{18}H_{30}O_2$	Peso molecular:	278,4
<u>Calculado</u>	C 77,6 %	H 10,9 %	O 11,5 %
20 Hallado	77,9 %	10,9 %	12,0 %

413974

- 40 -



E J E M P L O 2: 5-(4-Isopropoxi-2-butoxi)-1,3-benzodioxol.

(procedimiento a)

1,38 g (0,010 molécula-gramo) de 3,4-metilendióxi-fenol en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto se añade por gotas, a temperatura ambiente y con agitación, a 0,360 g (0,0082 molécula-gramo) de una dispersión de hidruro de sodio al 55% en aceite y 5 cc de tetrahidrofurano absoluto. La mezcla se agita a una temperatura de 60°C, en el transcurso de 30 minutos. Después de enfriar hasta 20°, se añaden, por gotas, en el transcurso de 5 minutos, 1,95 g (0,010 molécula-gramo) de 2-bromo-4-isopropoxi butano en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto. 3 cc de hexametiltriámina fosfórica absoluta se añade luego y la mezcla se hierve al reflujo durante 18 horas. Se recoge el producto de reacción en éter, se lo lava con una solución de hidróxido sódico 1 normal, helada, con agua y solución de cloruro sódico saturada, se lo seca con sulfato de sodio y se lo evapora. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre 70 g de gel de sílice con hexano/etilo (100:0 a 95:5) y finalmente se lo libera de constituyentes volátiles por calentamiento durante 4 horas a 60° en un alto vacío (10^{-2} mm de Hg). Se obtiene 5-(4-isopropoxi-2-butoxi)-1,3-benzodioxol en forma de un aceite incoloro.

$$n_D^{20} = 1,5001$$

Análisis: $C_{14}H_{20}O_4$

Peso molecular: 252,3

Calculado C 66,6 %

H 8,0 %

O 25,4 %

Hallado 67,0 %

7,8 %

25,0 %

413974

- 41 -



E J E M P L O 3: (5-Isopropoxi-pentil)-piperonil-éter

(procedimiento a)

A una suspensión de 0,240 g (0,0055 molécula-gramo) de una dispersión de hidruro de sodio al 55% en aceite, la que se lava con pentano absoluto, se añaden 10 cc de hexametiltriámina fosfórica que se destila de un tamiz molecular. Luego se añaden por gotas, a temperatura ambiente, en el transcurso de 10 minutos y con agitación, 0,760 g (0,0050 molécula-gramo) de alcohol piperonílico en 30 cc de hexametiltriámina fosfórica. Se agita la mezcla a una temperatura de 60° en el transcurso de 1 hora, luego se la enfría hasta 20° y se añaden por gotas 1,045 g (0,0050 molécula-gramo) de 1-bromo-5-isopropoxi pentano en 20 cc de hexametiltriámina fosfórica. Se agita la mezcla a 60° durante 16 horas más. Se vierte el producto de reacción sobre hielo y se extrae con éter, la fase orgánica se lava con ácido sulfúrico 2 normal, agua y solución de cloruro sódico saturada, se la seca con sulfato de sodio y se la evapora. Después de la cromatografía del residuo sobre 80 g de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (97:3), se obtiene (5-isopropoxi-pentil)-piperonil-éter puro.

20 $n_D^{20} = 1,4970$

Análisis: $C_{16}H_{24}O_4$

Peso molecular: 280,4

Calculado C 68,5 %

H 8,6 %

O 22,8 %

Hallado 68,7 %

8,5 %

23,2 %

413974



a una temperatura de 20°, 5,4 g (0,03 molécula-gramo) de α -etil-piperonil alcohol. Después de agitar la mezcla durante 2 horas a 60°, se añaden, en el transcurso de 60 minutos, 8,03 g (0,036 molécula-gramo) de 1-bromo-6-isopropoxi hexano, disueltos en 20 cc de 1,2-dimetoxi-etano seco; la mezcla se agita a temperatura de 60° durante 16 horas.

A continuación se añaden, a temperatura ambiente, 1 cc de etanol y luego 100 cc de agua a la mezcla de la reacción. La mezcla se extrae con éter, la fase de éter se lava con solución de cloruro sódico saturada, se la seca con sulfato de sodio y se la evapora.

Se destila el residuo fraccionalmente. Se obtiene un aceite incoloro que, de acuerdo con cromatografía de gas es puro. P.E. 140°-141°/5·10⁻⁴ mm.

$$n_D^{20} = 1,4890$$

15	Análisis:	$C_{19}H_{30}O_4$	Peso molecular:	322,4
	<u>Calculado</u>	C 71,1 %	H 9,1 %	O 20,1 %
	Hallado	70,8 %	9,4 %	19,8 %

Se pueden producir los compuestos de los Ejemplos 6 a 30 de manera análoga a la descrita en los precedentes Ejemplos 1 a 5, usando como material inicial el compuesto indicado en cada Ejemplo, por ejemplo:

413074



Ejemplar Nro.	Descripción	Fórmula empírica	Peso molecular	n_D^{20} P.F. 20°C	Análisis % Calc. Hallado	Ej. análogo Nro.	Material inicial Ejemplo Nro.
					C H S		
6	5-(7-Isopropoxi-heptiloxi)- 1,3-benzodioxol	$C_{17}H_{26}O_4$	294,4	1,322	69,4 8,9 69,2 8,8	1	77
7	5-(7-Isopropoxi-2-butoxi)- 1,3-benzodioxol	$C_{16}H_{24}O_4$	260,4	1,4913	68,6 8,6 68,8 8,5	2	68
8	1-(6-Isopropoxi-hexiloxi)-4-(metilitio)-benceno	$C_{16}H_{26}O_2S$	282,4	1,43-442	68,0 9,3 11,4 67,8 9,1 11,4	1	78
9	1-(6-Isopentiloxi-hexiloxi)- 4-(metilitio)-benceno	$C_{18}H_{30}O_2S$	310,5	1,5124	68,6 9,7 10,3 69,1 9,7 10,1	1	84
10	1-(7-Isopropoxi-heptiloxi)- 4-(metilitio)-benceno	$C_{17}H_{28}O_2S$	296,5	1,5183	68,9 9,5 10,8 69,0 9,5 10,9	1	77
11	1-Cloro-4-(5-isopropoxi-pentil- tio)-benceno	$C_{14}H_{21}ClOS$	272,8	1,5304	61,6 7,8 11,8 61,3 7,8 11,8	4	76
12	1-(5-Isopropoxi-pentiloxi)- 3-metil-4-(metilitio)-benceno	$C_{16}H_{26}O_2S$	282,4	1,5209	68,0 9,3 11,4 68,2 9,1 11,6	1	76

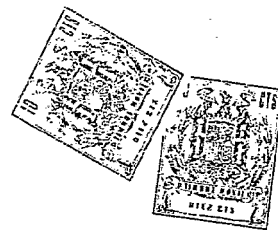
POOR
QUALITY

4.5374

- 44 -

Ejem- plo Nr.		Fórmula empírica	Peso molecular	n_D^{20} P.F. [0°C]
6	5-(7-Isopropoxi-heptiloxi)- 1,3-benzodioxol	$C_{17}H_{26}O_4$	294,4	32 ^o
7	5- 4 -(2-Pentiloxi)-2-butoxi 7 - 1,3-benzodioxol	$C_{16}H_{24}O_4$	280,4	1,4913
8	1-(6-Isopropoxi-hexiloxi)-4- (metiltio)-benceno	$C_{16}H_{26}O_2S$	282,4	43-44 ^o
9	1-(6-Isopentiloxi-hexiloxi)- 4-(metiltio)-benceno	$C_{18}H_{30}O_2S$	310,5	1,5124
10	1-(7-Isopropoxi-heptiloxi)- 4-(metiltio)-benceno	$C_{17}H_{28}O_2S$	296,5	1,5183
11	1-Cloro-4-(5-isopropoxi-pentil- tio)-benceno	$C_{14}H_{21}ClOS$	272,8	1,5304
12	1-(5-Isopropoxi-pentiloxi)- 3-metil-4-(metiltio)-benceno	$C_{16}H_{26}O_2S$	282,4	1,5209

415074



ar	n ²⁰ _D P.F. [0°C]	Análisis %			Ej.análo- go Nr.	Material inicial Ejemplo Nr.
		Calc. Hallado	C	H		
	32°	69,4 69,2	8,9 8,8		1	77
	1,4913	68,6 68,8	8,6 8,5		2	68
	43-44°	68,0 67,8	9,3 9,1	11,4 11,4	1	78
	1,5124	69,6 69,1	9,7 9,7	10,3 10,1	1	84
	1,5183	68,9 69,0	9,5 9,5	10,8 10,9	1	77
	1,5304	61,6 61,3	7,8 7,8	11,8 11,8	4	76
	1,5209	68,0 68,2	9,3 9,1	11,4 11,6	1	76

**POOR
QUALITY**

41397

413076



Ejempl plo Nr.	Fórmula empírica	Peso molecular	n _D ²⁰	Análisis Hallado			Ej. análo- go Nr.	Materiel inicial Ejemplo Nr.
				C	H	S		
13	1-Bromo-4-(5-isopropoxi-pentil-oxi)-benceno	301,2	1,5113	55,8 55,8	7,0 7,0	26,5 26,7	1	76
14	(6-Isopropoxihexil)-piperonil-éster	294,4	1,4936	69,4 69,2	8,9 8,7		3*	78
15	1-Butil-4-(2-otil-hexiloxi)-hexiloxi-benceno	334,5	1,4824	79,0 78,7	11,4 11,1		1	80
16	(4-Isopropoxibutil)-piperonil-éster	282,4	1,5303	63,8 63,3	7,9 7,8	11,4 11,7	2	79
17	1-Butil-4-(5-pentiloxi-pentiloxi)-benceno	278,4	1,4868	77,6 77,5	10,9 10,9		1†	85
18	(5-Pentiloxipentil)-piperonil-éster	308,4	1,4972	70,1 70,4	9,2 9,3		3*	69
19	1-Butil-4-(6-butiloxi-hexiloxi)-benceno	278,4	1,4862	77,6 77,4	10,9 10,6		1	70
20	1-Butil-4-(5-(2-metil-butiloxi)-pentiloxi)-benceno	278,4	1,4843	77,6 77,8	10,9 10,5		1	71
21	1-Butil-4-(5-(2-pentiloxi)-pentiloxi)-benceno	278,4	1,4827	77,6 77,3	10,9 10,5		1	75

