

416909 80



Int. Cl.²: C07C

F.C.-28-11-75

Nº 416.909.

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BDH PHARMACEUTICALS LIMITED

RESIDENCIA: 16 WHEATFIELD ROAD, EDINBURGH 11,
ESCOCIA.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION
DE ESTERES DE CICLOHEXANONA.

Prioridad: Patente inglesa n.º 33070/72 del 14.7.73

416909

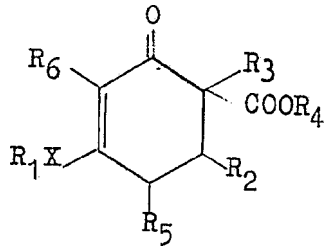


1

RESUMEN DE LA INVENCION

Esteres de ciclohexenona de fórmula general I:

5



I

o sales de adición de ácido de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

10

donde

X es un átomo de oxígeno o azufre,

R₁ es (1) un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada,

(2) un grupo cicloalquilo,

(3) un grupo alqueniilo,

15

(4) un grupo alquinilo,

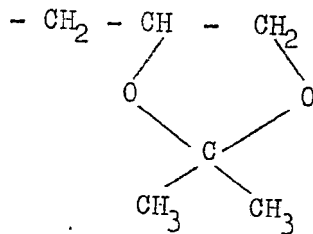
(5) un grupo aralquilo,

(6) un grupo arilo,

(7) un grupo piridilo,

(8) un grupo de fórmula

20



25

(9) un grupo de fórmula $-(CH_2)_m Y$, donde Y es un grupo perhalogenoalquilo, hidróxi, hidroxialcoxi, hidroxialcoxialcoxi, alcoxi, alcoxialcoxi,

30

aciloxi o alcocicarbonilo, o bien Y es un grupo $-S-(CH_2)_n OZ$, donde Z es un grupo acilo y m y n,

416909

- 3 -



1

que pueden ser iguales o diferentes, representan números enteros de 1 a 3;

R₂ es (1) un átomo de hidrógeno,

5

(2) un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi o alcoxycarbonilo,

(3) un grupo alcoxycarbonilo,

(4) un grupo cicloalquilo,

(5) un grupo cicloalqueno,

10

(6) un grupo arilo, aralquilo o aralqueno en el que la porción arilo puede estar sustituida opcionalmente con uno o más grupos alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, metilendioxi, alcoxycarbonilo, perhalogenoalquilo, nitro, halógeno, nitrilo, arilo, dialquilaminocarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino o aralcoxi,

15

(7) un anillo heterocíclico saturado o insaturado, conteniendo uno o más heteroátomos y que opcionalmente puede estar sustituido con un grupo alquilo,

20

(8) un grupo de fórmula

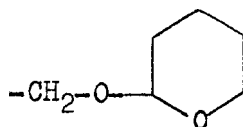
25



o

(9) un grupo de fórmula

30



1416909



1

R₃ es (1) un átomo de hidrógeno,

5

(2) un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que puede estar sustituido con grupos alcoxi-carbonilo, carboxilo, amino, alquilamino, dialquilamino o heterocíclicos,

10

(3) un grupo alquenilo que pueda estar sustituido con un grupo alquilcarbonilo o alcóxicarbonilo,

(4) un grupo alquinilo o

(5) un grupo aralquilo,

R₄ es (1) un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada,

(2) un grupo alcoxialquilo,

(3) un grupo alquenilo o

(4) un grupo aralquilo;

15

R₅ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, arilo o alcóxicarbonilo y

R₆ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo; con la condición de que, cuando R₁ y R₄ son grupos etilo y R₃, R₅ y R₆ son átomos de hidrógeno, entonces R₂ no puede ser un grupo metilo.

20

Estos compuestos poseen actividad biológica, especialmente como anestésicos.

COMPENDIO DE LA INVENCION

25

Esta invención se refiere a nuevos compuestos químicos orgánicos que poseen actividad biológica, especialmente sobre el sistema nervioso central. Más especialmente, muchos de los compuestos presentan una actividad anestésica general.

Por consiguiente, la invención proporciona ésteres de ciclohexenona de fórmula general I:

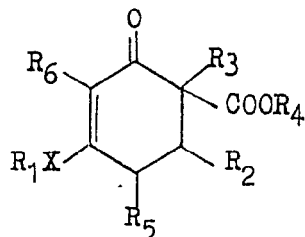
30

— — — — —

416909



1



I

5

o sales de adición de ácido de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

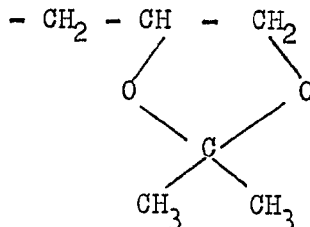
donde

X es un átomo de oxígeno o azufre;

10

- R₁ es (1) un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada,
 (2) un grupo cicloalquilo,
 (3) un grupo alquenilo,
 (4) un grupo alquinilo,
 (5) un grupo aralquilo,
 (6) un grupo arilo,
 (7) un grupo piridilo,
 (8) un grupo de fórmula

15



20

o

- (9) un grupo de fórmula $-(CH_2)_m Y$, donde Y es un grupo perhalogenoalquilo, hidroxilo, hidroxialcoxi, hidroxialcoxialcoxi, alcoxi, alcoxialcoxi, aciloxi o alcoxycarbonilo o bien Y es un grupo $-S-(CH_2)_n OZ$, donde Z es un grupo acilo y m y n, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un número entero de 1 a 3;

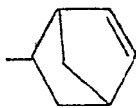
25

30

416909

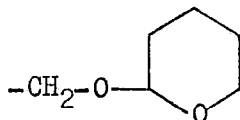


- 1 R₂ es (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi o alcoxicarbonilo,
- 5 (3) un grupo alcoxicarbonilo,
- (4) un grupo cicloalquilo,
- (5) un grupo cicloalqueno,
- (6) un grupo arilo, aralquilo o aralqueno donde la porción arilo puede estar sustituida opcional-
- 10 mente por uno o más grupos alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, metilendioxi, alcoxicarbonilo, perhalogenoalquilo, nitro, halógeno, nitrilo, arilo, dialquilaminocarbonilo, amino, alquil-amino, dialquilamino o aralcoxi,
- 15 (7) un anillo heterocíclico saturado o insaturado conteniendo uno o más heteroátomos, que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo al-
- quilo,
- (8) un grupo de fórmula:
- 20



o

- 25 (9) un grupo de fórmula:



- 30 R₃ es (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que puede estar sustituido con grupos alcoxi-



416909

1

carbonilo, carboxilo, amino, alquilamino, di-
alquilamino o heterocíclicos,

(3) un grupo alquenilo que puede estar sustituido
con un grupo alquilcarbonilo o alcoxicarbonilo,

5

(4) un grupo alquinilo o

(5) un grupo aralquilo;

R_4 es (1) un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada,

(2) un grupo alcoxialquilo,

(3) un grupo alquenilo o

10

(4) un grupo aralquilo;

R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, arilo o
alcoxicarbonilo y

R_6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo;

con la condición de que, cuando R_1 y R_4 son grupos etilo y R_3

15

R_5 y R_6 son átomos de hidrógeno, entonces R_2 no puede ser un
grupo metilo.

Los significados preferidos para los grupos dados en
lo que antecede son los siguientes:

20

R_1 es un grupo alquilo C_1 a C_9 de cadena lineal o ra-
mificada, más preferiblemente alquilo C_1 a C_6 ;

R_2 es un grupo alquilo C_1 a C_6 , de cadena lineal o ra-
mificada o un grupo arilo sustituido, especialmente un grupo
tolilo;

25

R_3 es un grupo alquilo C_1 a C_9 de cadena lineal o ra-
mificada (más preferiblemente conteniendo de 1 a 6 átomos de
carbono); si el grupo alquilo está sustituido con un grupo
heterocíclico, éste es preferiblemente un grupo morfolino o
piperidino, pero en el caso más preferido R_3 es un átomo de
hidrógeno;

30

416909



1

R_4 es un grupo alquilo C_1 a C_6 ;

R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 a C_6 ;

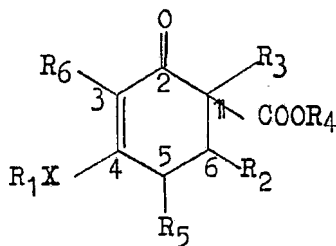
5

R_6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 a C_6 .

Cuando los compuestos contienen átomos de nitrógeno básico, naturalmente pueden encontrarse en forma de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10

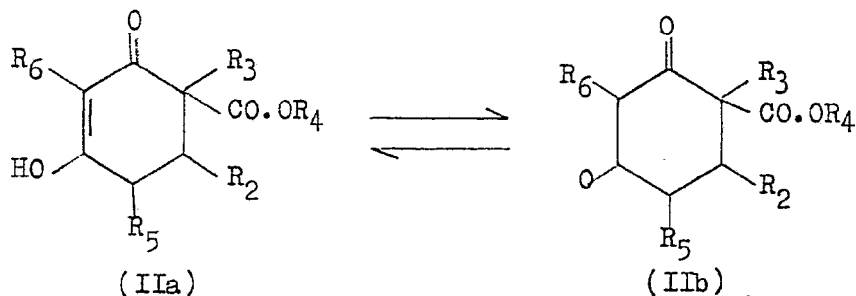
La numeración del sistema de ciclohexenona aquí utilizado es la siguiente:



15

También hemos encontrado que estos compuestos en los que X es oxígeno pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula II por reacción con un alcohol de fórmula R_1OH ; los otros grupos de la fórmula II tienen los significados dados anteriormente. Los compuestos de fórmula II son denominados aquí, por razones de brevedad, "las dionas".

