

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 760**

51 Int. Cl.:

**C07C 1/00** (2006.01) **C07C 43/303** (2006.01)

**C07C 1/32** (2006.01)

**C07D 309/00** (2006.01)

**C07D 317/12** (2006.01)

**C07C 45/51** (2006.01)

**C07C 47/21** (2006.01)

**C07C 67/08** (2006.01)

**C07C 45/59** (2006.01)

**C07C 67/293** (2006.01)

**C07C 41/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2009 E 09823934 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 2365950**

54 Título: **Producción de feromonas y fragancias a partir de alquilatos de 1-alquen-3-ilo sustituidos y no sustituidos**

30 Prioridad:

**31.10.2008 US 290603**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.02.2015**

73 Titular/es:

**BEDOUKIAN RESEARCH, INC. (100.0%)  
21 Finance Drive  
Danbury, CT 06810, US**

72 Inventor/es:

**BEDOUKIAN, ROBERT H. y  
PASSARO, LINDA C.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 528 760 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Producción de feromonas y fragancias a partir de alquilato de 1-alquen-3-ilo sustituidos y no sustituidos.

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a un método mejorado de síntesis de compuestos que son feromonas y fragancias a partir de compuestos de alquilato de 1-alquen-3-ilo sustituido y no sustituido, y en particular a la producción de dichas feromonas y fragancias con mayores rendimientos y, más concretamente, con un contenido de isómeros trans más elevado.

**Antecedentes de la invención**

10 En marzo de 2007, el Servicio de Inspección Zoo y Fitosanitaria (APHIS) del Departamento de Agricultura de Estados Unidos confirmó la presencia en California de *Epiphyas postvittana*, la polilla marrón claro del manzano (LBAM). Este insecto se encontró por vez primera en el Condado de Alameda, y en julio de 2007 había aparecido ya en ocho condados del área de la Bahía de San Francisco, además de otros condados de Monterey, Santa Cruz y Los Angeles. El 2 de mayo de 2007, el APHIS emitió una orden federal de cuarentena nacional que establecía restricciones en el transporte interestatal de material vegetal, y el Departamento de Alimentos y Agricultura de California (CDFA) publicó una orden estatal de cuarentena interna que restringía el envío intraestatal de material vegetal desde los condados en que la presencia de la polilla marrón del manzano (LBAM) era conocida. La larva de la LBAM provoca daños en las hojas y los frutos de manzanos, perales, vid, variedades de cítricos, groselleros rojos y negros, kiwis, lúpulo, tréboles rojos y blancos, alfalfa, lupinos, plataneros, coriarias, aulagas, crisantemos, estrelladas y otras plantas con flor y arbustos, especialmente acacias y coníferas en etapas tempranas de crecimiento. En climas templados, la polilla puede tener de 2 a 4 generaciones anuales. Los huevos se depositan sobre las hojas o los frutos en grupos de 3 y 150; al eclosionar, emergen las larvas. La feromona acetato de 11E-tetradecen-1-ilo se ha utilizado favorablemente para combatir la LBAM.

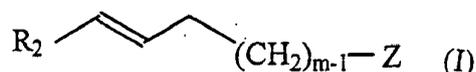
25 La polilla del melocotonero (*Anarsia lineatella*) es una de las plagas más importantes en melocotón, nectarina y albaricoque. La larva de la generación invernante emerge desde la floración hasta la caída de los pétalos y excava galerías en los brotes en desarrollo. Cuando su población es grande, puede causar daños considerables a los árboles jóvenes. Los primeros adultos suelen detectarse a mediados o finales de mayo. La mayoría de daños económicos se producen en verano, cuando las larvas de las generaciones estivales atacan la fruta. En la actualidad, la táctica de control más eficaz son los insecticidas. Su pulverización sobre las larvas jóvenes antes de la floración y hasta la caída de los pétalos es el mejor método de control de la polilla del melocotonero. Esta polilla puede dañar los frutales de hueso alimentándose de brotes y provocando la afectación de los mismos, o consumiendo directamente la fruta. El daño producido en los brotes es más grave durante el crecimiento vigoroso de los árboles jóvenes en desarrollo, ya que su consumo elimina el crecimiento terminal y puede provocar una ramificación lateral no deseada. Cuando la fruta madura se vuelve muy susceptible al ataque, produciéndose más daños entre la aparición del color y la cosecha. Por lo general, la larva de la polilla se introduce en el fruto por el extremo del tallo o la sutura, y suele alimentarse justo por debajo de la piel. Para combatir a este insecto se ha empleado la hormona acetato de 5E-decenilo.

30 El compuesto acetato de 8E,10E-dodecadien-1-ilo ha resultado ser útil frente a insectos destructivos como la mariposa europea del brote del pino, el barrenador del ruzno, la polilla del guisante, el tortrix del castaño, *Cydia succedana*, *Cydia trasis* y otros lepidópteros. El 8E,10E-dodecadien-1-ol, su correspondiente alcohol, se ha mostrado especialmente útil frente a la polilla de las manzanas.

40 La oruga cabecinegra de las yemas (*Acleris gloverana* Walsingham) es el desfoliador más importante de los bosques de abeto y tsuga (*Tsuga heterophylla*) del oeste de Estados Unidos y Alaska. Este insecto es particularmente común en el suroeste de Alaska, la zona de Prince William Sound y el sureste de Alaska. Su huésped preferido es la tsuga occidental (*Tsuga heterophylla*), pero también se alimenta con frecuencia del abeto Sitka y de la tsuga de montaña (*Tsuga mertensiana*). La oruga cabecinegra de las yemas (*Acleris gloverana* Walsingham) es un insecto nativo del oeste de Norteamérica. Hasta hace poco se consideraba que pertenecía a la especie *Acleris variana* (Fernald). Los estudios taxonómicos muestran la probable implicación de varias especies: tres especies occidentales, *A. gloverana* y una especie oriental, *A. variana*. *A. gloverana* se extiende desde el norte de California y áreas de las Montañas Rocosas hasta el norte, penetrando en el Yukón y los Territorios del Noroeste de Canadá y el sureste de Alaska. La parte oriental del área de distribución de *A. gloverana* podría solaparse con la porción occidental de la de *A. variana*, que alcanza la costa atlántica. Cuando las condiciones favorecen el desarrollo de una gran población de *Acleris gloverana* (Walsingham), la larva provoca una importante defoliación de la tsuga oriental (*Tsuga canadensis*), pudiendo causar la muerte, la muerte de las copas o el debilitamiento severo de varias especies de abetos de todas las edades. En el Pacífico Noroccidental, la Columbia Británica y la costa de Alaska han aparecido de forma periódica brotes generalizados, que abarcan en ocasiones millones de hectáreas. *Acleris gloverana* (Walsingham) se ha visto a menudo acompañada o seguida por grandes poblaciones de otros desfoliadores, como *Neodiprion tsugae* (Middleton) o el tortrix de las yemas de la picea (*Choristaneura fumiferana* Clemens). Una feromona especialmente útil frente a *Acleris gloverana* (Walsingham) es el 11E,13-tetradecadienal.