*) usando 1,2-dimetoxietano en lugar de hexametiltriámina fosfórica

†) usando 5-pentiloxi-pentiltilosilato

**POOR
QUALITY**

41397

Ejemplo Nr.		Fórmula empírica	Peso molecular	n_D^{20}
13	1-Bromo-4-(5-isopropoxi-pentil-oxi)-benceno	$C_{14}H_{21}BrO$	301,2	1,5113
14	(6-Isopropoxihexil)-piperonil éter	$C_{17}H_{26}O_4$	294,4	1,4936
15	1-Etil-4- $\sqrt{6}$ -(2-otil-hexiloxi)-hexiloxi $\sqrt{7}$ -benceno	$C_{22}H_{38}O_2$	334,5	1,4824
16	(4-Isopropoxibutil)-piperonil-tioéter	$C_{15}H_{22}O_3S$	282,4	1,5303
17	1-Etil-4-(5-pentiloxi-pentiloxi)-benceno	$C_{18}H_{30}O_2$	278,4	1,4868
18	(5-Pentiloxipentil)-piperonil-éter	$C_{18}H_{28}O_4$	308,4	1,4972
19	1-Etil-4-(6-butiloxi-hexiloxi)-benceno	$C_{18}H_{30}O_2$	278,4	1,4362
20	1-Etil-4- $\sqrt{5}$ -(2-metil-butiloxi)-pentiloxi $\sqrt{7}$ -benceno	$C_{18}H_{30}O_2$	278,4	1,4843
21	1-Etil-4- $\sqrt{5}$ -(2-pentiloxi)-pentiloxi $\sqrt{7}$ -benceno	$C_{18}H_{30}O_2$	278,4	1,4827

*) usando 1,2-dimetoxietano en lugar de hexametiltriamida fosfórica

+) usando 5-pentiloxi-pentiltosilato

413976



Molecular	n _D ²⁰	Análisis %				Ej. análogo Nr.	Material inicial Ejemplo Nr.
		Calc. Hallado	C	H	S		
,2	1,5113	55,8 55,8	7,0 7,0		26,5 26,7	1	76
,4	1,4936	69,4 69,2	8,9 8,7			3±	78
,5	1,4824	79,0 78,7	11,4 11,1			1	80
,4	1,5303	63,8 63,3	7,9 7,8	11,4 11,7		2	79
4	1,4868	77,6 77,5	10,9 10,9			I ⁺	85
4	1,4972	70,1 70,4	9,2 9,3			3±	69
4	1,4862	77,6 77,4	10,9 10,6			1	70
4	1,4843	77,6 77,8	10,9 10,5			1	71
4	1,4827	77,6 77,3	10,9 10,5			1	75

**POOR
QUALITY**

Ejemplo Nº.	Descripción	Fórmula empírica	Peso molecular	n_D^{20}	Análisis % Calc. Hallado	Ejemplo análogo Nº.	Material inicial Ejemplo Nº.
					C H		
22	1-Etil-4-(5-isopentiloxi-pentil-oxi)-benceno	$C_{18}H_{30}O_2$	278,4	1,4831	77,6 10,9 77,5 10,9	1	72
23	1-Etil-4-(9-metoxi-noniloxi)-benceno	$C_{18}H_{30}O_2$	278,4	1,4898	77,6 10,9 77,3 10,4	1	73
24	1-Etil-4-(8-etoxi-octiloxi)-benceno	$C_{18}H_{30}O_2$	278,4	1,4876	77,6 10,9 77,8 10,5	1	74
25	1-(6-Isopropoxi-hexiloxi)-3,4-dimetil-benceno	$C_{17}H_{28}O_2$	264,4	1,4904	77,2 10,7 77,7 10,4	1	78
26	1-Etil-4-(5-butoxi sec.-pentiloxi)-benceno	$C_{17}H_{28}O_2$	264,4	1,4868	77,2 10,7 77,4 10,4	1	81
27	(6-ciclopentiloxihexil)-piperonil-éter.	$C_{17}H_{28}O_4$	320,4	1,5100	71,2 8,8 71,2 8,5	3	83
28	1-Etil-4-(6-isopropoxi-hexiloxi)-benceno	$C_{17}H_{28}O_2$	264,4	1,4823	77,2 10,7 77,5 10,6	1	78
29	(6-Butoxi-sec.-hexil)-piperonil-éter	$C_{18}H_{28}O_4$	308,4		70,1 9,2 70,0 9,1	3*	82
30	(6-Isopropoxihexil)-(3,4-dimetoxi-C-metilbencil)-éter	$C_{19}H_{32}O_4$	324,5	1,4902	70,3 9,9 70,4 9,9	5	78

*) usando 1,2-dimetoxi-etano en lugar de hexametiltriamida fosfórica

5974

Ejem- plo Nr.		Fórmula empírica	Peso molecular	n_D^{20}
22	1-Etil-4-(5-isopentiloxi-pentiloxi)-benceno	$C_{18}H_{30}O_2$	278,4	1,483
23	1-Etil-4-(9-metoxi-noniloxi)-benceno	$C_{18}H_{30}O_2$	278,4	1,489
24	1-Etil-4-(8-etoxi-octiloxi)-benceno	$C_{18}H_{30}O_2$	278,4	1,487
25	1-(6-Isopropoxi-hexiloxi)-3,4-dimetil-benceno	$C_{17}H_{28}O_2$	264,4	1,490
26	1-Etil-4-(5-butoxi sec.-pentiloxi)-benceno	$C_{17}H_{28}O_2$	264,4	1,486
27	(6-ciclopentiloxihexil)-piperonil-éter.	$C_{17}H_{28}O_4$	320,4	1,510
28	1-Etil-4-(6-isopropoxi-hexiloxi)-benceno	$C_{17}H_{28}O_2$	264,4	1,482
29	(6-Butoxi-sec.-hexil)-piperonil-éter	$C_{18}H_{28}O_4$	308,4	
30	(6-Isopropoxihexil)-(3,4-dimetoxi- α -metilbencil)-éter	$C_{19}H_{32}O_4$	324,5	1,490

*) usando 1,2-dimetoxi-etano en lugar de hexametiltriámina fosfórica



r	20 n _D	Análisis %		Ejemplo análogo Nr.	Material inicial Ejemplo Nr
		Calc. Hallado			
		C	H		
	1,4831	77,6 77,5	10,9 10,9	1	72
	1,4898	77,6 77,3	10,9 10,4	1	73
	1,4876	77,6 77,8	10,9 10,5	1	74
	1,4904	77,2 77,7	10,7 10,4	1	78
	1,4868	77,2 77,4	10,7 10,4	1	81
	1,5100	71,2 71,2	8,8 8,5	3	83
	1,4823	77,2 77,5	10,7 10,6	1	78
		70,1 70,0	9,2 9,1	3*	82
	1,4902	70,3 70,4	9,9 9,9	5	78

413974

- 47 -



E J E M P L O 31: 5-(3-Isopentiloxi-butiloxi)-1,3-benzodioxol

(procedimiento b)

Una mezcla de 1,6 g (0,01 molécula-gramo) de 3-isopentiloxi-
 1-butanol, 1,38 g (0,01 molécula-gramo) de 3,4-metilen-dioxi-fenol
 5 y 2,06 g (0,01 molécula-gramo) de dicitclohexil-carbodiimida se man-
 tiene a 105° durante 20 horas. Después de enfriar se añaden 50 cc de
 éter, se separa el precipitado mediante filtración y se evapora el
 filtrado. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con hexano/
 acetato de etilo (14:1). Se obtiene 5-(3-isopentiloxi-butiloxi)-1,3-
 10 benzodioxol en forma de un aceite incoloro.

$$n_D^{20} = 1,4936$$

Análisis:	$C_{16}H_{24}O_4$	Peso molecular:	230,4
<u>Calculado</u>	C 68,5 %	H	8,6 %
Hallado	68,6 %		9,0 %

15 E J E M P L O 32: 5-(5-Isopropoxi-3-metilpentiloxi)-1,3-benzodioxol

(procedimiento b)

Una mezcla de 1,92 g (0,012 molécula-gramo) de 5-isopropoxi-
 3-metil-pentanol, 1,52 g (0,011 molécula-gramo) de 3,4-metilendioxi-
 fenol y 2,37 g (0,0115 molécula-gramo) de dicitclohexil-carbodiimida
 20 se agita a temperatura de 100-110° en el transcurso de 3 días. Después
 de enfriar se cromatografía la mezcla de reacción sobre 200 g de gel
 de sílice con hexano/acetato de etilo (98:2). Se obtiene 5-(5-isopro-
 poxi-3-metil-pentiloxi)-1,3-benzodioxol en forma de un aceite inco-
 loro.

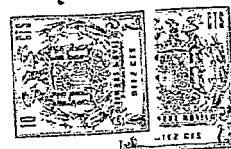
Ejemplo Nro.	Fórmula empírica	Peso molecular	n_D^{20}	Análisis % Calc. Hallado			Material inicial Ejemplo Nro.
				C	H	O	
33	5-(5-Butoxi-sec.-3-metil-pentiloxi)-1,3-benzodioxol	$C_{17}H_{26}O_4$	1,4956	68,9 68,9	9,5 9,2	21,6 21,8	89
34	5-(3-Metil-5-(3-pentiloxi)-pentil-oxi)-1,3-benzodioxol	$C_{18}H_{28}O_4$	1,4947	70,1 70,3	9,2 9,4	20,8 20,5	90
35	1-Etil-4-(5-isopropoxi-3-metil-pentiloxi)-benceno	$C_{17}H_{28}O_2$	1,4857	77,2 76,9	10,7 10,7	12,1 12,2	88
36	1-(5-Isopropoxi-3-metil-pentiloxi)-4-(metiltio)-benceno	$C_{16}H_{26}O_2S$	1,5209	68,0 67,8	9,3 9,5	11,4 12,0	88
37	5-(5-Butoxi-3-metil-pentiloxi)-1,3-benzodioxol	$C_{17}H_{26}O_4$	1,4908	69,4 69,5	8,9 8,7	22,4 21,9	91
38	1-(5-Butoxi-3-metil-pentiloxi)-4-(metiltio)-benceno	$C_{17}H_{28}O_2S$	1,5162	68,9 69,4	9,5 9,6	10,8 10,8 11,0	91
39	5-(3-Metil-5-(2-pentiloxi)-pentiloxi)-1,3-benzodioxol	$C_{18}H_{28}O_4$	1,4957	70,1 70,4	9,2 9,3	20,8 20,8	92
40	1-(3-Metil-5-(2-pentiloxi)-pentiloxi)-4-(metiltio)-benceno	$C_{18}H_{30}O_2S$	1,5151	69,6 69,6	9,6 9,8	10,3 10,6 10,7	92
41	5-(5-Isopropoxi-pentiloxi)-1,3-benzodioxol	$C_{15}H_{22}O_4$	1,5019	67,6 67,5	8,3 8,5	24,0 23,8	93