20



25

Se observará que las dionas de fórmula II pueden existir en varias formas tautoméricas y la reacción del alcohol R_1OH con los compuestos II para dar los compuestos de esta

30

416909

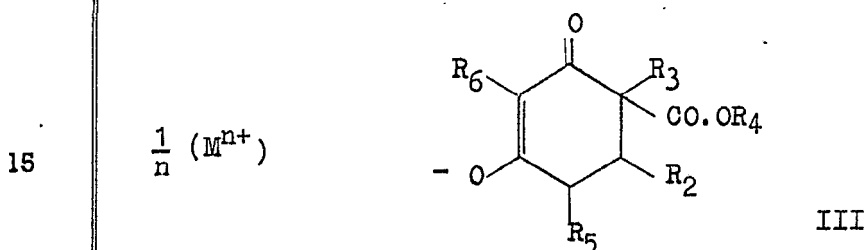
- 9 -



1 invención puede ser considerada como la sustitución del grupo
 2 4-OH enólico presente en la forma enólica IIa por el grupo
 3 OR₁.

4 Por consiguiente, los compuestos de fórmula I en los
 5 que X es un átomo de oxígeno pueden ser preparados por reac-
 6 ción de las dionas de fórmula II con un alcohol de fórmula
 7 R₁OH, en presencia de un ácido, preferiblemente del ácido
 8 p-toluensulfónico.

9 Alternativamente, los compuestos de fórmula I donde X
 10 es un átomo de oxígeno pueden ser preparados por reacción de
 11 una sal enolato metálico de fórmula III:



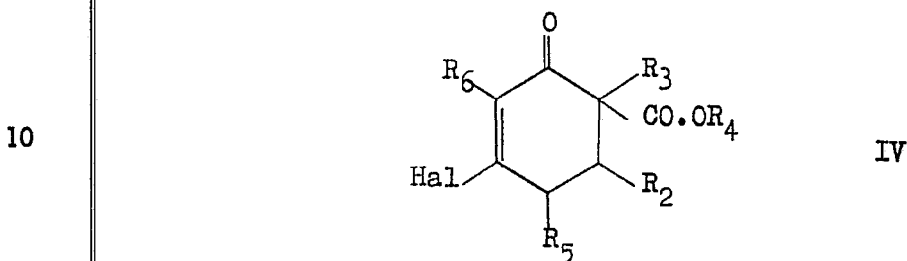
17 donde R₂ a R₆ son los definidos anteriormente, M es un ión me-
 18 tállico, preferiblemente un ión metálico alcalino, de valencia
 19 n, con un haluro de fórmula R₁Hal, donde Hal es un átomo de
 20 halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo y R₁ es el de-
 21 finido anteriormente. Los enolatos metálicos III son, natural-
 22 mente, simplemente las sales del enol IIa.

23 Se observará que existen otros tautómeros teóricamen-
 24 te posibles de las dionas II, aparte de los IIa y IIb. Sin
 25 embargo, el grupo carbonilo del éster de la posición 1 ejerce
 26 una intensa influencia directriz sobre la enolización de los
 27 grupos carbonilo en las posiciones 2 y 4 y resulta favorecida
 28 la formación de la forma enólica IIa. Así, en las reacciones
 29 antes descritas solamente se forman pequeñas cantidades de los
 30



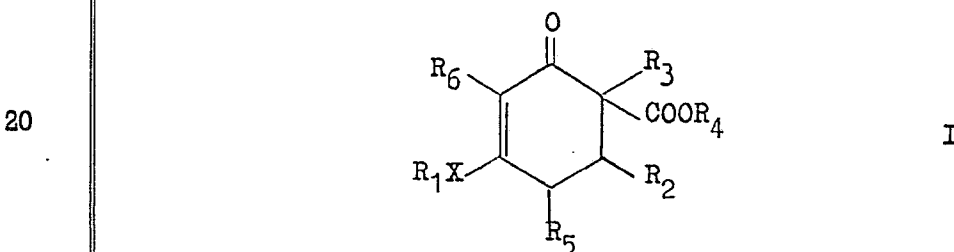
1 isómeros indeseables con un grupo $2-OR_1$ en lugar de un grupo
4- OR_1 .

Los compuestos I, donde X es un átomo de azufre, pue-
den ser preparados convirtiendo primero las dionas de fórmu-
5 la II en los correspondientes compuestos halogenados de fór-
mula IV (donde Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente
un átomo de cloro, bromo o yodo)

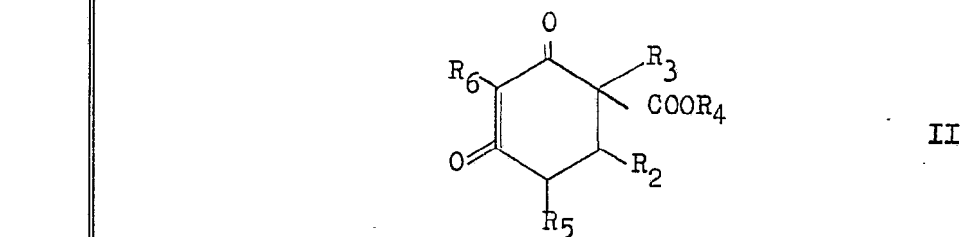


y después haciendo reaccionar estos compuestos con sales de-
rivadas de tioles de fórmula R_1SH .

15 Por lo tanto, la invención también proporciona un pro-
cedimiento para la producción de ésteres de ciclohexenona de
fórmula general I:



donde R_1 a R_6 y X son los definidos anteriormente, que com-
prende la reacción de una diona de fórmula general II:



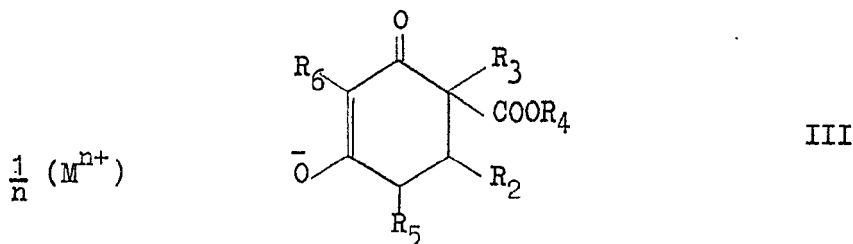
30 o un tautómero de la misma, con un alcohol de fórmula R_1OH

416909



1 en presencia de un ácido, para dar un éster de ciclohexenona
de fórmula I donde X es un átomo de oxígeno; o (b) hacer reac-
5 cionar una sal enolato metálico de fórmula III (donde M es
un ión metálico de valencia n):

5

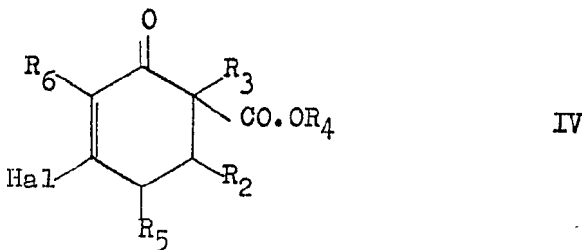


10

con un haluro de fórmula R_1Hal , donde Hal es un átomo de ha-
lógeno, para dar un éster de ciclohexenona de fórmula I donde
X es un átomo de oxígeno;

(c) hacer reaccionar un haluro de fórmula IV:

15



20

donde Hal es un átomo de halógeno, con una sal de un tiol de
fórmula R_1SH para dar un éster de ciclohexenona de fórmula I
donde X es un átomo de azufre; si se desea, en todos los ca-
sos con posterior conversión de uno o más de los grupos R_1 a
25 R_6 en otros grupos comprendidos dentro del significado dado.

La conversión de las dionas II en los enolatos metá-
licos puede realizarse por tratamiento con una base adecuada
en condiciones anhidras; preferiblemente con un hidruro metá-
lico, v.g. NaH. La siguiente ecuación ilustra esta reacción:

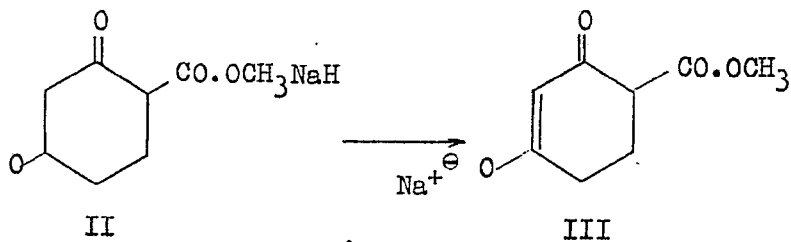
30

416909

30 09



1



5

Bastante frecuentemente, cuando se están preparando las dionas II, inicialmente se obtienen en forma del enolato metálico III que después puede ser convertido en la diona II original. Sin embargo, si se desea, el enolato metálico III puede reaccionar directamente con el haluro R_1Hal para dar el compuesto I. Este método evita la necesidad de preparar la diona II propiamente dicha. Sin embargo, en términos generales, se prefiere aislar la diona II y después hacer reaccionar ésta con el alcohol R_1OH en presencia del ácido.