*Choristoneura fumiferana* (Clemens), el tortrix de las yemas de la picea, es uno de los insectos nativos más destructivos de los bosques de abeto del norte y abeto del este de Estados Unidos y Canadá. Sus brotes periódicos forman parte de un ciclo natural de acontecimientos que se asocia con la maduración del abeto balsámico. Una feromona especialmente eficaz frente al piral de las yemas de la picea (*C. fumiferana*) es el 11E-tetradecenal.

- 5 En general, los compuestos de la presente invención, incluidas las feromonas mencionadas anteriormente, se representan por la fórmula (I),

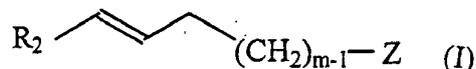


- 10 donde  $R_2$  es un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado, o etilénicamente mono- o di-insaturado; Z es  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OAc}$  o  $-\text{CHO}$ ; m es un número entero positivo igual a uno o más, generalmente comprendido de 1 a 20; y Ac es un grupo acetilo. La insaturación puede ser cualquiera etilénica. Si bien estos compuestos son feromonas eficaces para combatir varios insectos, muchos de los compuestos representados por esta fórmula también son útiles como fragancias, como ocurre por ejemplo con el 5E-octenal.

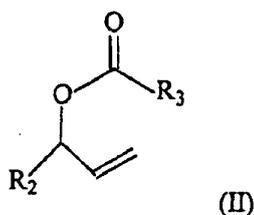
- 15 Aunque estas feromonas y fragancias sintéticas se han producido usando procedimientos de síntesis como los descritos en J. Amer. Chem. Soc., vol. 112, pág. 6615-6621 (1990) y la patente estadounidense n.º 4.912.253, se necesita un procedimiento que permita elaborar estos compuestos con mayores rendimientos. También es preciso adquirir la capacidad de producir compuestos de este tipo en los que el porcentaje de isómero trans aumente, ya que los isómeros trans de los compuestos de feromonas mencionados son, como norma general, más eficaces. Tetrahedron Letters, vol. 34, pág. 7565-7566 (1993) describe una síntesis estereoselectiva de derivados de 3,3-difluoro-1-propeno por reacción de 3-acetoxi-1,1-difluoro-1-propenos con reactivos de Grignard en presencia de sales de cobre y litio.

#### Breve exposición de la invención

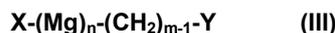
De acuerdo con la presente invención, cualquiera de los compuestos de fórmula (I),



- 25 donde  $R_2$  es un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado, o etilénicamente mono- o di-insaturado; Z es  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OAc}$  o  $-\text{CHO}$ ; y m es un número entero positivo igual a uno, se sintetiza mediante un procedimiento en el que un alquilato de 1-alquen-3-ilo, en particular un compuesto de alquilato de 1-penten-3-ilo sustituido y no sustituido de fórmula (II),



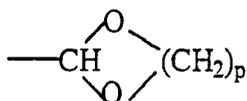
- 30 donde  $R_2$  es un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado, o etilénicamente mono- o di-insaturado; y  $R_3$  es un grupo alquilo ramificado o no ramificado de 2 o más átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4, se somete a reacción con un reactivo haloalcanol de Grignard de fórmula (III),



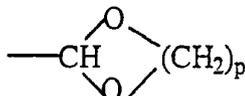
donde X es un halógeno seleccionado de Cl, Br y I; n es 1; m es un número entero positivo igual a uno o más, preferiblemente de 1 a 20; e Y es  $-\text{CH}_2-\text{O}^-\text{Mg}^{+2}\text{X}^-$  o  $-\text{CH}(\text{OR}_4)_2$ , o



- 35 donde  $R_4$  es un grupo alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono y p es un número entero de 1 a 4, con la condición de que cuando Y es  $-\text{CH}(\text{OR}_4)_2$  o



m es 1 o más para producir compuestos de fórmula (I), donde Z es -CH<sub>2</sub>OH, y cuando se desea obtener productos de fórmula (I), donde Z es CH<sub>2</sub>OAc, el producto de fórmula (I), donde Z es CH<sub>2</sub>OH, se somete a reacción con cualquier agente acetilante adecuado, como un haluro de acetilo o anhídrido acético por ejemplo, preferiblemente anhídrido acético, y cuando se desea obtener productos con la fórmula (I), donde Z es CHO, se usa el reactivo de fórmula (III), donde Y es -CH(OR<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, o

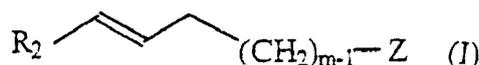


y el producto de reacción resultante se desprotege para proporcionar el grupo aldehído (-CHO). En general, la reacción de los reactivos (II) y (III) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de cobre adecuado, como Li<sub>2</sub>CuBr<sub>4</sub>, LiCuBr<sub>2</sub>, yoduro de cobre, acetato de cobre, cianuro de cobre, triflato de cobre (II), Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub>, LiCuCl<sub>2</sub> y preferiblemente un catalizador de haluro de cobre o haluro de cobre litio LiCu (X<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, donde X<sup>2</sup> es cloro, bromo o yodo, por ejemplo aunque sin limitarse a ellos.

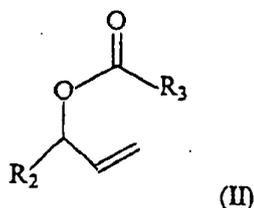
Cuando se desea que los productos de fórmula (I) produzcan la mayor cantidad posible de isómero trans en la reacción de los reactivos de fórmulas (II) y (III), y cuando ni X ni Y del reactivo de fórmula (III) es bromo, X<sup>2</sup> es bromo. En general, la presencia de bromo en el reactivo de fórmula (III) o en el catalizador de haluro de cobre litio también produce el mayor rendimiento de los compuestos de fórmula (I) que cuando los reactivos y el catalizador solo cuentan con haluros Cl o I.

