

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10	ES	11	485357	10	AI
		12	FECHA DE PRESENTACION		
			25. OCT. 1979		

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 PRIORIDADES: 21 NUMERO			22 FECHA			23 PAIS		
CADUCADO								
47 FECHA DE PUBLICIDAD		51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C33/02; A01N 9/24			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA			
54 TITULO DE LA INVENCION "UN METODO PARA LA PRODUCCION INDUSTRIAL DEL (E)-6-NONEN-1-OL"								
71 SOLICITANTE (S) 1) RAFAEL PEREZ ALVAREZ-OSSORIO, 2) ANTONIO GARCIA MARTINEZ, 3) MANUEL OLIVER RUIZ y 4) ANTONIO TOLEDO AVIELLO								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 1) San Fco. de Sales, 9, Madrid-3, 2) Av. Menéndez Pelayo, 69, Madrid-9, 3) San Fco. de Sales, 23, Madrid-3 y 4) Amestí, 15-2º D, Algorta (Vizcaya)								
72 INVENTOR (ES) los mismos solicitantes								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE D. ALFONSO DIEZ DE RIVERA (P.- 72.540)								

1 El presente invento tiene por objeto la produc-
ción industrial del (E)-6-nonen-1-ol (I), que presenta un
gran poder como feromona sexual atrayente de las hembras de
la mosca mediterránea de los frutales, *Ceratitis capitata*
5 (Wiedemann).

La ventaja del presente invento consiste en la
utilización del citado compuesto (I) como medio de control
eficacísimo de la citada plaga, debido además a su carácter
no contaminante y la escasa cantidad de material activo ne-
cesario para cada trampa.
10

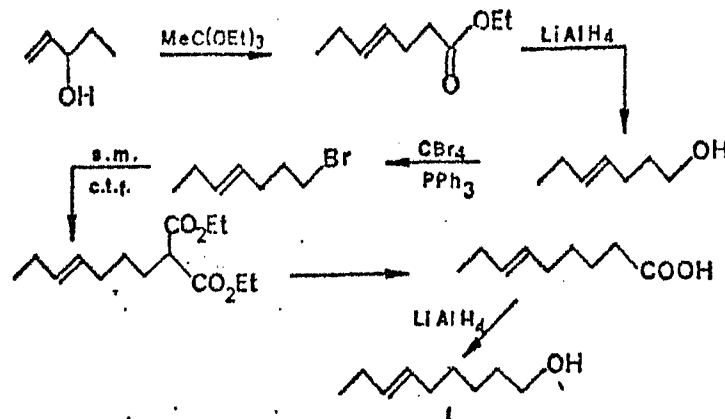
Las pruebas de campo realizadas por M. Jacobson y
col., (J. Med. Chem. 14, 236 (1971), demuestran su eficacia).
Sin embargo, los métodos de síntesis existentes hasta aho-
ra, (J. Med. Chem. 16, 248 (1973) J. Chem. Soc. Chem. Com-
15 mun. 206 (1975), adolecen de inconvenientes en cuanto a la
pureza estereoquímica de estos compuestos, lo que supone un
gran inconveniente, como ha demostrado M. Beroza y col.,
(Science, 181, 661 (1973), por ello, frente a los métodos
de síntesis descritos en la bibliografía para este tipo de
20 estructuras, se propone uno nuevo, altamente estereoespecí-
fico (más del 99% de isómero E), basado en el elevado carác-
ter estereoespecífico de la transposición sigmatrópica de
Claisen, (Johnson y col., J. Am. Chem. Soc. 92, 741 (1970),
que presenta además un alto rendimiento químico en todos
25 sus pasos.

De forma esquemática, el método descrito en el
presente invento se basa en la secuencia de reacciones si-
guientes:

1

5

10



A continuación se exponen una serie de ejemplos, no limitativos, del presente invento:

EJEMPLO 1: Síntesis del (E)-4-heptenoato de etilo

En un matraz de 250 ml se colocan 20 g (0,23 mol) de 1-penten-3-ol y 130 g (0,8 mol) de ortoacetato de etilo. Se añaden 0,5 g (0,006 mol) de ácido propiónico y se adapta una columna Vigreux de 20 cm con cabeza de destilación. Se calienta la mezcla a 145°C durante 60 min, destilando así una mezcla de etanol y acetato de etilo. Se lleva a temperatura ambiente y se hidroliza el exceso de ortoacetato con 100 ml de disolución acuosa de bisulfato potásico al 10%, durante 30 min. El producto se extrae con éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro, eliminando el disolvente y purificando el producto por destilación a presión reducida, obteniéndose 30 g de (E)-4-heptenoato de etilo (90%) de pureza superior al 98% por cromatografía gaseosa. (PE: 80°C a 20 mm de Hg). Todos los datos espectroscópicos, así como las constantes físicas del producto obtenido corresponden con los esperados teóricamente.

EJEMPLO 2: Síntesis del (E)-4-hepten-1-ol

30

14099

1 A una suspensión de 6 g (0,16 mol) de hidruro de
litio y aluminio, en 50 ml de éter anhidro, se adicionan,
gota a gota y con agitación, 28 g (0,18 mol) de (E)-4-hepte
5 noato de etilo, disueltos en 50 ml de éter. Se produce un
reflujo suave del éter que se mantiene con calefacción exte
rior durante 60 min después de completada la adición. Una
vez enfriada la mezcla a temperatura ambiente, se coloca en
baño de hielo y se hidroliza con solución fría de cloruro
amónico al 50%, extrayendo el alcohol con éter y lavando
10 con solución saturada de NaCl acuoso. Se seca sobre sulfato
magnésico anhidro y se elimina el disolvente. Por destila
ción a presión reducida (PE: 38-40°C, 0,2 mm de Hg), se ais
lan 17,5 g (85%) de (E)-4-hepten-1-ol, cuyas constantes fí
sicas y datos espectroscópicos coinciden con los teóricos,
15 de pureza superior al 98%, por cromatografía.