10

15

Los compuestos halogenados IV pueden ser preparados a partir de las dionas II con un agente halogenante anhidro adecuado, v.g. cloruro de tionilo, PCl_3 , PCl_5 , PBr_5 o $POCl_3$. Preferimos preparar los compuestos clorados empleando oxiclорuro de fósforo en un disolvente polar inerte, v.g. dimetilformamida.

20

25

Los compuestos halogenados IV pueden reaccionar con las sales de los tioles R_1SH en disolventes polares inertes similares, v.g. dimetilsulfóxido o dimetilformamida. Los tioles R_1SH se convierten en sales por tratamiento con una base, preferiblemente con un hidruro metálico, v.g. hidruro sódico.

30

Las dionas de fórmula II pueden ser preparadas por adiciones del tipo de Michael de compuestos metilénicos activos (preferiblemente ésteres malónicos o acetoacéticos) sobre ésteres o cetonas α,β -insaturados, seguido de ciclación.

La Figura 1 indica la forma en la que un diester maló-



1 nico se condensa con una cetona α,β -insaturada para dar las
 dionas de fórmula II. La Figura 2 ilustra la forma en la que
 un β -cetoéster se condensa con un éster α,β -insaturado para
 dar los compuestos de fórmula II. En estas dos figuras, los
 5 grupos R tienen los significados antes dados para los com-
 puestos de la invención. Los grupos R_8 , que son eliminados
 durante la reacción, son preferiblemente grupos alquilo y
 cuando se utilizan diésteres malónicos, R_8 es frecuentemente
 idéntico a R_9 . Preferiblemente R_9 es un grupo alquilo y ha-
 bitualmente es igual a R_4 .

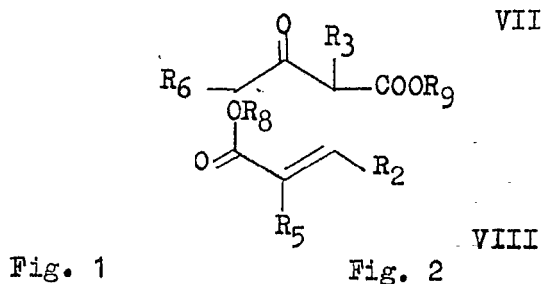
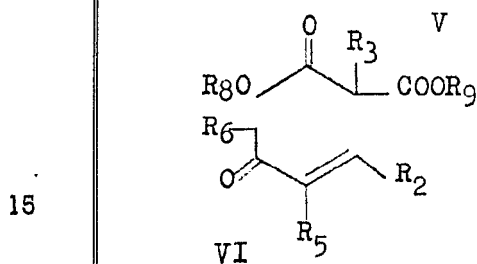


Fig. 1

Fig. 2

Así, de acuerdo con la invención, las dionas de fórmula II pueden haber sido preparadas por condensación, en presencia de una base (preferiblemente un alcóxido de metal alcalino) de un diéster malónico de fórmula V dado en la Figura 1 con una cetona α,β -insaturada de fórmula VI dada en la Figura 1, donde los grupos R_2 - R_6 son los definidos anteriormente, R_8 es un grupo alquilo y R_9 es igual a R_4 o es un grupo alquilo. Se prefiere especialmente el uso de malonato de dietilo como compuesto V. Este procedimiento es denominado aquí vía del malonato.

La invención también proporciona otro procedimiento para la producción de las dionas de fórmula II donde un β -cetoéster de fórmula VII, dada en la Figura 2, se condensa en presencia de una base (preferiblemente un alcóxido de me-

416909

- 14 -



1 tal alcalino) con un éster α,β -insaturado de fórmula VIII,
dado en la Figura 2, donde los grupos R_2-R_6 son los definidos
anteriormente, R_8 es un grupo alquilo y R_9 es igual a R_4 o es
un grupo alquilo. Se prefiere especialmente el uso del aceto-
5 acetato de etilo como compuesto VII. Este procedimiento se de-
nomina aquí vía del acetoacetato.

Una vez que se ha preparado un compuesto de fórmula I,
si se desea, un grupo R_4 puede sustituirse por otro mediante
transesterificación.

10 Además, un compuesto de fórmula I donde R_3 es un átomo
de hidrógeno puede ser convertido en otros compuestos de
fórmula I donde R_3 es algún otro grupo. Esto es debido a que
el átomo de carbono en la posición 1 es activado tanto por el
carbonilo del éster como por el grupo carbonilo de la posi-
15 ción 2 y, por lo tanto, puede ser alquilado como el malonato
de dialquilo o el acetoacetato de alquilo. Así, cuando R_3 no
es un átomo de hidrógeno, existen dos vías de síntesis gene-
rales. En la primera, el grupo R_3 es sustituido transformán-
dolo en el éster malónico o acetoacético mediante una reac-
20 ción del tipo de alquilación antes de que éste se condense
con la cetona o el éster α,β -insaturados.

Estas reacciones del tipo de alquilación son muy co-
nocidas en la técnica y habitualmente implican el tratamiento
del éster malónico o acetoacético con una base (v.g. hidruro
25 sódico o terc-butóxido potásico), seguido de reacción con un
haluro de alquilo u otro haluro de fórmula $R_3\text{Hal}$. En el se-
gundo método, que es el preferido en general, se prepara el
compuesto I donde $R_3 = \text{H}$ y solamente entonces el grupo R_3
sustituye al átomo de hidrógeno mediante una reacción simi-
30



1 lar del tipo de alquilación catalizada por bases.

Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en solución en un disolvente anhidro muy polar, v.g. dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a temperaturas entre la ambiente y unos
5 60°C. La base empleada es preferiblemente hidruro sódico. Después de que la base ha reaccionado con el compuesto de ciclohexenona, se agrega el compuesto R_3Hal (preferiblemente R_3Br o R_3I) y éste reacciona para dar el éster de ciclohexenona de fórmula I con el nuevo grupo R_3 .

10 Los compuestos de la invención tienen tendencia a ejercer un efecto depresivo sobre el sistema nervioso central y muchos poseen actividad anestésica mientras que algunos pueden tener actividad analgésica. Se ha encontrado que muchos compuestos son de especial valor como anestésicos de inducción. Estos son anestésicos de acción rápida, administrados por inyección, destinados a producir una anestesia rápida y permitir la administración conveniente de otros anestésicos generales.
15

Los compuestos pueden ser formulados, por ejemplo, en forma de tabletas, píldoras, grageas, supositorios, ungüentos o lociones, con vehículos y/o coadyuvantes farmacéuticamente aceptables. Cuando se han de utilizar como anestésicos de inducción, preferiblemente son formulados en una forma líquida adecuada para la inyección intravenosa o intramuscular,
20 v.g. como soluciones o suspensiones acuosas. Cuando se emplean como anestésicos de inducción, es adecuada una dosis de 0,5 a 200 mg/kg, preferiblemente de 0,5 a 50 mg/kg y todavía mejor de 1 a 10 mg/kg. Por consiguiente, la invención proporciona estas formulaciones farmacéuticas, en especial
25
30

416909

- 16 -

30



1 en una forma adecuada para inyección, si se desea en envases
de dosis unitarias, que contienen la totalidad o una parte
de la dosis deseada.

5 Algunos de los compuestos de la invención no son fácil-
mente solubles en agua y, cuando se utilizan para producir
soluciones acuosas inyectables, son formulados preferiblemen-
te mediante el uso de agentes tensoactivos que solubilizan a
los compuestos de la invención. Un agente tensoactivo farma-
céuticamente aceptable que puede ser utilizado para este fin
10 es el Cremophor EL, que es un aceite de castor polioxietilado.

Los compuestos de la invención se vuelven más solubles
en agua si contienen un grupo polar o salino en uno de los
sustituyentes. Así, hemos encontrado, por ejemplo, que cuando
R₂ es un grupo p-dimetilaminofenilo, éste formará sales que
15 son solubles en agua.

Los ensayos realizados por administración intravenosa
de los compuestos a ratones han demostrado que muchos de ellos
poseen interesantes propiedades anestésicas generales, deter-
minadas por la pérdida del reflejo de incorporación. De estos
20 ensayos se deduce que, en los ratones, los efectos ventajosos
de alteración de los sustituyentes R₃, R₅ y R₆ no son muy mar-
cados. De aquí que generalmente se prefiere que estos grupos
sean átomos de hidrógeno. Los sustituyentes R₁ y R₄ parecen
más importantes pero, en términos generales, se prefiere que
25 sean grupos alquilo inferior (C₁-C₆). Parece que el valor de
R₂ es el que ejerce el efecto más importante sobre la activi-
dad anestésica de los compuestos y hemos encontrado que los
compuestos donde R₂ es un grupo toliilo son especialmente po-
tentes. De aquí que en una clase preferida de compuestos,
30 los grupos R₃, R₅ y R₆ son átomos de hidrógeno, R₁ es un gru-



416909

1 po alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemen-
 te etilo o metilo) y R₄ es un grupo alquilo inferior de 1 a 6
 5 átomos de carbono (preferiblemente metilo o etilo). R₂ es pre-
 feriblemente un grupo aromático sustituido, en especial un
 grupo fenilo sustituido. Todavía mejor, R₂ es un grupo toli-
 lo, en el que el grupo metilo se encuentra preferiblemente en la
 posición para. Así, se ha encontrado que el compuesto del
 Ejemplo 1 posee una actividad anestésica superior a la de la
 tiopentona.