### Descripción detallada de la invención

Las feromonas y fragancias de fórmula (I),



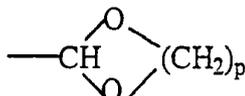
donde R<sub>2</sub> es un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado, o etilénicamente mono- o di-insaturado; Z es -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OAc o -CHO; m es un número entero positivo igual a uno o más, preferiblemente de 2 a 14; y Ac es un grupo acetilo, se sintetizan mediante un procedimiento en el que un alquilato de 1-alquen-3-ilo, en particular un compuesto de alquilato de 1-penten-3-ilo sustituido y no sustituido de fórmula (II),



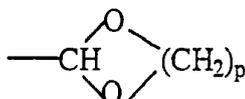
donde R<sub>2</sub> es un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado, o etilénicamente mono- o di-insaturado, y R<sub>3</sub> es un grupo alquilo ramificado o no ramificado con 2 o más átomos de carbono, generalmente de 1 a 20 y preferiblemente de 2 a 4, se somete a reacción con un reactivo haloalcanol de Grignard de fórmula (III),



donde X es un halógeno seleccionado de Cl, Br y I; n es 1; m es un número entero positivo igual a 1 o más, preferiblemente de 1 a 20, más preferiblemente de 1 a 10, y más preferiblemente aún de 1 a 4; e Y es -CH<sub>2</sub>-O<sup>-</sup>Mg<sup>+2</sup>X<sup>-</sup> o -CH(OR<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, o

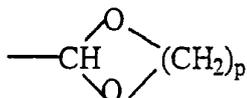


donde R<sub>4</sub> es un grupo alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 o 2, y p es un número entero de 1 a 4, preferiblemente 2, con la condición de que cuando Y es -CH(OR<sub>4</sub>)<sub>2</sub> o



m es 1 para producir compuestos de fórmula (I), donde Z es -CH<sub>2</sub>OH, y cuando se desea obtener productos de fórmula (I), donde Z es CH<sub>2</sub>OAc, el producto de fórmula (I) donde Z es CH<sub>2</sub>OH se somete a reacción con cualquier agente acetilante adecuado, como un haluro de acetilo o anhídrido acético por ejemplo, preferiblemente anhídrido

acético, y cuando se desea obtener productos de fórmula (I), donde Z es CHO, se usa el reactivo de fórmula (III), donde Y es  $-\text{CH}(\text{OR}_4)_2$ , o



y el producto de reacción resultante se desprotege para proporcionar el grupo aldehído (-CHO).

- 5 La reacción de los reactivos (II) y (III) se lleva a cabo en presencia de cualquier catalizador de cobre adecuado, como, por ejemplo,  $\text{Li}_2\text{CuBr}_4$ ,  $\text{LiCuBr}_2$ , yoduro de cobre, acetato de cobre, cianuro de cobre, triflato de cobre (II),  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ ,  $\text{LiCuCl}_2$  y preferiblemente un catalizador de haluro de cobre o haluro de cobre litio  $\text{LiCu}(\text{X}^2)_2$  donde  $\text{X}^2$  es cloro, bromo o yodo, aunque sin limitarse a ellos. Cuando se desea que los productos de fórmula (I) produzcan la mayor cantidad posible de isómero trans en la reacción de los reactivos de fórmulas (II) y (III), y cuando ni X ni Y del reactivo de fórmula (III) es bromo,  $\text{X}^2$  es bromo. En general, la presencia de bromo en el reactivo de fórmula (III) o en el catalizador de cobre y preferiblemente en un catalizador de haluro de cobre litio también produce un mayor rendimiento de los compuestos de fórmula (I) que cuando los reactivos y el catalizador solo cuentan con haluros Cl o I. El catalizador suele utilizarse en porcentajes molares de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, tomando como base el reactivo haloalcohol de Grignard. Se ha descubierto que el uso del catalizador en un porcentaje molar de 4 o más produce generalmente una mayor proporción de isómero trans en los productos de fórmula (I). El catalizador se añadirá preferentemente al recipiente de reacción con el reactivo alquilato de 1-alquen-3-ilo de fórmula (II) para mejorar también la producción de isómero trans del producto de fórmula (I).

También se ha descubierto que, en condiciones de reacción equivalentes, cuando  $\text{R}_3$  del reactivo de fórmula (II) es un grupo alquilo  $\text{C}_3$  se genera una mayor producción de producto de fórmula (I) que cuando  $\text{R}_3$  del reactivo de fórmula (II) es un alquilo  $\text{C}_2$ .

Si bien la reacción puede realizarse a cualquier temperatura adecuada desde aproximadamente la temperatura ambiente y más hasta unos  $45^\circ\text{C}$ , se ha determinado que utilizar una temperatura de reacción de unos  $20^\circ\text{C}$  a unos  $40^\circ\text{C}$ , y preferiblemente de unos  $25^\circ\text{C}$  a unos  $30^\circ\text{C}$ , produce en general mayores cantidades de isómero trans en el producto que cuando la reacción se efectúa a temperaturas más bajas. No se emplean temperaturas de reacción superiores a unos  $45^\circ\text{C}$  porque el catalizador se vuelve inestable a temperaturas tan elevadas.

La reacción del reactivo II con el reactivo III puede realizarse a través de un procedimiento en dos recipientes o un procedimiento en tres recipientes. En el procedimiento en dos recipientes, el reactivo alcohol alcóxido de fórmula III, donde  $n = 0$ , es elaborado (recipiente 1) y añadido a una mezcla de magnesio en un disolvente etéreo (recipiente 2) para dar el reactivo de fórmula III, donde  $n = 1$ . A esta solución se añade el catalizador de cobre seguido por el alquilato de 1-alquen-3-ilo de fórmula II. En el procedimiento en tres recipientes se llevan a cabo los dos primeros pasos para producir el reactivo III, seguidos por la adición de la solución del reactivo III, donde  $n = 1$ , a otro recipiente de reacción (recipiente 3) que contiene el reactivo II, alquilato de 1-alquen-3-ilo y catalizador de cobre. También se ha determinado que en general es preferible llevar a cabo la síntesis de la presente invención a través de una reacción en tres recipientes en lugar de una reacción en dos recipientes, aunque puede utilizarse esta última. Si bien la reacción del reactivo de fórmula (II) con el reactivo de fórmula (III) puede iniciarse mediante la adición del reactivo (II) al reactivo (III) o la adición del reactivo (III) al reactivo (II), en general se prefiere añadir el reactivo (III) al reactivo de alquilato (II).