41708

413073

Ejem- plo Nr.		Fórmula empírica	Peso molecular	n_D^{20}
33	5-(5-Butoxi- sec.-3-metil-pentiloxi)-1,3-benzodioxol	$C_{17}H_{26}O_4$	296,3	1,495
34	5- $\overline{3}$ -Metil-5-(3-pentiloxi)-pentil-oxi-1,3-benzodioxol	$C_{18}H_{28}O_4$	308,4	1,494
35	1-Etil-4-(5-isopropoxi-3-metil-pentiloxi)-benceno	$C_{17}H_{28}O_2$	264,4	1,485
36	1-(5-Isopropoxi-3-metil-pentiloxi)-4-(metiltio)-benceno	$C_{16}H_{26}O_2S$	282,4	1,5209
37	5-(5-Butoxi-3-metil-pentiloxi)-1,3-benzodioxol	$C_{17}H_{26}O_4$	294,4	1,4908
38	1-(5-Butoxi-3-metil-pentiloxi)-4-(metiltio)-benceno	$C_{17}H_{28}O_2S$	296,5	1,5162
39	5- $\overline{3}$ -Metil-5-(2-pentiloxi)-pentiloxi-1,3-benzodioxol	$C_{18}H_{28}O_4$	308,4	1,4957
40	1- $\overline{3}$ -Metil-5-(2-pentiloxi)-pentiloxi-4-(metiltio)-benceno	$C_{18}H_{30}O_2S$	310,5	1,5151
41	5-(5-Isopropoxi-pentiloxi)-1,3-benzodioxol	$C_{15}H_{22}O_4$	266,3	1,5019



47334

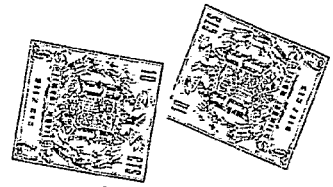
ar	20 n _D	Análisis %				Material ini- cial Ejemplo Nr.
		C	H	O	S	
	1,4956	68,9 68,9	9,5 9,2	21,6 21,8		89
	1,4947	70,1 70,3	9,2 9,4	20,8 20,5		90
	1,4857	77,2 76,9	10,7 10,7	12,1 12,2		88
	1,5209	68,0 67,8	9,3 9,5	11,4 12,0		88
	1,4908	69,4 69,5	8,9 8,7	22,4 21,9		91
	1,5162	68,9 69,4	9,5 9,6	10,8 10,8	10,8 11,0	91
	1,4957	70,1 70,4	9,2 9,3	20,8 20,8		92
	1,5151	69,6 69,6	9,6 9,8	10,3 10,6	10,3 10,7	92
	1,5019	67,6 67,5	8,3 8,5	24,0 23,8		93



447074

Ejemplo N ^o .	Descripción	Fórmula	Peso	n _D ²⁰ P.F. [0°C]	Análisis % Calc. Hallado	Material inicial Ejemplo N ^o .
					C H O S	
42	5-(10-Isopropoxi-seciloxi)-1,3-benzodioxol	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	336,5	45-45,52	71,4 9,6 19,0 71,4 9,6 19,1	96
43	5-(6-Isopropoxi-hexiloxi)-1,3-benzodioxol	C ₁₆ H ₂₄ O ₄	280,4	1,4894	68,5 8,6 22,8 68,8 8,6 22,1	97
44	5-(4-Isopropoxi-butiloxi)-1,3-benzodioxol	C ₁₄ H ₂₀ O ₄	252,3	1,5028	66,6 8,0 25,4 66,7 8,3 25,4	98
45	5-(3-Isopropoxi-propoxi)-1,3-benzodioxol	C ₁₃ H ₁₈ O ₄	238,3	1,5029	65,5 7,6 26,9 65,8 7,5 26,7	99
46	1-til-4-(5-isopropoxi-pentiloxi)-benceno	C ₁₆ H ₂₆ O ₂	250,4	1,4848	76,8 10,5 12,8 76,5 10,5 13,2	93
47	1-(5-Isopropoxi-pentiloxi)-4-(metilitio)-benceno	C ₁₅ H ₂₄ O ₂ S	268,4	1,5234	67,1 9,0 11,9 67,0 9,4 11,8 12,2	93
48	4-(5-Isopropoxi-pentil) éster metílico del ácido benzico	C ₁₆ H ₂₄ O ₄	280,4	1,4982	68,5 8,6 22,8 68,8 8,6 22,4	93
49	1-(5-Isopropoxi-pentiloxi)-2-isopropil benceno	C ₁₇ H ₂₈ O ₂	264,4	1,4860	77,2 10,7 12,1 77,5 10,9 12,1	93
50	5-(3-Metil-2-buteniloxi)-butoxi-1,3-benzodioxol	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	278,3	1,5130	69,0 8,0 68,9 8,5	87

Ejem- plo Nr.		Fórmula	Peso	20 n D F.F 0°C
42	5-(10-Isopropoxi-deciloxi)- 1,3-benzodioxol	$C_{20}H_{32}O_4$	336,5	45-45,
43	5-(6-Isopropoxi-hexiloxi)- 1,3-benzodioxol	$C_{16}H_{24}O_4$	280,4	1,4894
44	5-(4-Isopropoxi-butiloxi)-1 1,3-benzodioxol	$C_{14}H_{20}O_4$	252,3	1,5028
45	5-(3-Isopropoxi-propoxi)-1,3- benzodioxol	$C_{13}H_{18}O_4$	238,3	1,5029
46	1-Etil-4-(5-isopropoxi-pentilo- xi)-benceno	$C_{16}H_{26}O_2$	250,4	1,4848
47	1-(5-Isopropoxi-pentiloxi)-4- (metiltio)-benceno	$C_{15}H_{24}O_2$ S	268,4	1,5234
48	4-(5-Isopropoxi-pentil) éster metílico del ácido benzoico	$C_{16}H_{24}O_4$	280,4	1,4982
49	1-(5-Isopropoxi-pentiloxi)-2- isopropil benceno	$C_{17}H_{28}O_2$	264,4	1,4860
50	5- 3 -(3-Metil-2-buteniloxi)- butoxi-1,3-benzodioxol	$C_{16}H_{22}O_4$	278,3	1,5130



443074

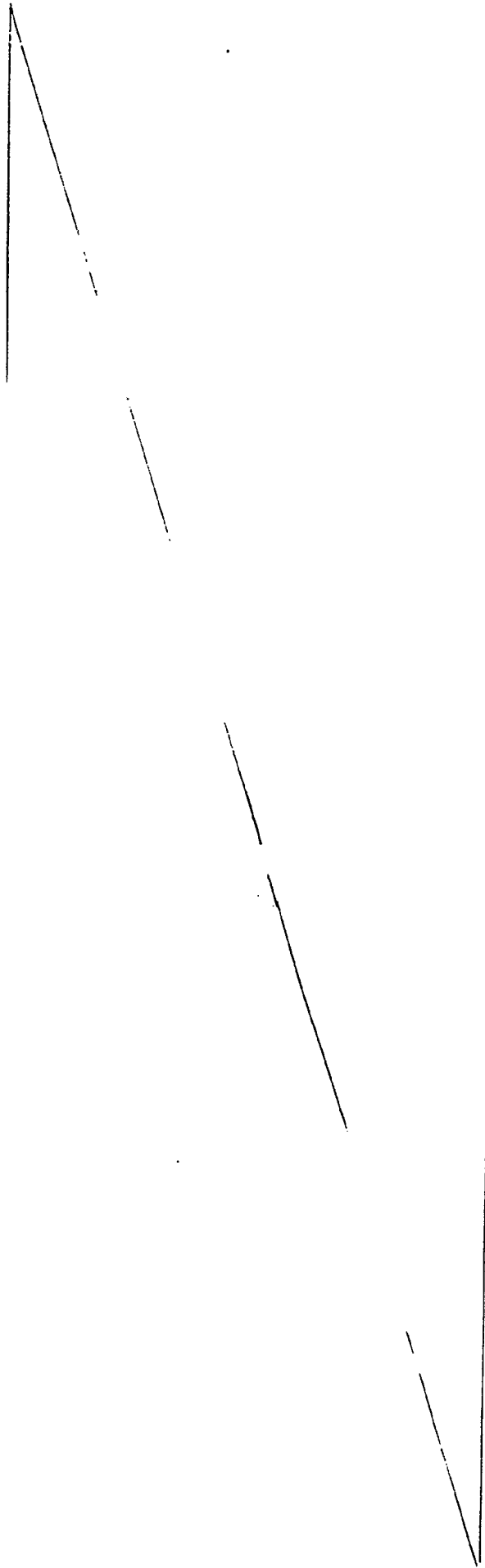
20 n. o D P.F. [O°C]	Análisis %				Material inicial Ejemplo Nr.
	Calc. Hallado		C	H	
45-45,5 ^e	71,4	9,6	19,0		96
	71,4	9,6	19,1		
1,4894	68,5	8,6	22,8		97
	68,8	8,6	22,1		
1,5028	66,6	8,0	25,4		98
	66,7	8,3	25,4		
1,5029	65,5	7,6	26,9		99
	65,8	7,5	26,7		
1,4848	76,8	10,5	12,8		93
	76,5	10,5	13,2		
1,5234	67,1	9,0	11,9	11,9	93
	67,0	9,4	11,8	12,2	
1,4982	68,5	8,6	22,8		93
	68,8	8,6	22,4		
1,4860	77,2	10,7	12,1		93
	77,5	10,9	12,1		
1,5130	69,0	8,0			87
	68,9	8,5			

43973

413073



Ejemplo Nr.	Descripción	Fórmula empírica	Peso molecular	n_D^{20}	Análisis % Calc. Hallado	Material inicial Ejemplo Nr.
					C H O S	
51	4-(3-Isopentiloxi-butoxi)-éster metílico del ácido benzoico	$C_{17}H_{26}O_4$	294,4	1,4930	69,4 8,9 21,7 70,1 9,2 21,2	86
52	1-Metil-4-(3-isopentiloxi-butoxi)-benceno	$C_{17}H_{28}O_2$	264,4	1,4814	77,3 10,7 77,3 10,6	86
53	1-(5-Isopropoxi-pentiloxi)-4-nitrobenceno	$C_{14}H_{21}NO_4$	267,3	1,5258	62,9 7,9 63,1 8,0	93