EJEMPLO 3: Síntesis de (E)-1-bromo-4-hepteno

En un matraz de 500 ml, provisto de agitador, se
colocan 17 g de (E)-4-hepten-1-ol, (0,15 mol), y 96 g (0,3
mol) de tetrabromuro de carbono en 150 ml de éter anhidro.
20 Lentamente se adicionan 75,6 g (0,3 mol) de trifenilfosfina
en 150 ml de éter anhidro. Comienza una reacción exotérmica
y precipita óxido de trifenilfosfina. Se mantiene la agita
ción por 10 min y se trata con 200 ml de agua. El producto
se extrae con éter, se lava con agua y se seca. Por destila
25 ción a presión reducida con columna Vigreux de 30 cm se se
para el bromoformo formado, obteniéndose 24,5 g (93%) de
(E)-1-bromo-4-hepteno del 98% de pureza por cromatografía
de gases, cuyas constantes físicas y datos espectroscópicos
coinciden con los esperados teóricamente. (PE: 74°C a 30 mm
de Hg).

1 EJEMPLO 4: Síntesis de (E)-2-carbetoxi-6-nonenoato de etilo

Se suspenden 2,88 g de NaH comercial (50% en peso en aceite) en 100 ml de benceno seco y se adicionan, con agitación, 9,6 g (0,06 mol) de malonato de etilo destilado, precipitando la sal sódica. Se añaden entonces 0,3 g de cloruro de trietilbencilamonio (TEBAC), con lo que después de refluir la mezcla durante 15 min, se obtiene una emulsión estable de la sal sódica en el benceno. Se enfría a temperatura ambiente y se añaden 9 g (0,05 mol) de (E)-1-bromo-4-hepteno en 50 ml de benceno seco, refluendo la mezcla de reacción durante 8 horas. Se lleva a temperatura ambiente, se extrae el producto con éter etílico y se lava con disolución de NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente. Por destilación a presión reducida (PE: 92-96°C a 0,2 mm de Hg) se obtienen 10,5 g (80%) de (E)-2-carbetoxi-6-nonenoato de etilo, cuyos datos espectroscópicos y constantes físicas corresponden con los esperados teóricamente, de una pureza superior al 98% por cromatografía de gases.

20 EJEMPLO 5: Síntesis del ácido (E)-6-nonen-1-oico

10 g de (E)-2-carbetoxi-6-nonenoato de etilo, se tratan con 50 ml de disolución al 40% de KOH acuoso, refluendo durante 2 horas. La mezcla obtenida, fría, se trata con éter para eliminar materias no saponificadas y la capa acuosa se lleva a pH=3, extrayendo el ácido formado con éter y lavando con agua hasta pH neutro. Se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente, obteniéndose el diácido correspondiente como un sólido de color blanco, PF: 94-96°C, que se calienta a 140°C durante 2 horas, desprendiéndose abundantemente dióxido de carbono. Se obtienen

1 - 6,0 g (90%) de ácido (E)-6-nonen-1-oico, que se purifican por destilación a vacío (PE: 100°C a 0,1 mm de Hg).

EJEMPLO 6: Síntesis de (E)-6-nonen-1-ol (I)

5 2 g de ácido (E)-6-nonen-1-oico, (0,013 mol), se adicionan con agitación a una suspensión de 1 g de hidruro de litio y aluminio, en éter anhidro, siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2, obteniéndose por destilación (PE: 76-78°C a 0,2 mm de Hg) 1,6 g (90%) de (E)-6-nonen-1-ol (I), del 98% de pureza por cromatografía de gases,
10 cuyas constantes físicas y espectroscópicas teóricas corresponden con las halladas experimentalmente.

15

20

25

14099


1

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un método para la producción industrial del (E)-6-nonen-1-ol (I)  OH, que presenta un gran poder como feromona sexual atrayente de las hembras de la mosca mediterránea de los frutales *Ceratitis capitata*, (Wiedemann), caracterizado porque se utiliza la reacción de transposición sigmatrópica de Claisen, de elevado carácter estereoespecífico para obtener el (E)-4-heptenoato de etilo, que por reducción forma el (E)-4-hepten-1-ol, que por una reacción de sustitución nucleófila se transforma en el correspondiente derivado halogenado, que sometido a una síntesis malónica con catálisis de transferencia de fase forma el ácido (E)-6-nonen-1-oico, que finalmente se reduce.

15

20

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utiliza 3-hidroxi-penteno como producto de partida para la transposición sigmatrópica.

25

3ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utiliza ortoacetato de etilo para la transposición sigmatrópica.

4ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utiliza ácido propiónico para la transposición sigmatrópica.

30

5ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utiliza hidruro de litio y aluminio como

1 agente reductor.

6ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utiliza tetrabromuro de carbono-trifenilfosfina como agente halogenante.

5 7ª.- Un método para la producción industrial del (E)-6-nonen-1-ol.

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

10 Esta memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25.OCT.1979

P.A.

15 Alfonso Díez de Rivera
Por Poder

20

25

14099

F C M