Algunos ejemplos de las feromonas que se pueden emplear dentro del alcance de la presente invención son: acetato de dodecanilo, acetato de *7E*-dodecenilo, acetato de *8E*-dodecenilo, acetato de *9E*-dodecenilo, acetato de *10E*-dodecenilo, acetato de *11*-dodecenilo, acetato de *9E,11*-dodecadienilo, acetato de *11E*-tridecenilo, acetato de tetradecanilo, acetato de *7E*-tetradecenilo, acetato de *8E*-tetradecenilo, acetato de *9E*-tetradecenilo, acetato de *10E*-tetradecenilo, acetato de *11E*-tetradecenilo, acetato de *12E*-pentadecenilo, acetato de hexadecanilo, acetato de *11E*-hexadecenilo, acetato de octadecanilo, acetato de *7E,9Z*-dodecadienilo, acetato de *7E,9E*-dodecadienilo, acetato de *8E,10E*-dodecadienilo, acetato de *9E,12Z*-dodecadienilo, acetato de *4E,7Z*-tridecadienilo, acetato de *9E,11E*-tetradecadienilo, acetato de *7E,11Z*-hexadecadienilo, acetato de *7E,11E*-hexadecadienilo, acetato de *3E,13Z*-octadecadienilo, acetato de *3E,13E*-octadecadienilo, *6E*-nonenol, dodecanol, *11*-dodecenol, *7E*-dodecenol, *8E*-dodecenol, *9E*-dodecenol, *9E,11*-dodecadienol, *5E,7E*-dodecadienol, *8E,10E*-dodecadien-1-ol (codlemona, codlure), *8E,10Z*-dodecadienol, *7E,9Z*-dodecadienol, *5E*-tetradecenol, *9E*-tetradecenol, *11E*-tetradecenol, *14E*-metil-8-hexadecen-1-ol, *10E,12E*-hexadecadienol, *10E,12Z*-hexadecadienol, dodecanal, tetradecanal, *11E*-tetradecenal, *11E,13*-tetradecadienal, *8E,10E*-tetradecadienal, hexadecanal, *10E*-hexadecenal, *11E*-hexadecenal, *14E-14*-metil-8-hexadecenal, *10E,12E*-hexadecadienal, *10E,12Z*-hexadecadienal, octadecanal y *13E*-octadecenal.

La invención aparece ilustrada en los siguientes ejemplos de síntesis, aunque no se limita a ellos.

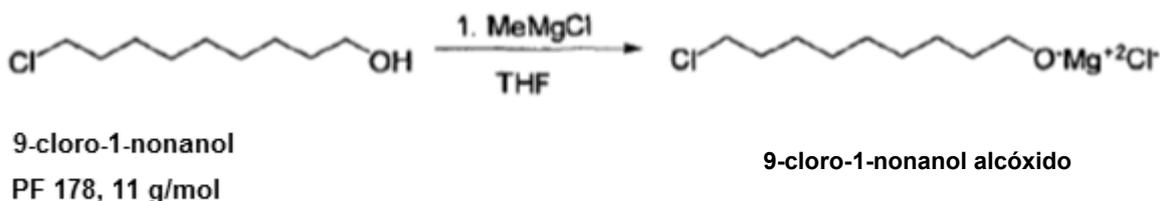
## Ejemplo 1

Acoplamiento de clorononanol con isobutirato de 1-penten-3-ilo

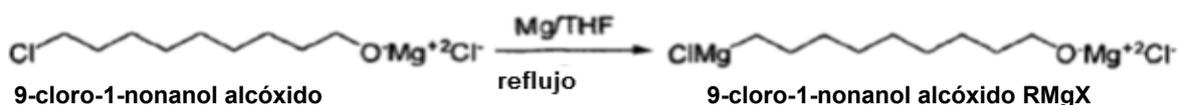
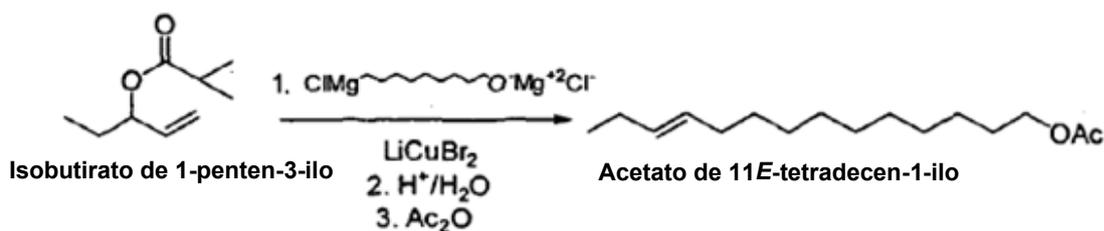
Componente monoenoico de la LBAM

Acetato de 11*E*-tetradecen-1-ilo

## 5 Preparación del clorononanol alcóxido:



Preparación del clorononanol alcóxido de Grignard:

Preparación de acetato de 11*E*-tetradecen-1-ilo:

10

Preparación de acetato de 11*E*-tetradecen-1-ilo

Se añade una solución de metil de Grignard (MeMgCl, 187 ml, 3,1 M/THF, 0,589 mol) a una solución de 9-cloro-1-nanol (100 g, 0,561 mol) en tetrahidrofurano (200 ml, 2,47 mol) a una velocidad que mantenga la temperatura del recipiente por debajo de 50 °C; puede ser necesario refrigerar. A continuación, se agita la mezcla durante 30 minutos.

15

Se suspenden limaduras de magnesio (14 g, 0,577 mol) en tetrahidrofurano (150 ml, 1,85 mol) y a continuación se calientan a reflujo (67-68 °C). Se añade gota a gota el cloroalcóxido, y la mezcla continúa calentándose a reflujo hasta que la reacción es completa por GC/FID (~ 3-4 horas). Posteriormente, la solución de Grignard se enfría y diluye, si es necesario, con tetrahidrofurano para efectuar el acoplamiento en el siguiente paso.