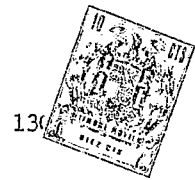
#13974

Ejemplo Nr.		Fórmula empírica	Peso molecular	n_D^{20}
51	4-(3-Isopentiloxi-butoxi)- éster metílico del ácido benzoico	$C_{17}H_{26}O_4$	294,4	1,4930
52	1-Etil-4-(3-isopentiloxi- butoxi)-benceno	$C_{17}H_{28}O_2$	264,4	1,4814
53	1-(5-Isopropoxi-pentilo- xi)-4-nitrobenceno	$C_{14}H_{21}NO_4$	267,3	1,5258



413974

n ²⁰ _D	Análisis %			Material inicial Ejemplo Nr.
	Calc. Halledo			
	C	H	O	S
1,4930	69,4	8,9	21,7	86
	70,1	9,2	21,2	
1,4814	77,3	10,7		86
	77,3	10,6		
1,5258	62,9	7,9		93
	63,1	8,0		



E J E M P L O 54: (7-Metoxi-3,7-dimetiloctil)-α-etil-piperonil-éter
(procedimiento d)

A una mezcla de 1,98 g (0,01 molécula-gramo) de α-etil-piperonil-cloruro bruto y 2,82 g (0,015 molécula-gramo) de 7-metoxi-3,7-dimetiloctanol se añade 1 g (0,012 molécula-gramo) de bicarbonato de sodio a una temperatura de 20-25°, con agitación. La mezcla heterogénea se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y a una temperatura de 80° durante 1 hora. Luego se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se añaden 10 cc de agua y se continúa agitandola durante 30 minutos.

La mezcla de la reacción se vierte sobre 20 cc de agua y se extrae con hexano. Se lava el extracto de hexano con solución de cloruro sódico saturada, se lo seca con sulfato de sodio y se lo evapora.

Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (19:1) como eluyente, con lo cual se obtiene (7-metoxi-3,7-dimetiloctil)-α-etil-piperonil-éter en forma de un aceite incoloro. P.E.: 138-140°/5·10⁻⁴ mm.

$$n_D^{20} = 1,4938$$

20	Análisis:	C ₂₁ H ₃₄ O ₄		Peso molecular:	350,5
	<u>Calculado</u>	C 72,0 %	H 9,8 %	O 18,3 %	
	Hallado	72,2 %	9,2 %	18,6 %	

413974

- 53 -



1.

E J E M P L O 55: [3-Metil-5-(3-pentiloxi)-pentil]- α -etil-piperonil-éter

(procedimiento d)

A una mezcla de 1,98 g (0,01 molécula-gramo) de α -etil-piperonil-cloruro bruto y 2,82 g (0,015 molécula-gramo) de 3-metil-5-(3-pentiloxi)-pentanol se añade, a temperatura ambiente y con agitación, 1 g (0,012 molécula-gramo) de bicarbonato de sodio. Se agita la mezcla heterogénea a temperatura de 20° a 25°, en el transcurso de 20 horas y luego a una temperatura de 80° durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se añaden 10 cc de agua y se agita la mezcla en el transcurso de 30 minutos más. Se vierte la mezcla de la reacción sobre 20 cc de agua y se la extrae con hexano. El extracto de hexano se lava con solución de cloruro sódico saturada, se lo seca con sulfato de sodio y se lo evapora. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (19:1) como eluyente, con lo cual se obtiene [3-metil-5-(3-pentiloxi)-pentil]- α -etil-piperonil-éter en forma de un aceite incoloro.

P.E.: 126-127°/10⁻⁴ mm.

$n_D^{20} = 1,4923$

Análisis:	$C_{21}H_{34}O_4$	Peso molecular:	350,5
<u>Calculado</u>	C 72,0 %	H 9,8 %	O 18,3 %
Hallado	72,3 %	9,3 %	18,5 %

43974



E J E M P L O 56: (4-Isopropoxibutil)-piperonil-éter
(procedimiento d)

A una suspensión de 2,4 g (0,05 molécula-gramo) de hidru-
ro de sodio al 50%, liberado del aceite mineral con hexano, en 40 cc
5 de 1,2-dimetoxietano seco, se añade por gotas, a una temperatura de
0°, en el transcurso de 40 minutos, 6,6 g (0,05 molécula-gramo) de
4-isopropoxibutanol en 50 cc de 1,2-dimetoxietano seco. Después de
agitar la mezcla durante 2 horas, a una temperatura de 20-25°, se
añade, por gotas, a una temperatura de 0-5° y en el transcurso de 30
10 minutos, una solución de 10,75 g (0,05 molécula-gramo) de bromuro pi-
peronílico.

Se agita la mezcla a una temperatura de 20-25°, en el trans-
curso de 2 horas y a continuación a 40° durante 16 horas. Luego se
añaden a la mezcla de la reacción 150 cc de éter y la solución de
15 éter se extrae con agua en un embudo de separación. La fase de éter
se seca sobre sulfato de sodio y se la evapora.

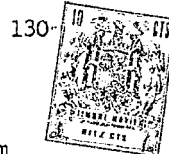
El residuo se destila a presión reducida, con lo cual se
obtiene (4-isopropoxibutil)-piperonil-éter, que, de acuerdo con cro-
matografía de gas es puro, en forma de una aceite incoloro. P.E.:108-
20 112°/10⁻³ mm.

$$n_D^{20} = 1,5002$$

Análisis:	$C_{15}H_{22}O_4$	Peso molecular:	266,4
<u>Calculado</u>	C 67,7 %	H 8,3 %	O 24,0 %
Hallado	67,6 %	8,4 %	24,8 %

413974

- 56 -



$n_D^{20} = 1,5032$	P.E.: 150-152°/0,5 mm
Análisis: $C_{17}H_{24}O_4$	Peso molecular: 292,4
<u>Calculado</u> C 69,8 %	H 8,3 %
Hallado 70,1 %	8,2 %

5 E J E M P L O 60: 6-Alilpiperonil-(7-metoxi-3,7-dimetiloctil)-éter
(procedimiento d)

0,75 g (0,0088 molécula-gramo) de bicarbonato de sodio se añade a una mezcla de 1,27 g (0,006 molécula-gramo) de 6-clorometil-safrol y 1,47 g (0,0078 molécula-gramo) de 7-metoxi-3,7-dimetiloctanol. Se agita la mezcla a una temperatura de 95° en el transcurso de 18 horas, y a continuación a una temperatura de 120° durante 8 horas. La mezcla de la reacción se recoge en éter, se extrae 2 veces con solución saturada de cloruro sódico, se la seca sobre sulfato de magnesio y se la evapora. Después de la cromatografía del residuo sobre 100 g de gel de sílice con hexano/acetona (98,5:1,5), se obtiene 6-alilpiperonil-(7-metoxi-3,7-dimetiloctil)-éter en forma de un aceite incoloro que, de acuerdo con cromatografía de gas es puro.

$n_D^{20} = 1,5077$	
Análisis: $C_{22}H_{34}O_4$	Peso molecular: 362,5
20 <u>Calculado</u> C 72,9 %	H 9,5 %
Hallado 72,7 %	9,1 %

413974

- 57 -

130-37



E J E M P L O 61: 6-Alilpiperonil-(6-isopropoxihexil)-éter

(procedimiento d)

El compuesto arriba indicado se produce de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 60, pero usando 6-isopropoxihexanol en lugar de 7-metoxi-3,7-dimetiloctanol.

$$n_D^{20} = 1,5047$$

Análisis: $C_{20}H_{30}O_4$

Peso molecular: 334,5

Calculado C 71,8 %

H 9,0 %

Hallado 72,0 %

8,9 %

10 E J E M P L O 62: 4-(5-Isopropoxi-pentiloxi)-bifenilo

(procedimiento e)

0,250 g (0,0057 molécula-gramo) de dispersión de hidruro de sodio al 55% en aceite se añade a 6,0 g (0,10 molécula-gramo) de isopropanol y se agita la mezcla a una temperatura de 60° durante 1 hora. Después de enfriar se añade por gotas una solución de 1,465 g (0,005 molécula-gramo) de 4-(5-bromopentiloxi)-bifenilo en 10 cc de isopropanol (0,23 molécula-gramo); se agita la mezcla a una temperatura de 60° durante 16 horas. Se libera el producto de la reacción del exceso de isopropanol mediante destilación a 20 mm de Hg, y después de la adición de agua se lo extrae con éter. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se la seca con sulfato de sodio y se la evapora. Después de la cromatografía del residuo sobre 60 g de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (97:3), se obtiene 4-(5-isopropoxi-pentiloxi)-bifenilo. P.F.: 36-37°.

413974

- 58 -

130-



Análisis:	$C_{20}H_{26}O_2$		Peso molecular:	298,4
<u>Calculado</u>	C 80,5 %	H 8,8 %	O 10,7 %	
Hallado	80,3 %	9,0 %	10,8 %	

E J E M P L O 63: 5-(5-Isopropiltio-pentiloxi)-1,3-benzodioxol

5

(procedimiento e)

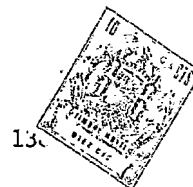
0,405 g (5,33 milimoléculas-gramo) de isopropiltiol se agita en 10 cc de dimetil-formamida absoluta a una temperatura de 20° durante 1 hora con 0,200 g (3,57 milimoléculas-gramo) de hidróxido de potasio. 1,020 g (3,56 milimoléculas-gramo) de 5-(5-bromopentiloxi)-1,3-benzodioxol en 5 cc de dimetil-formamida absoluta se añaden por gotas en el transcurso de 5 minutos, a la solución y la mezcla se agita a una temperatura de 20° en el transcurso de 20 horas. Al producto de la reacción se le añade agua y la mezcla se extrae con éter, el extracto se lava con solución fría de hidróxido sódico 1 normal y solución saturada de cloruro sódico, se lo seca con sulfato de sodio y se lo evapora. Después de la cromatografía del residuo sobre 120 g de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (97:3), y subsiguiente recristalización de éter de petróleo, se obtiene 5-(5-isopropiltio-pentiloxi)-1,3-benzodioxol. P.F.: 47,5-48°.