10 La invención es ilustrada además mediante los si-
 guientes ejemplos que detallan muchos de los nuevos compues-
 tos y describen la preparación de diversos compuestos nuevos:

EJEMPLO 1 (vía del acetoacetato)

4-Etoxi-2-oxo-6-p-tolil-3-ciclohexencarboxilato de etilo

15 A una solución enfriada de etóxido sódico (obtenida
 a partir de 2,3 g de sodio y 30 ml de etanol absoluto) se aña-
 den 13 g de acetoacetato de etilo mientras se sacude la mez-
 cla. Cuando la mezcla es homogénea, se trata con 19 g de p-
 metilcinamato de etilo y después se calienta a reflujo duran-
 20 te 18 horas. Después de enfriar, el precipitado cristalino
 se recoge por filtración y se lava con acetona. Por disolu-
 ción en agua fría seguida de acidulación con ácido clorhídri-
 co 2 N se obtiene 2,4-dioxo-6-p-tolilciclohexancarboxilato de
 etilo cristalino (una diona de fórmula II).

25 Por tratamiento de 5 g de este último compuesto en
 50 ml de etanol seco con 0,5 g de ácido p-toluensulfónico a
 20°C durante 3 horas, seguido de vertido de la mezcla en 10
 volúmenes de agua que contiene 2 g de Na₂CO₃ y extracción con
 30 éter se obtienen, después de evaporar el éter, 4,5 g de pro-
 ducto crudo. Por cristalización de éter/éter de petróleo se

416909

- 18 -

30 OCT 1953



1 obtiene 4-etoxi-2-oxo-6-p-tolil-3-ciclohexencarboxilato de etilo, p.f. 75-77°C.

EJEMPLO 2

2-Oxo-4-n-propoxi-6-p-tolil-3-ciclohexencarboxilato de etilo

5 Se tratan 5 g de 2,4-dioxo-6-p-tolilciclohexancarboxilato de etilo, preparado como en el Ejemplo 1, disueltos en 75 ml de n-propanol, con 0,5 g de ácido p-toluensulfónico y la mezcla se enfría a 0°C y se mantiene a esa temperatura durante 24 horas. Vertiendo la mezcla en un exceso de solución acuosa de Na₂CO₃, seguido de extracción con éter, se obtienen 10 4,9 g del producto crudo que, cuando se cristaliza de éter/hexano, da 2-oxo-4-n-propoxi-6-p-tolil-3-ciclohexencarboxilato de etilo, p.f. 106-107°C.

EJEMPLO 3

15 4-(β-Etoxietoxi)-2-oxo-6-p-tolil-3-ciclohexencarboxilato de etilo

Una mezcla de 5 g de 2,4-dioxo-6-p-tolilciclohexancarboxilato de etilo, preparado como en el Ejemplo 1, y 0,5 g de ácido p-toluensulfónico disueltos en 50 ml de 2-etoxietanol se deja en reposo a 25°C durante 16 horas. Vertiendo la 20 mezcla sobre un exceso de solución acuosa de Na₂CO₃, seguido de extracción con éter, se obtiene una solución de color madera que contiene el producto. Después de decolorar la solución con carbón activo, y evaporar los disolventes y cristalizar el residuo de éter/ciclohexano, se obtiene 4-etoxietoxi-25 2-oxo-6-p-tolil-3-ciclohexencarboxilato de etilo, p.f. 59-60°C.

EJEMPLO 4

4-Isopropoxi-2-oxo-6-p-tolil-3-ciclohexencarboxilato de etilo

30 Este compuesto se prepara a partir de 2,4-dioxo-6-p-

1416909



1 tolil-ciclohexancarboxilato e isopropanol por el método del
Ejemplo 2. Por cristalización de éter/hexano se obtiene 4-iso-
propoxi-2-oxo-6-p-tolil-3-ciclohexancarboxilato de etilo,
p.f. 108-109°C.

5 EJEMPLO 5 (vía del acetoacetato)
4-Etoxi-2-oxo-6-p-tolil-3-ciclohexancarboxilato de metilo

A una solución enfriada de metóxido sódico (obtenida
a partir de 2,3 g de sodio y 40 ml de metanol absoluto) se
añaden 11,8 g de acetoacetato de metilo, sacudiendo la mezcla.
10 Cuando la mezcla es homogénea, se trata con 19 g de p-metil-
cinamato de etilo y después se calienta a reflujo durante 18
horas. Después de enfriar, se recoge por filtración la sal
enolato sódico precipitada (fórmula III) y se lava con ace-
tona. Este enolato se convierte después en la correspondiente
15 diona de fórmula II disolviéndolo en agua fría seguido de aci-
dulación con ácido clorhídrico 2 N, lo que proporciona 2,4-
dioxo-6-p-tolilciclohexancarboxilato de metilo cristalino.

Este último compuesto se trata con ácido p-toluensul-
fónico y etanol seco como se describe en el Ejemplo 1. Por
20 cristalización del producto de éter/éter de petróleo se ob-
tiene 4-etoxi-2-oxo-6-p-tolil-3-ciclohexancarboxilato de me-
tilo, p.f. 124-127°C.

EJEMPLO 6 (vía del malonato)
6-(p-Dimetilaminofenil)-4-etoxi-2-oxo-3-ciclohexancarboxilato
25 de etilo

A una solución de etóxido sódico (obtenida a partir
de 2,3 g de sodio y 35 ml de etanol seco) se añaden lentamen-
te 14 g de malonato de dietilo. Después de la adición, la mez-
cla se calienta a reflujo durante 1 minuto, se enfría y des-
30 pués se trata con 14,5 g de 4-p-dimetilaminofenil-3-buten-2-

416909

-20 -



1 ona. Después de calentar a reflujo durante 17 horas, se en-
fría la mezcla y el enolato sódico precipitado (fórmula III)
se recoge por filtración, se lava con acetona y después se
5 disuelve en agua fría. La conversión en la correspondiente
diona II se realiza acidulando gradualmente la solución con
ácido clorhídrico 2 N hasta que una nueva adición de ácido
no produce precipitación adicional. El material precipitado
se recoge por filtración, se lava con agua y se seca para dar
10 6-p-dimetilaminofenil-2,4-dioxo-ciclohexancarboxilato de etilo.

Por tratamiento de 4,52 g de este último compuesto en
50 ml de etanol seco con 4,3 g de ácido p-toluensulfónico a
25°C durante 3 horas, seguido de vertido de la mezcla en un
exceso de solución acuosa de Na_2CO_3 y extracción con éter,
15 se obtiene, después de evaporar el disolvente, 4,1 g de pro-
ducto crudo. Por cromatografía preparativa sobre placas de
 SiO_2 de 20 x 40 cm utilizando un desarrollo múltiple con una
mezcla de ciclohexano y acetato de etilo, (2:1 en volumen),
seguido de elución con éter, se obtiene 6-p-dimetilaminofe-
20 nil-4-etoxi-2-oxo-3-ciclohexancarboxilato de etilo, p.f.
64°C (éter/éter de petróleo).

EJEMPLO 7 (vía del malonato)

4-Etoxi-6-(2-furil)-2-oxo-3-ciclohexancarboxilato de etilo

25 A una solución de etóxido sódico (obtenida a partir
de 2,3 g de sodio y 35 ml de etanol seco) se añaden lentamen-
te 14 g de malonato de dietilo. Después de la adición, la mez-
cla se calienta a reflujo durante 1 minuto, se enfría y des-
pués se trata con 13 g de 4-(2-furil)-3-buten-2-ona. Después
de calentar a reflujo durante 17 horas y enfriar, el enolato
30 sódico precipitado (de fórmula III) se recoge por filtración,

416909

- 21 -

30



1 se lava con acetona y se disuelve en agua. La solución se aci-
dula con ácido sulfúrico 2 N (para convertir el enolato en la
correspondiente diona II) y se extrae con diclorometano. Des-
5 pués de lavar la capa orgánica con agua y secar sobre sulfato
sódico, por separación de los disolventes a presión reducida
se obtiene 2,4-dioxo-6-(2-furil)ciclohexanocarboxilato de
etilo.

Por tratamiento de este último compuesto con etanol
seco y ácido p-toluensulfónico por el método descrito en el
10 Ejemplo 6 y cromatografía preparativa se obtiene 4-etoxi-6-
(2-furil)-2-oxo-3-ciclohexencarboxilato de etilo en forma de
aceite viscoso (λ_{\max} 250 nm: ϵ 16.700).

EJEMPLO 8 (vía del acetoacetato)

15 2-Oxo-6-fenil-4-(2-propiniloxi)-3-ciclohexencarboxilato de
etilo

A una solución enfriada de etóxido sódico (preparada
a partir de 2,3 g de sodio y 30 ml de etanol absoluto) se aña-
den 13 g de acetoacetato de etilo sacudiendo la mezcla. Quan-
do la mezcla es homogénea, se trata con 17,8 g de cinamato de
20 etilo y después se calienta a reflujo durante 18 horas. Des-
pués de enfriar la solución, el enolato precipitado (fórmula
III) se recoge por filtración y se lava con acetona. Por di-
solución en agua fría, seguido de acidulación con ácido sul-
fúrico 2 N (para convertir el enolato en la correspondiente
25 diona II) se obtiene 2,4-dioxo-6-fenilciclohexancarboxilato
de etilo cristalino.