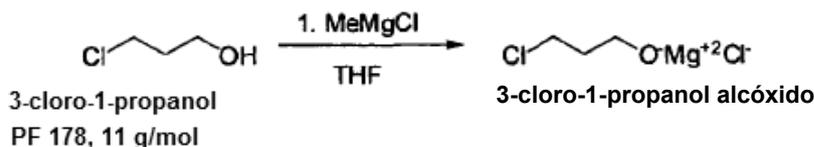
20

Se añade la solución de alcóxido de Grignard a una mezcla de éster de isobutirato de 1-penten-3-ilo (81,0 g, 0,517 mol) y reactivo LiCuBr<sub>2</sub> (1 M/THF, 61,0 ml) a una velocidad que mantenga la temperatura de reacción entre 25 y 30 °C, refrigerando cuando sea necesario. La mezcla se agita durante 15 minutos y a continuación se inactiva con una solución acuosa de ácido cítrico (1 l). Las capas se separan y la porción orgánica se lava con agua (2 x 150 ml) y una solución diluida de hidróxido sódico (hasta que el pH sea básico). Más tarde, la porción orgánica se separa del disolvente y el residuo se pone en anhídrido acético a 110 °C. Cuando la reacción es completa, la mezcla se lava con agua (2 x 150 ml) y una solución diluida de carbonato de sodio (hasta que el pH sea básico), y a continuación se evapora hasta dar acetato de monoeno bruto, que se purifica mediante destilación (punto de ebullición: 115 °C, 0,1 mm Hg) para recoger 85,4 g del producto de acetato deseado para un rendimiento total en los dos pasos del 65 % (*E/Z* 86:14, *m/z* 254).

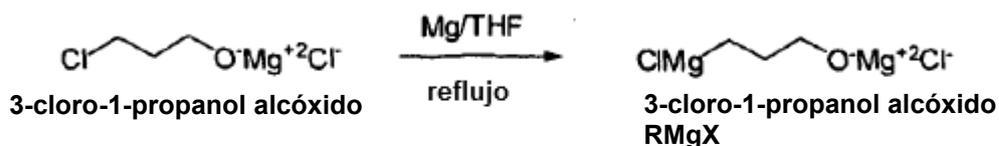
25



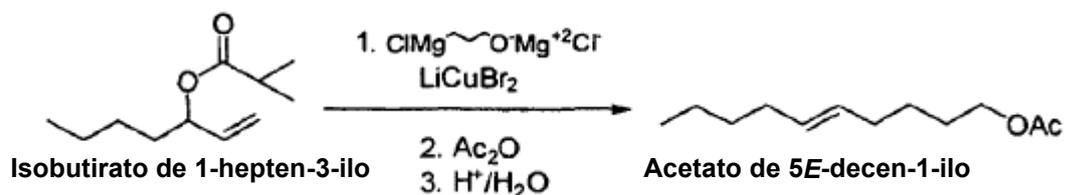
Preparación del cloropropanol alcóxido:



Preparación de cloropropanol alcóxido de Grignard:



5 Preparación de acetato de 5E-decen-1-ilo:



Preparación de acetato de 5E-decen-1-ilo

10 Se añade una solución de metil de Grignard (MeMgCl, 1,53 l, 3,1 M/THF, 4,86 mol) a una solución de 3-cloro-1-propanol (441,0 g, 4,66 mol) en tetrahidrofurano (1,74 l, 21,38 mol) a una velocidad que mantenga la temperatura del recipiente por debajo de 40 °C; puede ser necesario refrigerar. A continuación, se agita la mezcla durante 30 minutos.

Se suspenden limaduras de magnesio (115,7 g, 4,76 mol) en tetrahidrofurano (1,74 l, 21,38 mol) y a continuación se calientan a reflujo (67-68 °C). Se añade gota a gota el cloroalcóxido, y la mezcla continúa calentándose a reflujo hasta que la reacción es completa por GC/FID (~ 3-4 horas).

15 Se añade la solución de alcóxido de Grignard a una mezcla del éster isobutirato de 1-hepten-3-ilo (745,6 g, 4,05 mol) y reactivo LiCuBr<sub>2</sub> (1 M/THF, 471,6 ml) a una velocidad que mantenga la temperatura de reacción entre 25 y 30 °C, refrigerando cuando sea necesario. La mezcla se agita durante 15 minutos y a continuación se inactiva con una solución acuosa de ácido cítrico. Las capas se separan y la porción orgánica se lava con agua (2x) y una solución diluida de hidróxido sódico (hasta que el pH sea básico). Más tarde, la porción orgánica se separa del disolvente y el residuo se pone en anhídrido acético a 110 °C. Cuando la reacción es completa, la mezcla se lava con agua (2x) y una solución diluida de carbonato de sodio (hasta que el pH sea básico), y a continuación se evapora hasta dar acetato de monoeno bruto (EIZ 87:13, m/z 198,3), que se purifica mediante destilación (punto de ebullición: 68 °C, 0,1 mm Hg) para recoger 601,8 g del producto de acetato deseado en un 75 % de rendimiento.

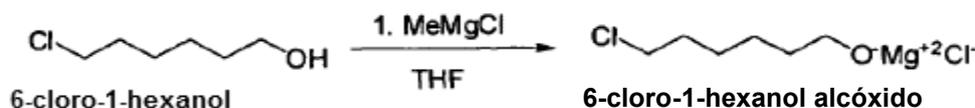
Ejemplo 4

25 Acoplamiento de clorohexanol con isobutirato de 1,4E-hexadien-3-ilo

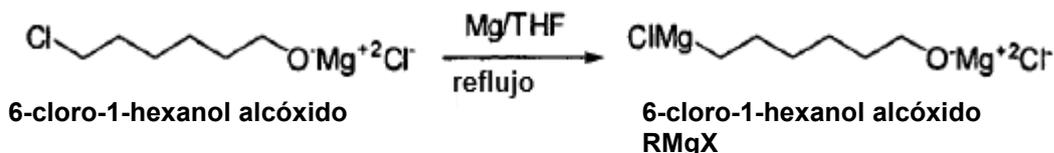
Codlure

8E,10E-dodecadien-1-ol

Preparación de clorohexanol alcóxido:



Preparación de clorohexanol alcóxido de Grignard:



##### 5 Preparación de 8E,10E-dodecadien-1-ol

Se añade una solución de metil de Grignard (MeMgCl, 380 ml, 3,1 M/THF, 1,18 mol) a una solución de 6-cloro-1-hexanol (158 g, 1,18 mol) en tetrahidrofurano (499 ml, 4,94 mol) a una velocidad que mantenga la temperatura del recipiente por debajo de 50 °C; puede ser necesario refrigerar. A continuación, se agita la mezcla durante 30 minutos.