20

Análisis:	$C_{15}H_{22}O_3S$		Peso molecular:	282,4
<u>Calculado</u>	C 63,8 %	H 7,9 %	S 11,4 %	
Hallado	63,5 %	7,7 %	11,2 %	

413974

- 59 -



E J E M P L O 64: (6-Butoxihexil)-piperonil-éter

(procedimiento f)

A una mezcla de 1,41 g (0,0103 molécula-gramo) de 1-bromo-
 butano y 2,0 g (0,0079 molécula-gramo) de 6-piperonilhexanol en 30 cc
 5 de 1,2-dimetoxi-etano absoluto se añaden por porciones, a temperatu-
 ra ambiente y agitando, 0,31 g (0,0103 molécula-gramo) de dispersión
 de hidruro sódico al 80% en aceite. Se agita la suspensión a una tem-
 peratura de 60° en el transcurso de 19 horas, se añaden de nuevo las
 mismas cantidades de 1,2-bromobutano y dispersión de hidruro de so-
 10 dio y la mezcla se agita a una temperatura de 65° en el transcurso
 de 4 horas más.

Se enfría la mezcla de la reacción hasta 20-25°, se añade
 agua y el producto se extrae 3 veces con éter. Los extractos orgáni-
 cos se lavan 3 veces con agua y una vez con solución saturada de clo-
 15 ruro sódico, se los secan sobre sulfato de magnesio y se los evaporan.
 Después de la cromatografía del residuo sobre 100 g de gel de sílice
 con hexano/acetato de etilo (96:4), se obtiene el (6-butoxihexil)-
 piperonil-éter, cromatográficamente puro, en forma de un aceite in-
 coloro.

20	Análisis:	$C_{18}H_{28}O_4$	Peso molecular:	308,4
	<u>Calculado</u>	C. 70,1 %	H 9,2 %	O 20,8 %
	Hallado	70,5 %	8,8 %	21,1 %

413974

- 60 -

E J E M P L O 65: 7-Metoxi-3,7-dimetiloctil)-piperonil-éter

(procedimiento c)

5,80 g (0,02 molécula-gramo) de (3,7-dimetil-6-octenil)-
piperonil-éter se añaden, por gotas, en el transcurso de 5 minutos,
5 a 5,88 g (0,02 molécula-gramo) de diacetato de mercurio II en 20 cc
de metanol absoluto a 20°. La mezcla se agita durante 10 minutos más
a una temperatura de 20° y se añaden con agitación, 20 cc de hidróxi-
do de sodio acuoso 3 normal (0,06 molécula-gramo), seguido por la a-
dición de una solución acuosa de 0,38 g (0,01 molécula-gramo) de bo-
10 rohidruro de sodio en 20 cc de hidróxido de sodio acuoso 3 normal.
La mezcla se deja reposar durante la noche. Se decanta el líquido
del mercurio formado en la reacción y se lo extrae con n-hexano. Los
extractos combinados se lavan con agua y solución saturada de cloru-
ro sódico acuosa. Después de secar sobre sulfato de sodio, se evapo-
15 ra el disolvente hasta sequedad. Se cromatografía el residuo sobre
gel de sílice con hexano/acetato de etilo (98:2 a 92:8), como gra-
diente de elución. Se obtiene (7-metoxi-3,7-dimetiloctil)-piperonil-
éter puro en forma de un aceite incoloro que, de acuerdo con RMN,
CLT y CPV es idéntico en cualquier respecto con el compuesto produ-
20 cido en el Ejemplo 58.

(3,7-Dimetil-6-octenil)-piperonil-éter se prepara de mane-
ra análoga a la descrita en el Ejemplo 56, con la excepción de que
se usa el citronellol[3,7-dimetil-6-octenol], obtenible en el comer-
cio, en lugar de 4-isopropoxi-butanol. P.E.: 146-8°/0,5 mm.

413074



II - Materiales iniciales

Compuestos de la fórmula II

Los compuestos de la fórmula II, requeridos para la producción de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el procedimiento a), pueden producirse de acuerdo con los siguientes Ejemplos 66 a 85.

E J E M P L O 66: 2-Bromo-4-isopropoxi-butano

Una mezcla de 34,4 g (0,261 molécula-gramo) de 4-isopropoxi-2-butanol y 5,07 g (0,064 molécula-gramo) de piridina absoluta se añade, por gotas, a una temperatura de 0°, en el transcurso de 15 minutos, con agitación, a 28,4 g (0,105 molécula-gramo) de tribromuro fosfórico. Después de la agitación durante 2 horas, a temperatura ambiente, se destila rápidamente la mezcla de la reacción en un vacío. (P.E.: 35-60°/12 mm). Se recoge el destilado en éter, se lo lava sucesivamente con solución helada de bicarbonato sódico diluido, agua, ácido sulfúrico 2 normal helado, agua y luego con solución saturada de cloruro sódico, se lo seca sobre sulfato de sodio y se lo libera del éter sobre destilación en columna. Se destila el residuo fraccionalmente y así se obtiene 2-bromo-4-isopropoxi-butano.

P.E.: 69-70°/24 mm.

Análisis:	$C_7H_{15}BrO$	Peso molecular:	195,1
<u>Calculado</u>	C 43,1 %	H 7,7 %	Br 41,0 %
Hallado	42,9 %	7,6 %	41,4 %



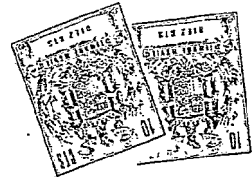
413022

413022

Ejemplio Nr.	Descripción	Fórmula empírica	Peso molecular	P.E.	C	H	Br	Análisis: % Calc. Hallado	Material inicial
67	1-Bromo-5-isopropoxipentano	$C_8H_{17}BrO$	209,1	80-82° /12 mm	45,9 46,3	8,2 8,2	38,2 37,8		5-Isopropoxi-pentanol
68	2-Bromo-4-(2-pentiloxi)-butano	$C_9H_{19}BrO$	223,2	71-75°	48,4 47,9	8,6 8,3	35,8 36,3		4-(2-Pentiloxi)-2-butanol
69	1-Bromo-5-pentiloxi-pentano	$C_{10}H_{21}BrO$	237,2	126-129° /16 mm	50,7 50,0	8,8 8,7	33,7 31,0		5-Pentiloxi-pentanol
70	1-Bromo-6-butiloxi-	$C_{10}H_{21}BrO$	237,2	130-132° /16 mm	50,7 50,6	8,9 9,0	33,7 31,4		6-Butiloxi-hexanol
71	1-Bromo-5-(2-metil-butiloxi)-pentano	$C_{10}H_{21}BrO$	237,2	112-114° /12 mm	50,7 50,7	8,9 8,8	33,7 33,9		5-(2-Metil-butiloxi)-pentanol
72	1-Bromo-5-isopentiloxi-pentano	$C_{10}H_{21}BrO$	237,2	116-119° /13 mm	50,7 50,7	8,9 9,3	33,7 34,0		5-Isopentiloxi-pentanol
73	1-Bromo-9-metoxinonano	$C_{10}H_{21}BrO$	237,2	138-142° /17 mm	50,7 50,5	8,9 9,1	33,7 33,3		9-Metoxi-nonanol
74	1-Bromo-8-etoxicetano	$C_{10}H_{21}BrO$	237,2	123-125° /13 mm	50,7 50,3	8,9 9,4	33,7 33,9		8-Etoxi-octanol

413074

Ejem- plo Nr.		Fórmula empírica	Peso molecular	P.F
67	1-Bromo-5-isopropoxipentano	$C_8H_{17}BrO$	209,1	80-82 /12 mm
68	2-Bromo-4-(2-pentiloxi)- butano	$C_9H_{19}BrO$	223,2	71-75
69	1-Bromo-5-pentiloxi- pentano	$C_{10}H_{21}BrO$	237,2	126-12 /16 mm
70	1-Bromo-6-butiloxi-	$C_{10}H_{21}BrO$	237,2	130-13 /16 mm
71	1-Bromo-5-(2-metil-butil- oxi)-pentano	$C_{10}H_{21}BrO$	237,2	112-11 /12 mm
72	1-Bromo-5-isopentiloxi- pentano	$C_{10}H_{21}BrO$	237,2	116-11 /13 mm
73	1-Bromo-9-metoxinonano	$C_{10}H_{21}BrO$	237,2	138-14 /17 mm
74	1-Bromo-8-etoxioctano	$C_{10}H_{21}BrO$	237,2	123-12 /13 mm



413074

P.E.	Análisis: %			Material inicial
	Calc.	Hallado		
	C	H	Br	
80-82° /12 mm	45,9 46,3	8,2 8,2	38,2 37,8	5-Isopropoxi- pentanol
71-75°	48,4 47,9	8,6 8,3	35,8 36,3	4-(2-Pentilo- xi)-2-butanol
126-129° /16 mm	50,7 50,0	8,8 8,7	33,7 31,0	5-Pentiloxi- pentanol
130-132° /16 mm	50,7 50,6	8,9 9,0	33,7 31,4	6-Butiloxi- hexanol
112-114° /12 mm	50,7 50,7	8,9 8,8	33,7 33,9	5-(2-Metil-bu- til-oxi)-penta- nol
116-119° /13 mm	50,7 50,7	8,9 9,3	33,7 34,0	5-Isopentiloxi- pentanol
138-142° /17 mm	50,7 50,5	8,9 9,1	33,7 33,3	9-Metoxi-nonanol
123-125° /13 mm	50,7 50,3	8,9 9,4	33,7 33,9	8-Etoxi-octanol

413974

- 65 -



E J E M P L O 75: 1-Bromo-5-(2-pentiloxi)-pentano

17,6 g (0,2 molécula-gramo) de 2-pentanol se añaden, por gotas, a una temperatura de 25°, con agitación, a una suspensión de 5,8 g (0,132 molécula-gramo) de una dispersión de hidruro sódico al 55% en 200 cc de tolueno absoluto. Se hierve la mezcla bajo reflujo durante 5 horas y se la enfría hasta temperatura ambiente. 30,6 g (0,132 molécula-gramo) de 1,5-dibromopentano se añaden a la mezcla, la que se agita a temperatura de reflujo en el transcurso de 15 horas. La mezcla de la reacción se enfría luego hasta temperatura ambiente, se la lava en agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se destila a 16 mm y la fracción, con un P.E. que fluctúa entre 105 y 125°, se cromatografía sobre 1,3 kg de gel de sílice con hexano/acetato de etilo como eluyente (98,5:1,5), con lo cual se obtiene 1-bromo-5-(2-pentiloxi)-pentano, que de acuerdo con cromatografía de gas es puro.