Por tratamiento de 5 g de este último compuesto en
75 ml de alcohol propargílico con 0,5 g de ácido p-toluensul-
fónico a 0°C durante 16 horas, seguido de vertido de la mez-
30 cla en un exceso de solución acuosa de Na_2CO_3 y extracción

416909

-22 -

30



1 con éter se obtienen, después de evaporar el disolvente, 5 g
de producto crudo. Este se cromatografía sobre placas de
SiO₂ de 20 x 40 cm (2 mm de espesor), a una carga de la pla-
ca de 0,5 g y se desarrolla con una mezcla de tolueno y ace-
5 tato de etilo (5:1 en volumen). Por elución del componente
principal con éter se obtiene, después de evaporar los disol-
ventes, 2-oxo-6-fenil-4-(2-propinilo)-3-ciclohexencarboxi-
lato de etilo, p.f. 86-87°C (diclorometano/éter de petróleo).

EJEMPLO 9 (vía del acetoacetato)

10 4-Etoxi-6-m-metoxifenil-2-oxo-3-ciclohexencarboxilato de etilo

A una solución enfriada de etóxido sódico (obtenida a
partir de 2,3 g de sodio y 30 ml de etanol absoluto) se aña-
den 13 g de acetoacetato de etilo sacudiendo la mezcla. Cuan-
do la mezcla es homogénea, se trata con 20,6 g de m-metoxici-
15 namato de etilo y después se calienta a reflujo durante 18 ho-
ras. Después de enfriar el precipitado cristalino del enolato
(fórmula III) se recoge por filtración y se lava con acetona.
Por disolución en agua seguido de acidulación con H₂SO₄ 2 N
se obtiene 2,4-dioxo-6-m-metoxifenilciclohexancarboxilato de
20 etilo, que es la correspondiente diona II.

Por tratamiento de este último compuesto con etanol
seco y ácido p-toluensulfónico por el método descrito en el
Ejemplo 6, seguido de cromatografía preparativa, se obtiene
4-etoxi-6-m-metoxifenil-2-oxo-3-ciclohexencarboxilato de eti-
25 lo en forma de aceite viscoso (λ_{\max} 251,5 nm: ϵ 16,640).

EJEMPLO 10 (vía del acetoacetato)

6-(3-Ciclohexenil)-4-etoxi-1-metil-2-oxo-3-ciclohexencarboxi-
lato de etilo

30 A una solución enfriada de etóxido sódico (obtenida
a partir de 2,3 g de sodio y 30 ml de etanol absoluto) se

416909

-23 -



1 añaden 14,2 g de 2-metilacetoacetato de etilo, sacudiendo la
mezcla. Cuando la mezcla es homogénea, se trata con 16,8 g
de 3-(ciclohexenil)acrilato de etilo y después se calienta a
reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla se di-
5 luye con 500 ml de agua y se extrae con éter, despreciándose
los extractos. La solución acuosa se acidula entonces con áci-
do clorhídrico 2 N y se extrae con éter. Después de lavar la
solución etérea con agua y secar sobre Na_2SO_4 , evaporando la
solución se obtiene 6-(3-ciclohexenil)-2,4-dioxo-1-metilciclo-
10 hexancarboxilato de etilo.

Este último compuesto se trata con ácido p-toluensul-
fónico en etanol seco por el método dado en el Ejemplo 6. Por
cromatografía preparativa se obtiene 6-(3-ciclohexenil)-4-
etoxi-1-metil-2-oxo-3-ciclohexencarboxilato de etilo en forma
15 de aceite viscoso (λ_{max} 253 nm: ϵ 15.550).

EJEMPLO 11 (vía del acetoacetato)

4-Etoxi-2-oxo-5-fenil-3-ciclohexencarboxilato de etilo

A una solución enfriada de etóxido sódico (obtenida a
partir de 2,3 g de sodio y 30 ml de etanol seco) se añaden
20 13 g de acetoacetato de etilo sacudiendo la mezcla. Cuando la
mezcla es homogénea, se trata con 17,7 g de atropato de etilo
y después se calienta a reflujo durante 16 horas. Después de
enfriar, la mezcla se diluye con 500 ml de agua y se extrae
con éter. Se desprecian los extractos etéreos. Por acidulación
25 de la fase acuosa con HCl 2 N seguido de extracción con éter
se obtiene, después de evaporar los disolventes, una diona de
fórmula II, a saber: 2,4-dioxo-5-fenilciclohexanocarboxilato
de etilo.

30 Se disuelven 5 g de este último compuesto y 0,5 g de
ácido p-toluensulfónico en una mezcla de 50 ml de etanol seco



416909

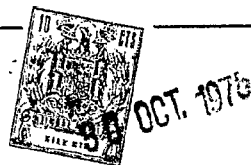
1 y 300 ml de benceno y se calienta a reflujo con separación
azeotrópica del agua durante 24 horas. Después de enfriar, la
mezcla se sacude con un exceso de solución acuosa de Na_2CO_3 ,
se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y los disolventes se
5 separan por destilación a presión reducida. El producto cru-
do residual pesa 4,2 g. Por purificación mediante doble cromatografía sobre placas de SiO_2 de 20 x 40 cm, desarrollando con una mezcla de tolueno y acetato de etilo (2:1 en volumen) y eluyendo el componente deseado con éter, se obtiene 4-etoxi-
10 2-oxo-5-fenil-3-ciclohexencarboxilato de etilo en forma de aceite viscoso (λ_{max} 251 nm: ϵ 16.18C).

EJEMPLO 12 (vía del malonato)

4-Etoxi-5-metil-2-oxo-6-fenil-3-ciclohexencarboxilato de etilo

15 A una solución de etóxido sódico (obtenida a partir de 2,3 g de sodio y 35 ml de etanol seco) se añaden gota a gota 14 g de malonato de dietilo. Después de la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 1 minuto antes de enfriar y añadir 14 g de 3-metil-4-fenil-3-buten-2-ona. La mezcla se calienta a reflujo durante 16 horas, se enfría y el enolato sódico precipitado (fórmula III) se recoge por filtración, se lava con acetona y después se disuelve en agua. La solución
20 se acidula con HCl 2 N y se extrae con éter. Después de lavar el extracto orgánico con agua y secar sobre Na_2SO_4 , por separación de los disolventes a presión reducida se obtiene la correspondiente diona II, es decir 2,4-dioxo-5-metil-6-fenil-
25 ciclohexencarboxilato de etilo.

30 Por tratamiento de este último compuesto con etanol seco y ácido p-toluensulfónico por el método dado en el Ejemplo 1, se obtiene 4-etoxi-5-metil-2-oxo-6-fenil-3-ciclohexencarboxilato de etilo cristalino, p.f. 58°C (éter/éter de pe-



416909

1 tróleo).

EJEMPLO 13 (vía del malonato)

4-Etoxi-2-oxo-6-o-tolil-3-ciclohexencarboxilato de etilo

5 A una solución de etóxido sódico (obtenida a partir de 1,9 g de sodio y 30 ml de etanol seco) se añaden gota a gota 13 g de malonato de dietilo. Después de la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 1 minuto, se enfría y después se trata con 13 g de 4-o-tolil-3-buten-2-ona. Después de calentar a reflujo durante 17 horas, la mezcla se enfría y el enolato sódico precipitado (fórmula III) se recoge por 10 filtración, se lava con acetona y después se disuelve en agua fría. La solución se acidula con H_2SO_4 2 N y se extrae con diclorometano. Después de lavar la solución orgánica con agua y secar sobre Na_2SO_4 , por separación de los disolventes a 15 presión reducida se obtiene la correspondiente diona II, es decir 2,4-dioxo-6-o-tolilciclohexencarboxilato de etilo.

Por tratamiento de este último compuesto con etanol seco y ácido p-toluensulfónico por el método dado en el Ejemplo 1, se obtiene un producto cristalino (éter/éter de petróleo) que es 4-etoxi-2-oxo-6-o-tolil-3-ciclohexencarboxilato de etilo, p.f. 101-103°C. 20

EJEMPLO 14 (vía del malonato)

4-Etoxi-2-oxo-6-(4-piridil)-3-ciclohexencarboxilato de etilo

25 A una solución de etóxido sódico (preparada a partir de 1,9 g de sodio y 30 ml de etanol seco) se añaden gota a gota 13 g de malonato de dietilo. Después de la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 1 minuto, se enfría y luego se trata con 12,5 g de 4-(4-piridil)-3-buten-2-ona. Después de calentar a reflujo durante 16 horas, la mezcla se enfría y el enolato sódico precipitado (fórmula III) se recoge 30



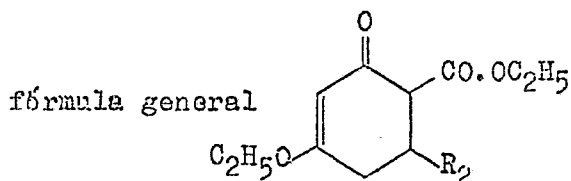
416909

1 por filtración, se lava con acetona y se disuelve en agua.
 Por acidulación gradual con HCl 2 N hasta que ya no precipi-
 ta más material, seguido de recogida del sólido por filtra-
 ción a presión reducida y lavado con agua, se obtiene la co-
 5 rrespondiente diona de fórmula II, 2,4-dioxo-6-(4-piridil)cic-
 lohexancarboxilato de etilo.