- 10 Se suspenden limaduras de magnesio (28 g, 1,15 mol) en tetrahidrofurano (300 ml, 3,70 mol) y a continuación se calientan a reflujo (67-68 °C). Se añade gota a gota el cloroalcóxido, y la mezcla continúa calentándose a reflujo hasta que la reacción es completa por GC/FID (~ 3-4 horas). Posteriormente, la solución de Grignard se enfría y diluye, si es necesario, con tetrahidrofurano para efectuar el acoplamiento en el siguiente paso.

- 15 Se añade la solución de alcóxido de Grignard a una mezcla de éster de 1,4E-hexadien-3-il isobutirato (210 g, 1,25 mol) y reactivo LiCuBr<sub>2</sub> (1 M/THF, 125 ml) a una velocidad que mantenga la temperatura de reacción entre 25 y 30 °C, refrigerando cuando sea necesario. La mezcla se agita durante 15 minutos y a continuación se inactiva con una solución acuosa de ácido cítrico (1 l). Las capas se separan y la porción orgánica se lava con agua (2x) y una solución diluida de hidróxido sódico (hasta que el pH sea básico). Más tarde, la porción orgánica se separa del disolvente y se destila en una columna corta (punto de ebullición: 122 °C, 0,1 mm Hg) hasta obtener 115,5 g del alcohol de dieno deseado (70:30 8E,10E/8Z,10E) para un rendimiento total del 55 %.

20

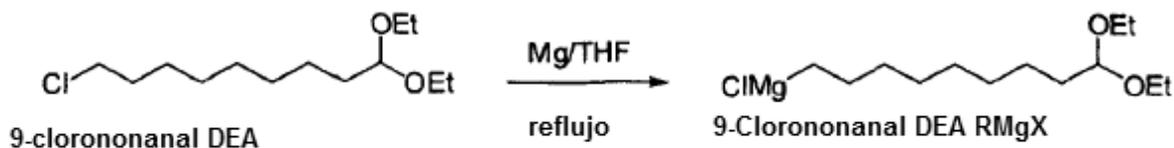
Ejemplo 5

Acoplamiento de clorononanal dietilacetal con isobutirato de 1-penten-3-ilo

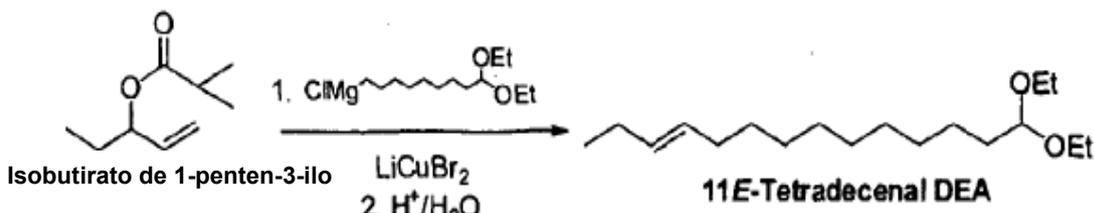
Tortrix de las yemas de la picea (*Choristoneura fumiferano* Clamens)

11E-tetradecenal

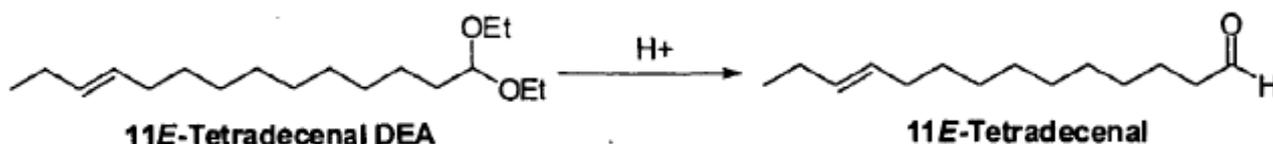
- 25 Preparación de clorononanal dietilacetal de Grignard:



Preparación de 11E-tetradecenal dietilacetato:



Preparación de 11E-tetradecenal:



5 Preparación de 11E-tetradecenal:

Se suspenden limaduras de magnesio (14,7 g, 0,610 mol) en tetrahidrofurano (150 ml) y a continuación se calientan a reflujo (67-68 °C). Se añade gota a gota la solución de clorononanal DEA (147 g, 0,586 mol en 400 ml THF), y la mezcla continúa calentándose a reflujo hasta que la reacción es completa por GC/FID (~ 3-4 horas). Posteriormente, la solución de Grignard se enfría y diluye, si es necesario, con tetrahidrofurano para efectuar el acoplamiento en el siguiente paso.

10

Se añade la solución de Grignard a una mezcla de éster de isobutirato de 1-penten-3-ilo (84 g, 0,538 mol) y reactivo  $LiCuBr_2$  (1 M/THF, 63 ml) a una velocidad que mantenga la temperatura de reacción entre 25 y 30 °C, refrigerando cuando sea necesario. La mezcla se agita durante 15 minutos y a continuación se inactiva con una solución acuosa de ácido cítrico (1 l). Las capas se separan y la porción orgánica se lava con agua (2x) y una solución diluida de hidróxido sódico (hasta que el pH sea básico). Más tarde, la porción bruta orgánica se separa del disolvente y se destila hasta obtener 98,1 g del producto 11E-tetradecenal DEA (punto de ebullición: 150 °C, 0,1 mm Hg, rendimiento: 64 %,  $m/z$  284), que se desprotege a temperatura ambiente con ácido fórmico en heptano para dar 11-tetradecadienal (67,3 g, rendimiento: 67 %,  $E/Z$  83:17).