P.E.: 115-118°/16 mm.

Análisis:	$C_{10}H_{21}BrO$	Peso molecular:	237,2
<u>Calculado</u>	C 50,7 %	H 8,9 %	Br 33,7 %
Hallado	51,0 %	9,1 %	34,0 %

20 E J E M P L O 76: 1-Bromo-5-isopropoxi-pentano

Se añade 1,15 g (0,05 molécula-gramo) de sodio finamente cortado a 30,0 g (0,50 molécula-gramo) de isopropanol absoluto en una atmósfera de nitrógeno; se agita la mezcla a una temperatura de 60°C durante 16 horas con el fin de disolver el sodio completamente. Des-

413974

- 66 -



130-

pués de enfriar a 20°C, se añaden 11,5 g (0,05 molécula-gramo) de 1,5-dibromo-pentano y la mezcla se agita a temperatura de reflujo durante 18 horas. El bromuro de sodio precipitado se separa mediante filtración, el exceso de isopropanol se separa mediante destilación y el filtrado se destila en un vacío. La fracción principal, con un P.E. de 80-82°/12 mm, se cromatografía sobre 300 g de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (99:1), con lo cual se obtiene 1-bromo-5-isopropoxi-pentano en forma de un aceite incoloro.

P.E.: 80,5-81,5°C/12 mm.

10	Análisis:	$C_8H_{17}BrO$	Peso molecular: 209,1		
	<u>Calculado</u>	C 45,9 %	H 8,2 %	Br 38,2 %	O 7,7 %
	Hallado	46,1 %	8,2 %	38,7 %	8,0 %

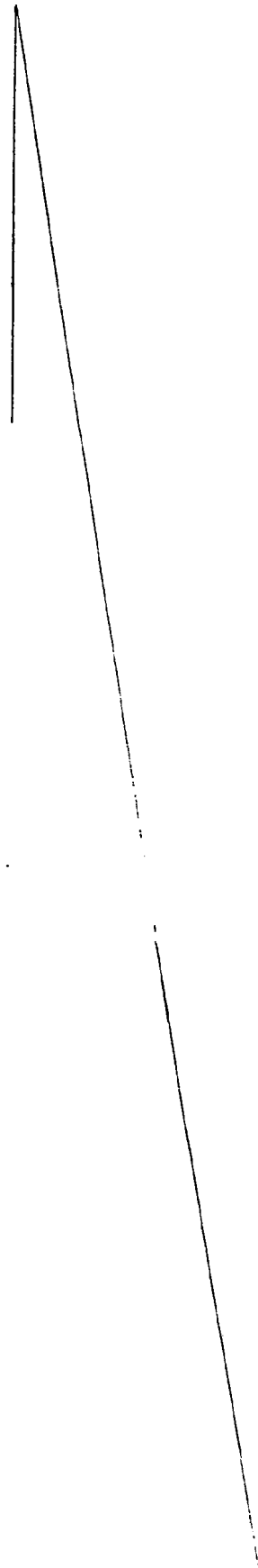
Los compuestos de la fórmula II de los siguientes Ejemplos 77 a 83 pueden producirse de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 76.

2



4 1 1 7 4

Ejemplio N ^o .	Descripción	Fórmula empírica	Peso molecular	P.M.	Análisis %		
					C	H	Br
77	1-Bromo-7-isopropoxi-heptano	C ₁₀ H ₂₁ BrO	237,2	92-94 ^o /11 mm	50,5 50,8	8,9 8,7	33,7 36,5
78	1-Bromo-6-isopropoxi-hexano	C ₉ H ₁₉ BrO	223,2	96-98 ^o /15 mm	48,4 48,7	8,6 8,4	35,8 35,9
79	1-Bromo-4-isopropoxi-butano	C ₇ H ₁₅ BrO	195,1	90-91 ^o /34 mm	43,1 43,2	7,7 7,6	41,0 41,3
80	1-Bromo-6-(2-etil-hexiloxi)-hexano	C ₁₄ H ₂₉ BrO	293,3	115-120 /0,6 mm	57,3 57,8	10,0 10,0	27,2 27,5
81	1-Bromo-5-butoxi sec.	C ₉ H ₁₉ BrO	223,2	92-93 ^o /8 mm	48,1 49,1	8,6 8,7	35,8 35,1
82	1-Bromo-6-butoxi sec.-hexano	C ₁₀ H ₂₁ BrO	237,2		50,6	8,9	33,7
83	1-Bromo-6-ciclopentiloxi-hexano	C ₁₁ H ₂₁ BrO	249,2	123-125 ^o /1,4 mm	53,0 53,3	8,5 8,5	32,1 32,7



23974

Ejemplo Nr.		Fórmula empírica	Peso molecul
77	1-Bromo-7-isopropoxi- heptano	$C_{10}H_{21}BrO$	237,
78	1-Bromo-6-isopropoxi- hexano	$C_9H_{19}BrO$	223,
79	1-Bromo-4-isopropoxi- butano	$C_7H_{15}BrO$	195,
80	1-Bromo-6-(2-etil-hexiloxi)- hexano	$C_{14}H_{29}BrO$	293,
81	1-Bromo-5-butoxi sec.	$C_9H_{19}BrO$	223,
82	1-Bromo-6-butoxi sec.- hexano	$C_{10}H_{21}BrO$	237,
83	1-Bromo-6-ciclopentiloxi- hexano	$C_{11}H_{21}BrO$	249,

416974



Peso molecular	P.M.	Análisis %		
		C	Calc. Hallado H	Br
237,2	92-94° /11 mm	50,5	8,9	33,7
		50,8	8,7	36,5
223,2	96-98° /15 mm	48,4	8,6	35,8
		48,7	8,4	35,9
195,1	90-91° /34 mm	43,1	7,7	41,0
		43,2	7,6	41,3
293,3	115-120 /0,6 mm	57,3	10,0	27,2
		57,8	10,0	27,5
223,2	92-93° /8 mm	48,1	8,6	35,8
		49,1	8,7	35,1
237,2		50,6	8,9	33,7
249,2	123-125° /1,4 mm	53,0	8,5	32,1
		53,3	8,5	32,7

413974

- 68 -



E J E M P L O 84: 1-Cloro-6-isopropoxi-hexano

1,8 g (0,08 molécula-gramo) de sodio se añade a 172 g (1,95 molécula-gramo) de isopentanol. Se agita la mezcla a una temperatura de 25°C en el transcurso de 3 horas. A continuación toda la cantidad del sodio ha reaccionado y luego se añaden, por gotas, 17,8 g (0,115 molécula-gramo) de 1,6-dicloro-hexano. Se agita la mezcla a una temperatura de 60° en el transcurso de 3 horas y luego a una temperatura de 100° durante 24 horas.

El exceso de isopentanol se separa mediante destilación a 20 mm, el residuo se recoge en éter y se lava con agua. Después de secar con sulfato de sodio, la solución de éter se concentra mediante evaporación y el residuo se cromatografía sobre 120 g de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (99:1). Se obtiene 1-cloro-6-isopentiloxi-hexano puro en forma de un aceite incoloro.

15 $n_D^{20} = 1,4387$ P.E.: 102-103,5°/12 mm

Análisis: $C_{11}H_{23}ClO$ Peso molecular: 206,8

Calculado	C 63,9 %	H 11,2 %	Cl 17,1 %
Hallado	64,1 %	11,1 %	17,2 %

E J E M P L O 85: 5-Pentiloxi-pentil-tosilato

20 A una mezcla de 10,4 g (0,06 molécula-gramo) de 5-pentiloxi-pentanol y 9,55 g (0,05 molécula-gramo) de tosilcloruro en 20 cc de cloroformo absoluto se añaden por gotas, a una temperatura de 0°, en el transcurso de 10 minutos y con agitación, 7,9 g (0,1 molécula-gramo) de piridina absoluta. Se agita la mezcla a temperatura ambien-

413974

- 69 -

130-



te durante 3 horas más, se añaden luego 70 g de hielo y 30 cc de ácido clorhídrico concentrado y se separa la fase de cloroformo en un embudo de separación. Después de lavar 5 veces con agua, se seca la solución de cloroformo sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente mediante destilación. Después de la cromatografía del residuo sobre 600 g de gel de sílice con cloroformo/metanol (9:1), se obtiene 5-pentiloxi-pentil-tosilato que, de acuerdo con cromatografía de gas, es puro.

	Análisis:	$C_{17}H_{28}O_4S$		Peso molecular:	328,5
10	<u>Calculado</u>	C 62,2 %	H 8,5 %	S 9,7 %	
	Hallado	63,4 %	9,0 %	9,1 %	

Compuestos de la fórmula IVa

Los compuestos de la fórmula IVa, usados como materiales iniciales en la producción de los compuestos de la fórmula Ia de acuerdo con el procedimiento b), pueden producirse, por ejemplo, tal como sigue: (Ejemplos 86 a 107).

E J E M P L O 86: 3-Isopentiloxi-1-butanol

0,96 g (0,02 molécula-gramo) de dispersión de hidruro de sodio al 50% se añade a 35,2 g (0,4 molécula-gramo) de isopentanol. Después de 30 minutos, se añaden por gotas, a una temperatura de 25°, en el transcurso de 30 minutos y con agitación, 9,2 g (0,08 molécula-gramo) de crotonato de etilo. La mezcla se agita a una temperatura de 20-25°, en el transcurso de 2 horas y luego se la calienta hasta



413974

70° se la enfría después de 2 horas, se la vierte sobre agua y se la extrae con éter. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se la seca con sulfato de sodio y se la evapora. Se destila el residuo a 13 mm de Hg, con lo cual se obtiene isopentil-(β-isopentiloxi)-butirato, con un P.E. de 127-129°/13 mm, en forma de un aceite incoloro.

Análisis:	$C_{14}H_{28}O_3$	Peso molecular:	244,4
<u>Calculado</u>	C 68,8 %	H	11,5 %
Hallado	68,3 %		11,2 %

10 7,3 g (0,03 molécula-gramo) de isopentil-(β-isopentiloxi)-butirato, disueltos en 20 cc de benceno, se añaden por gotas, a una temperatura de 20°C, en el transcurso de 10 minutos, a una solución de 6,1 g (0,06 molécula-gramo) de dihidruro de sodio-bis-(2-metoxi-etoxi)-aluminio en 20 cc de benceno. Se calienta la mezcla a la temperatura de reflujo, después de 1 hora se la enfría y se añaden 40 cc de hidróxido sódico acuoso al 10%. Luego se extrae la mezcla con benceno. Se lava la solución de benceno con solución saturada de cloruro sódico, se la evapora y se destila el residuo. El 3-isopentiloxi-1-butanol tiene un P.E. de 100-101°/13 mm.