Por tratamiento de este último compuesto con etanol
 seco y ácido p-toluensulfónico por el método dado en el
 Ejemplo 1, se obtiene un producto cristalino (éter/éter de
 10 petróleo) que es 4-etoxi-2-oxo-6-(4-piridil)-3-ciclohexas-
 carboxilato de etilo, p.f. 95-96°C.

Las tablas también indican brevemente el método de
 preparación de la diona; "M" indica la vía del malonato y
 "A" la vía del acetoacetato.

TABLA I



Ej. nº	R ₂	Vía a la diona	Espectro U.V. o u.f.	
			λ max	ϵ
15	H	M	(p.f. 85 - 86°C)	
16	C ₂ H ₅	A	250	17.100
17	iso-C ₃ H ₇	A	250,5	16.600
18	n-C ₃ H ₇	A	250,5	16.870
19	n-C ₄ H ₉	A	250	16.830
20	n-C ₆ H ₁₃	A	250,5	16.750
21	ciclohexilo	A	250,5	16.270
22	ciclohex-3-enilo	A	251,5	15.850

416909

- 28 -



1

TABLA I (continuación)

Ej. nº	R ₂	Vía a la diona	Espectro U.V. o p.f.	
			λ_{max}	ϵ
44	m-trifluorometilfenilo	M	251	16.500
5	45	3,4-metilendioxfenilo	A	(p.f. 87 - 88°C)
	46	4-etoxicarbonilo	M	(p.f. 107-109°C)
	47	2-(N-metilpirrolidilo)	M	(p.f. 106-108°C)
	48	2-tienilo	M	245 19.460
	49	2-piridilo	M	(p.f. 49 - 50°C)
10	50	4-clorofenilo	A	(p.f. 80 - 81°C)
	51	4-fenilfenilo	A	(p.f. 152-154°C)
	52	3-metil-2-piridilo	M	(p.f. 71°C)
	53	N,N-dietilaminocarbonilo	M	(p.f. 115-116°C)
	54	3-etoxifenilo	M	(p.f. 109-111°C)
15	55	5-metil-2-furilo	M	250 17.050
	56	4-benciloxifenilo	M	(p.f. 79°C)
	57	4-cianofenilo	M	(p.f. 142-144°C)
	58	ciclopropilo	A	250,5 16.800
	59	4-etilfenilo	M	(p.f. 68°C)

20

Estos compuestos se obtuvieron preparando la diona apropiada y después tratando la diona con etanol y ácido p-toluensulfónico para dar el producto.

25

30

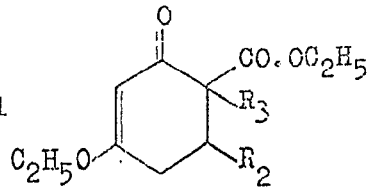
1416909

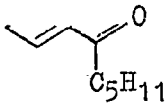
80 OCT 1972



TABLA II

fórmula general



Ej. nº	R ₂	R ₃ *	Vía a la diona	Espectro U.V. o p.f.	
				λ max	ε
60	metilo	metilo	A	253,5 nm	16.120
61	metilo	etilo	A	253,5	16.370
62	metilo	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	A	254	15.900
63	metilo	-CH ₂ C≡CH	A	254,5	16.410
64	metilo	bencilo	A	256	15.930
65	metilo	n-C ₇ H ₁₅	A	254	16.660
66	metilo	n-C ₈ H ₁₇	A	254	16.600
67	metilo		A	254 225 (inflexión)	18.42C 11.650
68	metilo	-CH ₂ COOH	A	(p.f. 106-108°C)	
69	metilo	n-C ₃ H ₇	A	253,5	16.150
70	metilo	iso-C ₃ H ₇	A	251,5	15.290
71	metilo	-(CH ₂) ₆ COOC ₂ H ₅	A	252	12.510
72	etilo	metilo	A	252,5	15.000
73	etilo	etilo	A	253	16.280
74	etilo	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	A	253,5	16.470
75	n-C ₃ H ₇	metilo	A	252,5	16.060
76	n-C ₃ H ₇	etilo	A	253	16.500
77	n-C ₄ H ₉	metilo	A	252,5	16.190
78	n-C ₆ H ₁₃	metilo	A	252,5	16.200
79	ciclohexilo	metilo	A	253	15.710

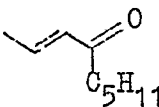


416909

- 30 -

30 OCT



TABLA II (continuación)

Ej. nº	R ₂	R ₃ *	Vía a la diona	Espectro U.V. o n.f.	
				λ max	ε
80	ciclopropilo	metilo	A	253	15.610
81	ciclopentilo	metilo	A	(p.f. 78-80°C)	
* R ₃ introducido después de la ciclación					
Ej. nº	R ₂	R ₃ *	Vía a la diona	λ max	ε
82	fenilo	metilo	A	255	15.490
83	fenilo	etilo	A	255	11.480
84	fenilo	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	A	254,5	15.640
85	fenilo	-CH ₂ C≡CH	A	255,5	15.900
86	fenilo	bencilo	A	257,5	15.640
87	fenilo		A	257	17.520
88	fenilo	-CH ₂ COOH	A	255	15.140
89	fenilo	-CH ₂ -CH=CH-CO.OC ₂ H ₅	A	256	16.200
90	fenilo	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	A	255	15.470
91	p-tolilo	metilo	A	254,5	15.510
92	p-tolilo	isopropilo	A	254	15.100
93	3,4,5-tri-metoxifenilo	metilo	A	(p.f. 141-142°C)	
94	2-furilo	metilo	A	253	14.800
95		H	A	253	15.200
96		Me	A	252,5	15.150

* R₃, cuando no es un átomo de hidrógeno, se introduce después de la ciclación.

416009

- 31 -

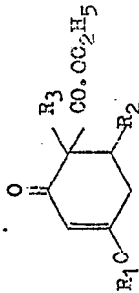


1

5

TABLA III

fórmula general

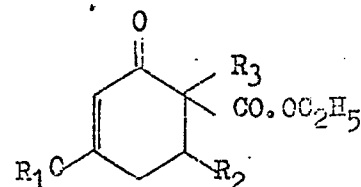


Ej. nº	R ₁	R ₂	R ₃	Vía e la dioma	Espectro U.V. o p.f.	
					λ_{max}	ϵ
97	-(CH ₂) ₂ CH(C ₂ H ₅)C ₄ H ₉	H	H	M	251	15.700
98	CH ₃	CH ₃	H	A	249	16.850
99	n-C ₃ H ₇	CH ₃	H	A	269,5	17.100
100	-CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	H	A	267,5	15.020
101	-CH ₂ COC ₂ H ₅	CH ₃	H	A	247,5	12.790
102	ciclopentilo	CH ₃	H	A	253,5	16.100
103	-CH ₂ CCl ₃	CH ₃	H	A	244	16.930
104	fenilo	CH ₃	H	A	251	15.800
105	bencilo	CH ₃	H	A	250,5	19.940
106	-CH ₂ C≡CH	CH ₃	CH ₃	A	250	15.140
107	OH	n-C ₃ H ₇	H	A	249	16.220
108	CH ₃	n-C ₃ H ₇	CH ₃	A	251,5	15.560
109	CH ₃	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	A	(p.f. 56 - 58°C)	
110	-CH ₂ C≡CH	C ₂ H ₅	H	A	247,5	15.900
111	-CH ₂ CF ₃	fenilo	H	A	244	14.720
112	-(CH ₂) ₂ OH	p-tolilo	H	A	250,5	16.740
113	-CH ₂ C≡CH	fenilo	CH ₃	A	(p.f. 90 - 91°C)	
114	-CH ₂ CH=CH ₂	fenilo	C ₂ H ₅	A	252	14.230
115	fenilo	fenilo	H	A	252	19.800
116	bencilo	fenilo	H	A	251	18.850
117	fenilo	p-tolilo	H	A	(p.f. 86°C)	

30

TABLA III

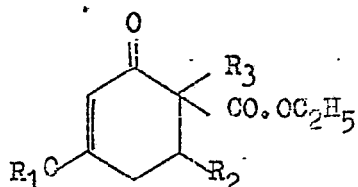
fórmula general



Ej. nº	R ₁	R ₂	R ₃ *	Vía a la diona
97	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_4\text{H}_9$	H	H	M
10 98	CH ₃	CH ₃	H	A
99	n-C ₃ H ₇	CH ₃	H	A
100	-CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	H	A
101	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	A
102	ciclopentilo	CH ₃	H	A
15 103	-CH ₂ CCl ₃	CH ₃	H	A
104	fenilo	CH ₃	H	A
105	bencilo	CH ₃	H	A
106	-CH ₂ C≡CH	CH ₃	CH ₃	A
107	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	A
20 108	CH ₃	n-C ₃ H ₇	CH ₃	A
109	CH ₃	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	A
110	-CH ₂ C≡CH	C ₂ H ₅	H	A
111	-CH ₂ CF ₃	fenilo	H	A
112	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	p-tolilo	H	A
25 113	-CH ₂ C≡CH	fenilo	CH ₃	A
114	-CH ₂ C≡CH	fenilo	C ₂ H ₅	A
115	fenilo	fenilo	H	A
116	bencilo	fenilo	H	A
117	metilo	p-tolilo	H	A