15

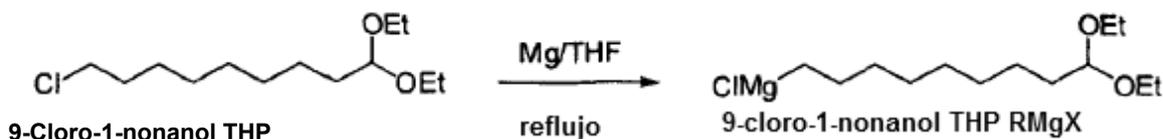
Ejemplo 6

20 Acoplamiento de clorononanol THP éter con isobutirato de 1-penten-3-ilo

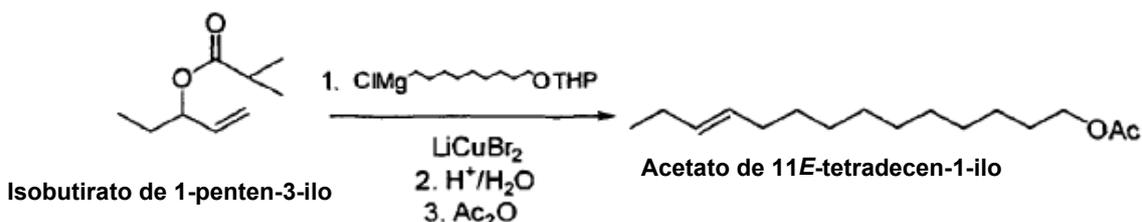
Componente monoenoico de la LBAM

Acetato de 11E-tetradecen-1-ilo

Preparación de clorononanol THP éter de Grignard:



25 Preparación de acetato de 11E-tetradecen-1-ilo:



Preparación de acetato de 11*E*-tetradecen-1-ilo

Se suspenden limaduras de magnesio (19,1 g, 0,786 mol) en tetrahidrofurano (200 ml) y a continuación se calientan a reflujo (67-68 °C). Se añade gota a gota la solución de 9-clorononan-1-il tetrahidropiraniil éter (199 g, 0,757 mol en 300 ml THF), y la mezcla continúa calentándose a reflujo hasta que la reacción es completa por GC/FID (~ 3-4 horas). Posteriormente, la solución de Grignard se enfría y diluye, si es necesario, con tetrahidrofurano para efectuar el acoplamiento en el siguiente paso.

Se añade la solución de Grignard a una mezcla de éster de isobutirato de 1-penten-3-ilo (109 g, 0,698 mol) y reactivo LiCuBr<sub>2</sub> (1 M/THF, 82 ml) a una velocidad que mantenga la temperatura de reacción entre 25 y 30 °C, refrigerando cuando sea necesario. La mezcla se agita durante 15 minutos y a continuación se inactiva con solución acuosa de ácido cítrico (1 l). Las capas se separan y la porción orgánica se lava con agua (2x) y una solución diluida de hidróxido sódico (hasta que el pH sea básico). Más tarde, la porción orgánica se separa del disolvente y el residuo se desprotege utilizando p-TSA en MeOH a temperatura ambiente para obtener alcohol monoeno bruto, el cual se pone en anhídrido acético a 110 °C. Cuando la reacción es completa, la mezcla se lava con agua (2x) y una solución diluida de carbonato de sodio (hasta que el pH sea básico), y a continuación se evapora hasta dar acetato de monoeno bruto, que se purifica mediante destilación (punto de ebullición: 115 °C, 0,1 mm Hg) para recoger 113,5 g del producto de acetato deseado para un rendimiento total del 64% (EIZ 83:17, m/z 254).

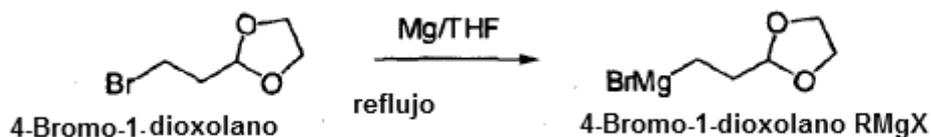
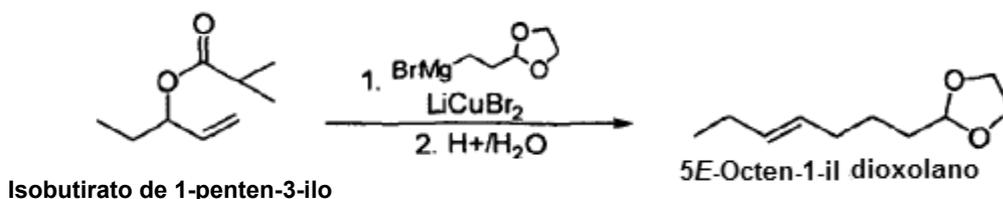
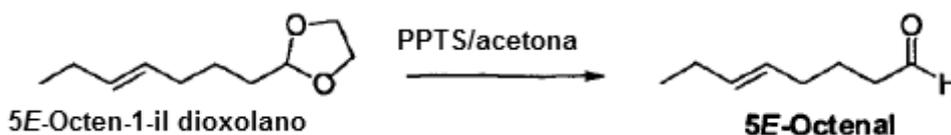
## Ejemplo 7

Acoplamiento de bromodioxolano con isobutirato de 1-penten-3-ilo

Aplicación en fragancias

20 5*E*-octenal

Preparación de bromodioxolano de Grignard:

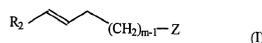
Preparación de 5*E*-octen-1-il dioxolano:25 Preparación de 5*E*-octenal:Preparación de 5*E*-octenal

Se suspenden limaduras de magnesio (1,4 g, 56,8 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y se añade gota a gota una solución de tetrahidrofurano de 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (10 g, 55,2 mmol) a una velocidad que mantenga la temperatura entre 25 y 30 °C, refrigerando cuando sea necesario. Se deja la mezcla en agitación durante 30 minutos más y se aparta para su combinación en el siguiente paso.

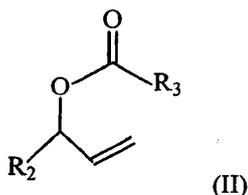
- 5 Se añade la solución de Grignard a una mezcla de éster de isobutirato de 1-penten-3-ilo (7,98 g, 51,1 mmol) y reactivo  $\text{LiCuBr}_2$  (1 M/THF, 6,0 ml) a una velocidad que mantenga la temperatura de reacción entre 25 y 30 °C, refrigerando cuando sea necesario. La mezcla se agita durante 15 minutos y a continuación se inactiva con una solución acuosa de ácido cítrico (200 ml). Las capas se separan y la porción orgánica se lava con agua (2x) y una solución diluida de hidróxido sódico (hasta que el pH sea básico). Más tarde, la porción orgánica se separa del disolvente para dar 6,07 g de producto de monoeno dioxolano ( $m/z$  171, *E/Z* 79:21, rendimiento: 70 %), que posteriormente se desprotege con PPTS (piridinio *p*-toluenosulfonato) en acetona a reflujo para dar 5*E*-octenal.