20 Análisis:	$C_9H_{20}O_2$	Peso molecular:	160,3
	<u>Calculado</u>	C 67,5 %	H 12,6 %
	Hallado	67,5 %	12,9 %

El compuesto siguiente de la fórmula general IVa (Ejemplo 87) puede producirse de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 86, pero empleando 3,3-dimetil-alilalcohol en lugar de

413974 - 71 -



isopentanol:

E J E M P L O 87: 3-(3-Metil-2-buteniloxi)-1-butanol

P.E.: 145-150°/50 mm.

Análisis: $C_9H_{18}O_2$ Peso molecular: 158,2

Calculado C 68,3 % H 11,4 %

5 Hallado 67,9 % 11,4 %

E J E M P L O 88: 5-Isopropoxi-3-metilpentanol

A una solución de etóxido de sodio en etanol, producida a partir de 9,45 g de sodio y 200 cc de etanol absoluto, se añaden por gotas, en una atmósfera de nitrógeno, a una temperatura de 50°C, en el transcurso de 15 minutos y con agitación, 67,7 g (0,423 molécula-gramo) de dietil malonato, y a continuación se añaden 80,0 g (0,410 molécula-gramo) de 2-bromo-4-isopropoxi-butano durante otros 15 minutos. La mezcla se hierve al reflujo durante 24 horas, luego se la neutraliza con ácido acético glacial y se la separa a partir de la cantidad principal de etanol mediante destilación. Se trata el residuo con agua helada y se lo extrae con éter. El extracto de éter se lava con agua y solución saturada de cloruro sódico, se lo seca sobre sulfato de sodio y el éter se separa mediante evaporación en un vacío. El (2-carbetoxi-5-isopropoxi-3-metil)-n-valerato de etilo bruto, resultante, puede reaccionarse sin purificación adicional con el fin de obtener el ácido. Después de la cromatografía de 24,8 g del residuo con hexano/acetato de etilo (9:1) sobre 750 g de gel

413974

- 72 -

130-



de sílice, se obtiene el éster puro en forma de un aceite incoloro.

Análisis:	$C_{14}H_{26}O_5$	Peso molecular:	274,4
<u>Calculado</u>	C 61,3 %	H	9,6 %
Hallado	61,0 %		9,5 %

5 110 g de (2-carbetoxi-5-isopropoxi-3-metil)-n-valerato de etilo bruto se añaden por gotas, a una temperatura de 60°, en el transcurso de 15 minutos y con agitación, a 180 g de KOH al 50% (1,60 molécula-gramo) y se hierve la mezcla al reflujo durante 2 horas. Después de la adición de 100 cc de agua, se separa el etanol, producido mediante hidrólisis, por destilación a presión normal. Se extrae el residuo que se ha acidificado con 250 cc de ácido sulfúrico 6 normal a una temperatura de 10°C con agitación, con éter; el extracto de éter se lava con una pequeña cantidad de agua y cloruro sódico saturado, se lo seca sobre sulfato de sodio y se lo evapora. El ácido dicarboxílico bruto resultante, se descarboxila mediante agitación a 190°C en el transcurso de 1 hora y el producto se destila luego en un vacío. Se obtiene el ácido 5-isopropoxi-3-metil-n-valérico, con un P.E. de 89-91°/0,1 mm, en forma de un aceite incoloro.

20	Análisis:	$C_9H_{18}O_3$	Peso molecular:	174,23
	<u>Calculado</u>	C 62,0 %	H 10,4 %	O 27,5 %
	Hallado	62,0 %	10,4 %	27,6 %

25 Una solución de 19,8 g (0,114 molécula-gramo) de ácido 5-isopropoxi-3-metil-n-valérico en 120 cc de benceno absoluto se añade por gotas, en el transcurso de 1 hora, a 96 cc (0,342 molécula-gramo) de dihidruro de sodio-bis-(2-metoxi-etoxi)-aluminio al 70% en 220 cc de

413974

- 73 -

130



benceno absoluto. La mezcla se hierve al reflujo durante 2 horas, se la enfría hasta 10°C, se la acidifica con ácido sulfúrico 2 normal mientras que se agita, y se la extrae con éter. El extracto se lava con una pequeña cantidad de agua y solución saturada de cloruro sódico, se lo seca sobre sulfato de sodio y se lo evapora. El residuo se cromatografía con hexano/acetato de etilo (9:1) sobre 600 g de gel de sílice y se obtiene 5-isopropoxi-3-metil-pentanol en forma de un aceite incoloro.

	Análisis:	$C_9H_{20}O_2$		Peso molecular:	160,3
10	<u>Calculado</u>	C 67,5 %	H 12,6 %	O 20,0 %	
	Hallado	67,3 %	12,7 %	20,0 %	

Los siguientes compuestos de la fórmula IVa (Ejemplos 89-92) pueden producirse de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 88:

15 E J E M P L O 89: 5-Butoxi sec.-3-metil-pentanol

P.E.: 86-89°/0,1 mm

	Análisis:	$C_{10}H_{22}O_2$		Peso molecular:	174,3
	<u>Calculado</u>	C 68,9 %	H 12,7 %	O 18,4 %	
	Hallado	68,7 %	12,5 %	17,9 %	

20 E J E M P L O 90: 3-Metil-5-(3-pentiloxi)-pentanol

P.E.: 87-89°/0,02 mm

	Análisis:	$C_{11}H_{24}O_2$		Peso molecular:	188,3
	<u>Calculado</u>	C 70,2 %	H 12,8 %	O 17,0 %	
	Hallado	71,0 %	12,9 %	15,5 %	

413974

- 76 -



diol, se la seca sobre sulfato de sodio y se la evapora. Se destila el residuo a 16 mm, con lo cual se obtiene 5-pentiloxi-pentanol que, de acuerdo con la cromatografía de gas es puro, en forma de un aceite incoloro. P.E. 129-132°/16 mm.

5	Análisis:	$C_{10}H_{22}O_2$	Peso molecular:	174,3
	<u>Calculado</u>	C 68,9 %	H	12,7 %
	Hallado	68,9 %		12,6 %

Los siguientes compuestos de la fórmula general IVa (Ejemplos 96-99) pueden producirse de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 93:

10

E J E M P L O 96: 10-Isopropoxi-decanol

	Análisis:	$C_{13}H_{28}O_2$	Peso molecular:	216,4
	<u>Calculado</u>	C 72,2 %	H	13,0 %
	Hallado	72,0 %		13,1 %

15

E J E M P L O 97: 6-Isopropoxi-hexanol

	Análisis:	$C_9H_{20}O_2$	Peso molecular:	160,3
	<u>Calculado</u>	C 67,5 %	H	12,6 %
	Hallado	67,4 %		12,6 %

E J E M P L O 98: 4-Isopropoxi-butanol

20

P.E.: 90°/30 mm

	Análisis:	$C_7H_{16}O_2$	Peso molecular:	132,2
	<u>Calculado</u>	C 63,6 %	H	12,2 %
	Hallado	63,7 %		12,2 %

413974

- 77 -

130-

E J E M P L O 99: 3-Isopropoxi-propanolAnálisis: $C_6H_{14}O_2$

Peso molecular: 118,2

Calculado C 61,0 %

H 11,9 %

Hallado 60,9 %

11,8 %

5 Los siguientes compuestos de la fórmula general IVa (Ejemplos 100-104) pueden producirse de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 95:

E J E M P L O 100: 6-Butiloxi-hexanol

P.E.: 129-131°/16 mm

10 E J E M P L O 101: 5-(2-Metil-butiloxi)-pentanol

P.E.: 127-129°/15 mm

E J E M P L O 102: 5-Isopentiloxi-pentanol

P.E.: 51-52°/0,02 mm

E J E M P L O 103: 9-Metoxi-nonanol

15 La síntesis se efectúa en un autoclave a una temperatura de 120°. P.E.: 145-150°/15 mm

Análisis: $C_{10}H_{22}O_2$

Peso molecular: 174,3

Calculado C 68,9 %

H 12,7 %

Hallado 69,2 %

12,5 %

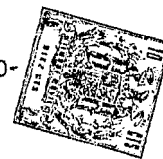
20 E J E M P L O 104: 8-Etoxi-octanol

La síntesis se efectúa en un autoclave a una temperatura de

413974

- 78 -

130-



120°. P.E.: 137-140°/16 mm.

E J E M P L O 105: 5-Aliloxi-2-hexanol

12,0 g (0,25 molécula-gramo) de dispersión de hidruro sódico al 50% en aceite mineral se libera a partir del aceite mineral con hexano y se la cubre con una capa de 150 cc de 1,2-dimetoxi-etano absoluto. Se añade, a la temperatura de 5° a 10°, en el transcurso de 90 minutos y con agitación, una solución de 35,4 g (0,3 molécula-gramo) de 2,5-hexandiol en 60 cc de 1,2-dimetoxi-etano absoluto, a la suspensión resultante. Después de agitar durante 2 horas a 50°, se enfría la mezcla hasta 10° y se añaden por gotas 24,2 g (0,2 molécula-gramo) de alil-bromuro en 40 cc de 1,2-dimetoxi-etano seco. Se calienta la mezcla lentamente hasta 60° y se la agita a esta temperatura durante 16 horas. A continuación se enfría la mezcla de la reacción hasta temperatura ambiente. Después de añadir 200 cc de éter y agua cada vez, se agita la mezcla vigorosamente durante 15 minutos y se separa la fase orgánica en un embudo de separación. El extracto de éter se lava con solución saturada de sal, se lo seca sobre sulfato de sodio y se lo evapora. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (2:1) con lo cual se obtiene 5-aliloxi-2-hexanol que, de acuerdo con cromatografía de gas es puro, en forma de un aceite incoloro.