TABLA III



R ₂	R ₃ [*]	Vía a la diona	Espectro U.V. o p.f.	
			λ max	ε
H	H	M	251	15.700
CH ₃	H	A	249	16.850
CH ₃	H	A	269,5	17.100
CH ₃	H	A	267,5	15.020
CH ₃	H	A	247,5	12.790
CH ₃	H	A	253,5	16.100
CH ₃	H	A	244	16.930
CH ₃	H	A	251	15.800
CH ₃	H	A	250,5	19.940
CH ₃	CH ₃	A	250	15.140
n-C ₃ H ₇	H	A	249	16.220
n-C ₃ H ₇	CH ₃	A	251,5	15.560
n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	A	(p.f. 56 - 58°C)	
C ₂ H ₅	H	A	247,5	15.900
fenilo	H	A	244	14.720
p-tolilo	H	A	250,5	16.740
fenilo	CH ₃	A	(p.f. 90 - 91°C)	
fenilo	C ₂ H ₅	A	252	14.230
fenilo	H	A	252	19.800
fenilo	H	A	251	18.850
p-tolilo	H	A	(p.f. 86°C)	

TABLA III (continuación)

Ej. nº	R ₁	R ₂	R ₃ *	Vía a la diiona	Espectro U.V. λ max	o p.f. ϵ
118	-(CH ₂) ₂ OAc	p-tolilo	H	A	251	16.000
119	-(CH ₂) ₂ OOCORt	p-tolilo	H	A	249	16.212
* R ₃ , cuando no es un átomo de hidrógeno, se introduce después de la ciclación.						
Ej. nº	R ₁	R ₂	R ₃	Vía a la diiona	Espectro U.V. λ max	o p.f. ϵ
120	-CH ₂ C=CH	p-tolilo	H	A	247,5	15.580
121	-CH ₂ CF ₃	"	H	A	242,5	14.550
122	-CH ₂ OC ₂ H ₅	"	H	A	250	17.300
123	-(CH ₂) ₂ OOCPh	"	H	A	245	19.420
124	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OEt	"	H	A	250,5	17.000
125	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ OH	"	H	A	250,5	16.720
126	-(CH ₂) ₂ S-(CH ₂) ₂ OAc	"	H	A	250	16.360
127	-(CH ₂) ₂ OC ₄ H ₉ (n)	"	H	A	251	15.500
128	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	"	H	A	250	16.800
129	-(CH ₂) ₃ OEt	"	H	A	253	14.700
130	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OMe	"	H	A	250,5	16.000
131	-CH ₂ -CH-CH ₂ $\begin{array}{c} \\ \text{O} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{Me} \quad \text{Me} \end{array}$	"	H	A	249,5	15.900
132		"	H	A	249	16.200
133	-C ₄ H ₉	"	H	A	(p.f. 70 - 72°C)	
134	-(CH ₂) ₂ OEt	"	H	A	(p.f. 118°C)	

410909

TABLA III (continuación)

Ej. nº	R ₁	R ₂	R ₃ [*]	Vía a la diona
118	-(CH ₂) ₂ OAG	p-tolilo	H	A
119	-(CH ₂) ₂ OCOEt	p-tolilo	H	A

* R₃, cuando no es un átomo de hidrógeno, se introduce después de la cic


Ej. nº	R ₁	R ₂	R ₃	Vía a la diona
120	-CH ₂ C≡CH	p-tolilo	H	A
121	-CH ₂ CF ₃	"	H	A
122	-CH ₂ OC ₂ H ₅	"	H	A
123	-(CH ₂) ₂ OCOPh	"	H	A
124	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OEt	"	H	A
125	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ OH	"	H	A
126	-(CH ₂) ₂ S-(CH ₂) ₂ OAc	"	H	A
127	-(CH ₂) ₂ OC ₄ H ₉ (n)	"	H	A
128	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	"	H	A
129	-(CH ₂) ₃ OEt	"	H	A
130	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OMe	"	H	A
131	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH---CH}_2 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad / \\ \text{Me} \quad \text{Me} \end{array}$	"	H	A
132		"	H	A
133	-nC ₄ H ₉	"	H	A
134	-(CH ₂) ₂ OMe	"	H	A



TABLA III (continuación)

R_2	R_3^*	Vía a la diona	Espectro U.V. λ_{max}	o p.f. ϵ
-tolilo	H	A	251	16.000
-tolilo	H	A	249	16.212

drógeno, se introduce después de la ciclación.

R_2	R_3	Vía a la diona	Espectro U.V. λ_{max}	o p.f. ϵ
-tolilo	H	A	247,5	15.580
"	H	A	242,5	14.530
"	H	A	250	17.300
"	H	A	245	19.420
"	H	A	250,5	17.000
"	H	A	250,5	16.720
"	H	A	250	16.360
"	H	A	251	15.500
"	H	A	250	16.800
"	H	A	253	14.700
"	H	A	250,5	16.000
"	H	A	249,5	15.900
"	H	A	249	16.200
"	H	A	(p.f. 70 - 72°C)	
"	H	A	(p.f. 118°C)	

416909

TABLA III (continuación)

1

Ej. n.º	R ₁	R ₂	R ₃	Vía a la diona
135	-CH(Me)Et	p-tolilo	H	A
136	-CH ₂ CHMe ₂	"	H	A
137	-n-C ₅ H ₁₁	"	H	A
138	-CH ₂ CO ₂ Me	"	Me	A

10

15

20

25

30



TABLA III (continuación)

<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Vía a la diona</u>	<u>Espectro U.V. o p.f.</u>	
			<u>λ_{max}</u>	<u>ε</u>
tolilo	H	A	(p.f. 89 - 91°C)	
"	H	A	(p.f. 116-118°C)	
"	H	A	252	17.150
"	Me	A	253	14.850

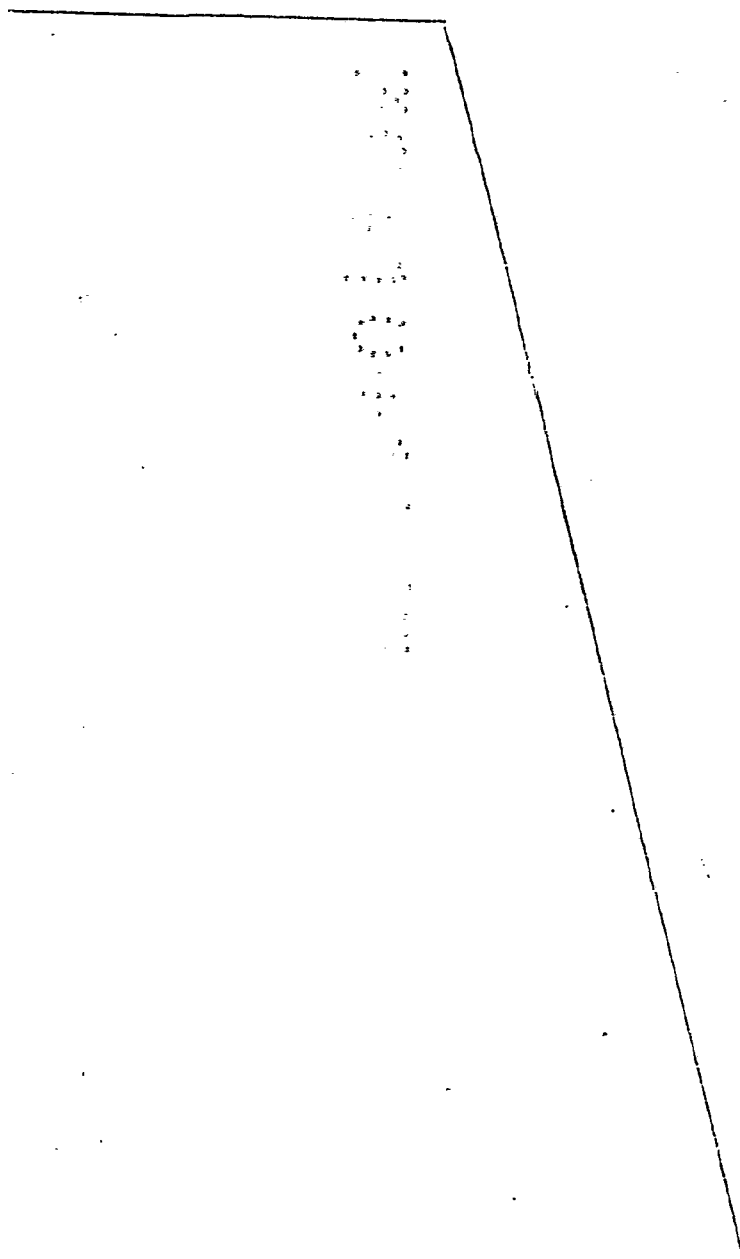
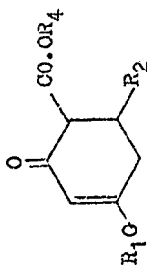