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I),



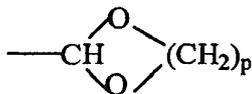
5 donde  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste en un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado, etilénicamente mono- o di-insaturado; Z se selecciona del grupo que consiste en  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OAc$  o  $-CHO$ ; m es un número entero positivo igual a uno o más; y Ac es un grupo acetilo, donde el procedimiento comprende someter a reacción un compuesto de alquilato de 1-alquen-3-ilo sustituido o no sustituido de fórmula (II),



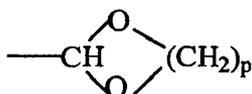
10 donde  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste en un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado, etilénicamente mono- o di-insaturado; y  $R_3$  es un grupo alquilo ramificado o no ramificado con 2 o más átomos de carbono, con un reactivo haloalcanol de Grignard de fórmula (III),



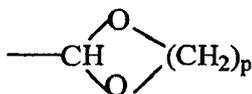
donde X es un halógeno seleccionado del grupo que consiste en Cl, Br y I; n es 1; m es un número entero positivo igual a 1 o más; e Y se selecciona del grupo compuesto por  $-CH_2-O^-Mg^{+2}X^-$ ,  $-CH(OR_4)_2$ , y



15 donde  $R_4$  es un grupo alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono y p es un número entero de 1 a 4, con la condición de que cuando Y es  $-CH(OR_4)_2$  o



20 m es 1 o más para producir un compuesto de fórmula (I), donde Z es  $-CH_2OH$ , y cuando se desea obtener un producto de fórmula (I), donde Z es  $CH_2OAc$ , el producto de fórmula (I) donde Z es  $CH_2OH$ , se somete a reacción con un agente acetilante, y cuando se desea obtener un producto con la fórmula (I) donde Z es CHO, se usa el reactivo de fórmula (III), donde Y es  $-CH(OR_4)_2$ , o



y el producto de reacción resultante se desprotege para proporcionar el grupo aldehído ( $-CHO$ ).

25 **2.** El procedimiento de la reivindicación 1, donde la reacción de los reactivos (II) y (III) se realiza en presencia de un catalizador de cobre.

**3.** El procedimiento de la reivindicación 2, donde la reacción de los reactivos (II) y (III) se realiza en presencia de un catalizador de haluro de cobre litio  $LiCu(X^2)_2$ , donde  $X^2$  es cloro, bromo o yodo.

30 **4.** El procedimiento de la reivindicación 2, donde hay un bromo presente en el reactivo de fórmula (III) o en el catalizador de haluro de cobre litio.

**5.** El procedimiento de la reivindicación 2, donde  $R_2$  es un radical alifático etilénicamente insaturado.

**6.** El procedimiento de la reivindicación 2, donde el producto de fórmula (II) producido por el procedimiento se selecciona del grupo que consiste en acetato de dodecanilo, acetato de 7E-dodecenilo, acetato de 8E-dodecenilo, acetato de 9E-dodecenilo, acetato de 10E-dodecenilo, acetato de 11-dodecenilo, acetato de 9E,11-dodecadienilo,

5 acetato de 11*E*-tridecenilo, acetato de tetradecanilo, acetato de 7*E*-tetradecenilo, acetato de 8*E*-tetradecenilo, acetato de 9*E*-tetradecenilo, acetato de 10*E*-tetradecenilo, acetato de 11*E*-tetradecenilo, acetato de 12*E*-pentadecenilo, acetato de hexadecanilo, acetato de 11*E*-hexadecenilo, acetato de octadecanilo, acetato de 7*E*,9*Z*-dodecadienilo, acetato de 7*E*,9*E*-dodecadienilo, acetato de 8*E*,10*E*-dodecadienilo, acetato de 9*E*,12*Z*-dodecadienilo, acetato de 4*E*,7*Z*-tridecadienilo, acetato de 9*E*,11*E*-tetradecadienilo, acetato de 7*E*,11*Z*-hexadecadienilo, acetato de 7*E*,11*E*-hexadecadienilo, acetato de 3*E*,13*Z*-octadecadienilo, acetato de 3*E*,13*E*-octadecadienilo, 6*E*-nonenol, dodecanol, 11-dodecenol, 7*E*-dodecenol, 8*E*-dodecenol, 9*E*-dodecenol, 9*E*,11-dodecadienol, 5*E*,7*E*-dodecadienol, 8*E*,10*E*-dodecadien-1-ol (codlemona, codlure), 8*E*,10*Z*-dodecadienol, 7*E*,9*Z*-dodecadienol, 5*E*-tetradecenol, 9*E*-tetradecenol, 11*E*-tetradecenol, 14*E*-metil-8-hexadecen-1-ol, 10*E*,12*E*-hexadecadienol, 10*E*,12*Z*-hexadecadienol, dodecanal, tetradecanal, 11*E*-tetradecenal, 11*E*,13-tetradecadienal, 8*E*,10*E*-tetradecadienal, hexadecanal, 10*E*-hexadecenal, 11*E*-hexadecenal, 14*E*-14-metil-8-hexadecenal, 10*E*,12*E*-hexadecadienal, 10*E*,12*Z*-hexadecadienal, octadecanal y 13*E*-octadecenal.

15 7. Un procedimiento según la reivindicación 6, donde el producto de fórmula (I) producido por el procedimiento se selecciona del grupo que consiste en acetato de 11*E*-tetradecen-1-ilo, 11*E*,13-tetradecadienal, acetato de 5*E*-decen-1-ilo, 8*E*,10*E*-dodecadien-1-ol, 11*E*-tetradecenal y 5*E*-octenal.

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, 3 o 4, donde R<sub>3</sub> del reactivo de fórmula (II) es un grupo alquilo C<sub>3</sub>.

9. Un procedimiento según la reivindicación 2, 3 o 4, donde el catalizador está presente en un porcentaje molar de 4 o más basado en el reactivo haloalcanol de Grignard de fórmula (III).

10. El procedimiento de la reivindicación 1, donde m es una cifra situada de 1 a 4.

20 11. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la reacción se realiza a una temperatura de 20 a 45 °C.

12. Una reacción según la reivindicación 1, donde la reacción se realiza mediante la adición de reactivo (III) a reactivo (II).

25 13. Reacción según la reivindicación 1, donde se emplea un catalizador de haluro de cobre litio LiCu(X<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, donde X<sup>2</sup> es cloro, bromo o yodo, y el catalizador está presente en un porcentaje molar de 4 o más basado en el reactivo haloalcanol de Grignard de fórmula (III), el bromo está presente en el reactivo de fórmula (III) o el catalizador de haluro de cobre litio, y R<sub>2</sub> es un radical alifático etilénicamente insaturado.