$$n_D^{20} = 1,4423$$

P.E.: 62-63°/0,75 mm

Análisis: C₉H₁₈O₂

Peso molecular: 158,2

Calculado C 68,3 %

H 11,5 %

O 20,2 %

25 Hallado 68,4 %

11,1 %

20,3 %

413974

- 79 -



E J E M P L O 106: 6-Piperoniloxi-hexanol

A 9,43 g (0,08 molécula-gramo) de 1,6-hexandiol en 180 cc de 1,2-dimetoxi-etano absoluto se añaden por porciones, a temperatura ambiente, en el transcurso de 10 minutos y con agitación, 3,12 g
 5 (0,104 molécula-gramo) de dispersión de hidruro sódico al 80% en aceite. La suspensión resultante se agita a una temperatura de 60° en el transcurso de 2 horas, luego se la enfría hasta 0° y se añade, en el transcurso de 25 minutos, una solución de 17,2 g (0,08 molécula-gramo) de bromuro piperonílico en 80 cc de 1,2-dimetoxi-etano ab-
 10 soluto. Se agita esta mezcla a temperatura ambiente durante 65 horas. La mezcla de la reacción se calienta hasta 60° con 8,2 g de piridina, en el transcurso de 30 minutos y luego se la enfría. A continuación se añaden 50 cc de agua y se extrae la mezcla con éter. Los extractos orgánicos se lavan con agua, 2 veces con ácido sulfúrico ó
 15 normal, 2 veces con agua y con solución saturada de cloruro sódico, se los secan sobre sulfato de sodio y se los evaporan. El residuo se destila y se obtiene una fracción con un P.E. de 155-166°/0,1 mm. Después de la cromatografía sobre 500 g de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (4:1) se obtienen 1,6-dipiperoniloxi-hexano así co-
 20 mo 6-piperoniloxi-hexanol que, de acuerdo con cromatografía de gases puro, el último compuesto siendo en forma de un aceite incoloro.

$$n_D^{20} = 1,5192$$

Análisis: $C_{14}H_{20}O_4$

Peso molecular: 252,3

Calculado C 66,6 %

H 8,0 %

O 25,4 %

25 Hallado 66,7 %

8,1 %

25,8 %

413974

- 80 -



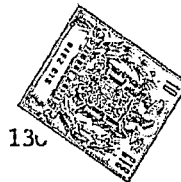
E J E M P L O 107: 7-Metoxi-3,7-dimetiloctanol

A 1,50 g (0,0076 molécula-gramo) de citronelil acetato en 20 cc de metanol absoluto se añade por gotas, a una temperatura de 0 a 5°C, en el transcurso de 15 minutos y con agitación, una solución de 3,56 g (0,0121 molécula-gramo) de diacetato de mercurio II en 50 cc de metanol absoluto; se agita la mezcla a 0-5°C durante 30 minutos más. Se añaden primero 2,97 g (0,53 molécula-gramo) de hidróxido de potasio en 20 cc de metanol y luego se añaden por porciones 0,232 g (0,5561 molécula-gramo) de borohidruro de sodio. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se decanta la solución del mercurio y se añaden 120 cc de agua; a continuación se reduce la mezcla hasta 100 cc en un vacío. Se extrae el producto con éter, el extracto se lava con solución saturada de cloruro sódico, se lo seca con sulfato de sodio y se lo evapora. Se cromatografía el residuo sobre 70 g de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (95:5 a 9:1) y se obtiene 7-metoxi-4,7-dimetiloctanol en forma de un aceite incoloro.

$$n_D^{20} = 1,4452$$

Análisis:	$C_{11}H_{24}O_2$	Peso molecular:	188,3
20 <u>Calculado</u>	C 70,2 %	H 12,8 %	O 17,0 %
Hallado	70,0 %	12,8 %	17,4 %

413974-81 --



130

Compuestos de la fórmula VIII

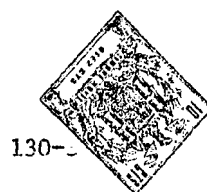
Los compuestos de la fórmula VIII, usados como material inicial en la producción de los compuestos de la fórmula Id de acuerdo con el procedimiento e), pueden producirse, por ejemplo, tal como sigue: (Ejemplos 108-109).

E J E M P L O 108: 5-(5-Bromopentiloxi)-1,3-benzodioxol

A una suspensión de 0,350 g (0,0080 molécula-gramo) de dispersión de hidruro sódico al 55% (el aceite se separa lavándolo 3 veces con tetrahidrofurano absoluto) en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto se añaden por gotas 2,0 g (0,0145 molécula-gramo) de 3,4-metilendioxifenol en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto. La mezcla se agita a 20°C durante 30 minutos y luego a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta 0°-5°C se añaden sucesivamente 5,1 g (0,0222 molécula-gramo) de 1,5-dibromopentano en 20 cc de tetrahidrofurano absoluto y 5 cc de hexametiltriamida fosfórica y se hierve la mezcla al reflujo a 90°C en el transcurso de 16 horas en un baño de aceite.

El producto de la reacción se enfría, se vierte sobre hielo y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con solución fría de hidróxido sódico 1 normal, agua, ácido sulfúrico 2 normal, agua y cloruro sódico saturado, se la seca sobre sulfato de sodio y se la evapora. Se cromatografía el residuo sobre 300 g de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (96:4) y se obtiene 5-(5-bromopentiloxi)-1,3-benzodioxol puro. Una porción de ensayo, recristalizada de hexano/éter tiene un P.F. 40-41°.

413974 - 82 -



Análisis:	$C_{12}H_{15}BrO_3$	Peso molecular:	287,2
<u>Calculado</u>	C 50,2 %	H 5,3 %	Br 27,8 %
Hallado	50,3 %	5,3 %	27,9 %

E J E M P L O 109: 4-(5-Bromopentiloxi)-bifenilo

5 5,10 g (0,03 molécula-gramo) de 4-hidroxi-bifenilo se agitan a 20°C, en el transcurso de 20 minutos en 50 cc de 1,2-dimetoxietano con 1,68 g (0,03 molécula-gramo) de hidróxido de potasio. A continuación se añaden 6,90 g (0,03 molécula-gramo) de 1,5-dibromopentano y la mezcla se hierve al reflujo durante 16 horas. Al producto de la reacción se añade agua y la extracción con éter se efectúa. Se lava el extracto con ácido sulfúrico 2 normal y solución saturada de hidróxido sódico, se lo seca con sulfato de sodio y se lo evapora. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre 400 g de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (99,5:0,5 a 70:30). Se obtiene 4-(5-bromopentiloxi)-bifenilo que puede recrystalizarse de hexano/éter. P.F.: 50-51°C.

10

15

Análisis:	$C_{17}H_{19}BrO$	Peso molecular:	319,2
<u>Calculado</u>	C 64,0 %	H 6,0 %	Br 25,0 %
Hallado	63,8 %	6,1 %	24,6 %

20 El mismo procedimiento puede efectuarse también con 0,075 molécula-gramo de carbonato de potasio en acetona (en lugar de 0,03 molécula-gramo de KOH en dimetoxi-etano).

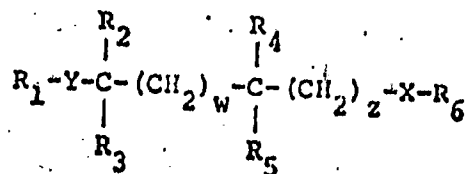
413974



Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el

5. invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con los nº 6035/72 de 24 de abril de 1972 y 2610/73 de 22 de febrero de 1973; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo
10. que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ETERES Y TIOETERES ALQUILICOS; caracterizándose por lo siguiente:

15. 1.-Procedimiento para la producción de éteres y tioéteres alquílicos, de fórmula



20. en donde R_1 significa alquilo de 1 a 11 átomos de carbono, alquenoilo de 3 a 11 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 11 átomos de carbono, cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo, o cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo, sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cada una de R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , que son iguales o diferentes, significa hidrógeno o alquilo de a 6 átomos de carbono, cada una de w y z , que son iguales o diferentes, significa cero o un número entero de 1 a 8, la

25 *[Handwritten mark]*

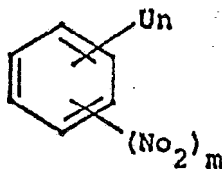
413974

- 85 -

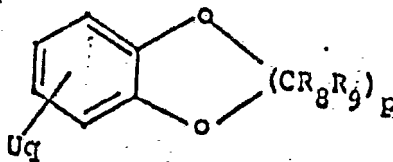


suma de w y z siendo un número entero de 1 a 8, Y significa oxígeno o azufre, X significa oxígeno, azufre, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{OCHR}_7$ o $-\text{SCHR}_7$, en donde R_7 significa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R_6 significa un radical aromático Ar_1

5.

 Ar_1

o un radical aromático Ar_2



- en donde U significa alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alqueno de 2 a 12 átomos de carbono, fenilo, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, alquenoiloxi de 2 a 12 átomos de carbono, formilo, alquilarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxycarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, carbamilo mono o disustituído por alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoximetileno de 2 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, ciano, cloro o bromo, n significa cero o un número entero de 1, 2 ó 3, m significa cero o un número entero de 1 ó 2, la suma de n y m siendo un número entero de 1 a 5, q significa cero o un número entero de 1 ó 2, cada una de R_8 y R_9 , que son iguales o diferentes, significa hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y p significa un número entero de 1 ó 2, con la condición de que cuando R_2 significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono entonces

i) X significa $-\text{OCHR}_7-$ o $-\text{SCHR}_7-$ o

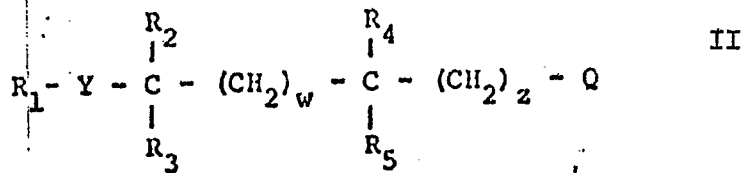
ii) X significa $-\text{OCH}_2-$ o $-\text{SCH}_2-$ y R_6 significa Ar o

413974

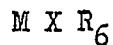
- 86 -



iii) Z significa un número entero de 1 a 4 y la suma de w y z significa un número entero de 1 a 4, caracterizado por el hecho de que se condensa un compuesto de fórmula II



5. en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Y, w$ y z son tales como definidas más arriba, y Q significa cloro, bromo o tosilo, con un compuesto de fórmula III



10. en donde R_6 y X son tales como definidas más arriba, M significa hidrógeno, sodio o potasio, en presencia de un aceptor de ácido cuando en la fórmula III el símbolo M significa hidrógeno, a menos de que, en la fórmula II el símbolo Q significa tosilo.

15. 2.-Procedimiento para la producción de éteres y tioeteres alquílicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 86 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

SANDOZ, A.G. - 1 SET. 1975

L. GÓMEZ ACEBO Y GÓMEZ
 P. E. Elmsdorff L. Góme Feroñádez