TABLA IV

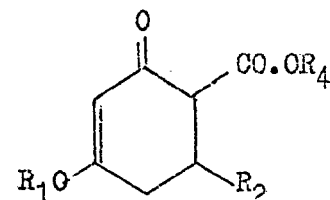


fórmula general

Ej. n.º	R ₁	R ₂	R ₄	Vía a la dióxa	Espectro U.V. o p.f.	
					λ_{max}	ϵ
139	CH ₃	CH ₃	CH ₃	A	249	16.610
140	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	A	(p.f. 75 - 76°C)	
141	C ₂ H ₅	CH ₃	n-C ₃ H ₇	A	250,5	17.340
142	C ₂ H ₅		t-C ₄ H ₉	A	(p.f. 91°C)	
143	C ₂ H ₅	fenilo	CH ₃	A	251	16.800
144	CH ₃	p-tolilo	n-C ₃ H ₇	A	249	16.550
145	C ₂ H ₅	p-tolilo	n-C ₃ H ₇	A	251	17.150
146	C ₂ H ₅	4-metoxifenilo	CH ₃	A	(p.f. 96 - 97°C)	
147	C ₂ H ₅	p-tolilo	bencilo	A	(p.f. 72 - 73°C)	
148	C ₂ H ₅	p-tolilo	alilo	A	(p.f. 61 - 62°C)	
149	-C ₂ H ₅	p-tolilo	-CH ₂ CH ₂ OR ₄	A	251	16.100
150	-C ₃ H ₇ (n)	(p)-tolilo	-CH(Me) ₂	A	250,5	16.490
151	-C ₂ H ₅	"	CH(Me) ₂	A	250,5	15.850
152	-C ₃ H ₇ (n)	4(N,N-dimetil)amino-fenilo	C ₂ H ₅	A	(p.f. 85 - 86°C)	

TABLA IV

fórmula general



1

5

10

15

20

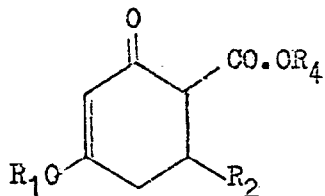
25

30

Ej. nº	R ₁	R ₂	R ₄	Vía a la diona
139	CH ₃	CH ₃	CH ₃	A
140	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	A
141	C ₂ H ₅	CH ₃	n-C ₃ H ₇	A
142	C ₂ H ₅		t-C ₄ H ₉	A
143	C ₂ H ₅	fenilo	CH ₃	A
144	CH ₃	p-tolilo	n-C ₃ H ₇	A
145	C ₂ H ₅	p-tolilo	n-C ₃ H ₇	A
146	C ₂ H ₅	4-metoxifenilo	CH ₃	A
147	C ₂ H ₅	p-tolilo	bencilo	A
148	C ₂ H ₅	p-tolilo	alilo	A
149	-C ₂ H ₅	p-tolilo	-CH ₂ CH ₂ O ^t	A
150	-C ₃ H ₇ (n)	(p)-tolilo	-CH(Me) ₂	A
151	-C ₂ H ₅	"	CH(Me) ₂	A
152	-C ₃ H ₇ (n)	4(N,N-dimetil)amino-fenilo	C ₂ H ₅	A



TABLA IV



	R ₄	Vía a la diona	Espectro U. V. o p.f.	
			λ_{max}	ϵ
	CH ₃	A	249	16.610
	CH ₃	A	(p.f. 75 - 76°C)	
	n-C ₃ H ₇	A	250,5	17.340
	t-C ₄ H ₉	A	(p.f. 91°C)	
	CH ₃	A	251	16.800
	n-C ₃ H ₇	A	249	16.550
	n-C ₃ H ₇	A	251	17.150
nilo	CH ₃	A	(p.f. 96 - 97°C)	
	bencilo	A	(p.f. 72 - 73°C)	
	alilo	A	(p.f. 61 - 62°C)	
	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	A	251	16.100
	-CH(Me) ₂	A	250,5	16.490
	CH(Me) ₂	A	250,5	15.850
etil)amino-	C ₂ H ₅	A	(p.f. 85 - 86°C)	

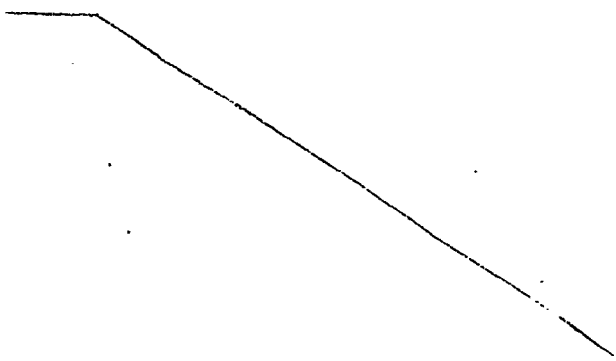
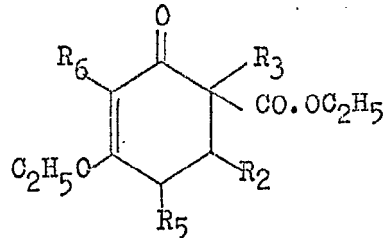




TABLA V

Fórmula general



Ej. nº	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Vía a la diona	Espectro U.V. o p.f.	
						λ max	ε
153	fenilo	H	COOC ₂ H ₅	H	A	(p.f. 107-110°C)	
154	fenilo	H	H	fenilo	M	(p.f. 132-133°C)	
155	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	A	268,5	15.430

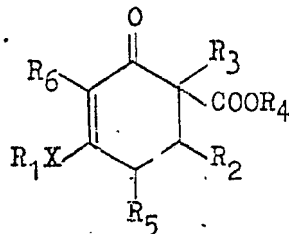
En las tablas se han utilizado las siguientes abreviaturas:

15 Me = CH₃; Et = C₂H₅; Ac = CO.CH₃ y Ph = C₆H₅.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de ésteres de ciclohexenona de fórmula general I:



I

donde

X es un átomo de oxígeno o azufre;

R₁ es (1) un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada,

(2) un grupo cicloalquilo,

(3) un grupo alquenilo,

(4) un grupo alquinilo,

416909

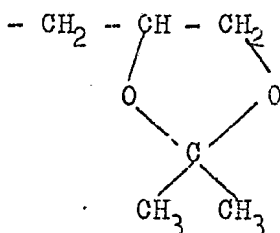
- 36 -



1

- (5) un grupo aralquilo,
- (6) un grupo arilo,
- (7) un grupo piridilo,
- (8) un grupo de fórmula

5



10

- (9) un grupo de fórmula $\text{--(CH}_2\text{)}_m\text{Y}$, donde Y es un grupo perhalogenoalquilo, hidróxi, hidroxialcoxi, hidroxialcoxialcoxi, alcoxi, alcoxialcoxi, aciloxi o alcóxicarbonilo o bien Y es un grupo $\text{--S--(CH}_2\text{)}_n\text{OZ}$, donde Z es un grupo acilo y m y n que pueden ser iguales o diferentes, representa cada uno de ellos un número entero de 1 a 3;

15

- R_2 es
- (1) un átomo de hidrógeno,
 - (2) un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi o alcóxicarbonilo,
 - (3) un grupo alcóxicarbonilo,
 - (4) un grupo cicloalquilo,
 - (5) un grupo cicloalqueno,
 - (6) un grupo arilo, aralquilo o aralqueno donde la porción arilo puede estar sustituida opcionalmente con uno o más grupos alquilo, alcoxi, alcóxialquilo, metilendioxi, alcóxicarbonilo, perhalogenoalquilo, nitro, halógeno, nitrilo, arilo, dialquilaminocarbonilo, amina, alquil-amino, dialquilamino o aralcoxi,

20

25

30

416909

30

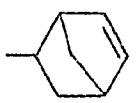


1

(7) un anillo heterocíclico saturado o insaturado conteniendo uno o más heteroátomos y cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo,

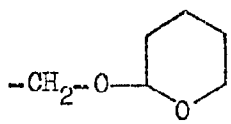
5

(8) un grupo de fórmula



10

(9) un grupo de fórmula



15

R₃ es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, que puede estar sustituido con grupos alcoxi-carbonilo, carboxilo, amino, alquilamino, dialquilamino o grupos heterocíclicos,

20

(3) un grupo alquenoilo que puede estar sustituido con un grupo alquilcarbonilo o alcoxicarbonilo. (4) un grupo alquinoilo o (5) un grupo aralquilo;

25

R₄ es (1) un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada (2) un grupo alcóxialquilo, (3) un grupo alquenoilo o (4) un grupo aralquilo;

R₅ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, arilo o alcoxicarbonilo y

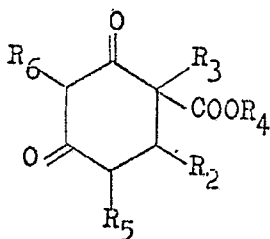
R₆ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo; con la condición de que, cuando R₁ y R₄ son grupos etilo y R₃, R₅ y R₆ son átomos de hidrógeno, entonces R₂ no puede ser un grupo metilo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccio

30

416909



1 dar una diona de fórmula general II:



II

5

o un tautómero de la misma, con un alcohol de fórmula R_1OH en presencia de un ácido, para dar un éster de ciclohexenona de fórmula I donde X es un átomo de oxígeno.

10

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde un compuesto de fórmula I en la que R_3 es un átomo de hidrógeno es sometido a una reacción del tipo de alquilación catalizada por bases, para introducir un grupo R_3 con uno de los significados dados en la Reivindicación 1.

15

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2, en el que un compuesto de fórmula I es transesterificado para sustituir un grupo R_4 por otro.

20

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ESTERES DE CICLOHEXANONA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y ocho páginas mecanografiadas.

25

Madrid, 13 Julio 1973
BERNARDO UNGRIA
P.P.

30