

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 258**

51 Int. Cl.:

C07C 67/11 (2006.01)

C07C 67/293 (2006.01)

C07C 69/003 (2006.01)

C07C 69/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2015 E 15200346 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 3037405**

54 Título: **Compuesto de carboxilato de 3-aciloximetil-3-butenilo y método para producir carboxilato de 4-alquil-3-metilenbutilo**

30 Prioridad:

25.12.2014 JP 2014262614

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

13.05.2020

73 Titular/es:

**SHIN-ETSU CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
6-1, Otemachi 2-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 100-0004, JP**

72 Inventor/es:

**KINSHO, TAKESHI;
ISHIBASHI, NAOKI y
NAGAE, YUSUKE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 760 258 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).

DESCRIPTION

Compuesto de carboxilato de 3-aciloximetil-3-butenilo y método para producir carboxilato de 4-alkil-3-metilenbutilo

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un método para producir un carboxilato de 4-alkil-3-metilenbutilo que es útil como una sustancia bioactiva tal como una feromona de insecto y una sustancia relacionada con la misma y como un compuesto intermedio de síntesis en química orgánica sintética. Por ejemplo, la presente invención se refiere a un método para producir propionato de 7-metil-3-metilen-7-octenilo que es, por ejemplo, un componente principal de la feromona sexual de *Quadraspidiotus perniciosus* (Comstock) (nombre genérico: piojo de San José).

10 2. Descripción de la técnica relacionada

- Las feromonas sexuales de insectos son sustancias biológicamente activas que son secretadas habitualmente por individuos hembra y tienen la función de atraer individuos macho. Una pequeña cantidad de feromona sexual presenta fuerte actividad atractora. La feromona sexual se ha usado ampliamente como medio para predecir la aparición de insectos o para determinar la propagación regional (invasión a un zona específica) y como un medio para controlar una plaga de insectos. Como medios para controlar plagas de insectos, se usan ampliamente en la práctica los métodos de control llamados captura masiva, atracción y muerte (otro nombre: atraer y matar), atracción e infección (otro nombre: atraer e infectar), y la interrupción del apareamiento. Para usar la feromona sexual, se requiere la producción económica de una cantidad requerida del producto de feromona para la investigación básica y también para la aplicación.

- 20 *Quadraspidiotus perniciosus* (nombre genérico: piojo de San José, en lo sucesivo abreviado "SJS") está ampliamente distribuido en el mundo, daña árboles frutales y árboles ornamentales, en especial árboles frutales caducifolios, y por lo tanto es una plaga de insectos económicamente crítica. Como feromona sexual del SJS Gieselmann et al. (*J. Chem. Ecol.*, 5, 891 (1979)) han identificado tres compuestos de propionato de 7-metil-3-metilen-7-octenilo, propionato de (Z)-3,7-dimetil-2,7-octadienilo y propionato de (E)-3,7-dimetil-2,7-octadienilo como los componentes activos.

- 25 Estos compuestos de feromonas sexuales del SJS son isómeros entre sí, y se reclama un método de producción selectivo de cada compuesto para estudios biológicos y estudios agrónomos básicos. También hay una fuerte demanda de un método de producción eficaz capaz de suministrar una cantidad suficiente del producto feromona para fines de aplicación y uso práctico.

- 30 Los ejemplos de la síntesis del propionato de 7-metil-3-metilen-7-octenilo, que es el componente principal de la hormona sexual del SJS, incluyen las siguientes síntesis (a) a (f):

Síntesis (a) que comprende la adición de un reactivo organocuprato a alquino como una reacción clave, por Anderson et al. (*J. Chem. Ecol.*, 5, 919 (1979));

Síntesis (b) que comprende una etapa de homologación de un carbono de un compuesto β -ceto-éster, 7-metil-3-oxo-7-octenoato, por Weiler et al. (*Can. J. Chem.*, 71, 1955 (1993));

- 35 Síntesis (c) que comprende la isomerización de posición fotoquímica de un doble enlace de un éster α,β -insaturado a un éster β,γ -insaturado, como una reacción clave, por Weeden et al. (*Tet. Lett.*, 27, 5555 (1986));

Síntesis (d) que comprende la formación de exo-metileno como una reacción clave por reducción de cloruro alílico obtenido por cloración que implica la isomerización de un doble enlace trisustituido, por Zhang et al. (*Chinese Chemical Letters*, 2, 611 (1991), *Huaxue Tongbao*, 40, (1994));

- 40 Síntesis (e) por alquilación de un dianión de 3-metil-3-buten-1-ol, por Anderson et al. (*J. Chem. Ecol.*, 5, 919 (1979)) y Chong et al. (*J. Org. Chem.*, 66, 8248 (2001)); y

Síntesis (f) que es una síntesis no selectiva a través de una mezcla de cloruro alílico Veselovskii et al. (*Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya*, 3,513 (1990)).

- 45 Patrizia Ferraboschi et al., (*TETRAHEDRON ASYMMETRY*, vol. 5, nº 4, (1994)) describen la transesterificación de 1,4-butanodiolos 2-sustituidos 1a, 2a, 3a con acetato de vinilo catalizada por lipasa de *Pseudomonas cepacia* en disolventes orgánicos.

Peter A. Wade et al. (*The journal of organic chemistry*, vol 58, nº 1 (1993)) se refiere a la transposición termolítica del disulfonato de 1,1-ciclopropanodimetanol.

- 50 William J. Bailey, W. Graham Carpenter, Matthew E. Hermer (*JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY* (1962)) se refiere a la pirólisis de ésteres. XXI. 2-Hidroximetil-1,2-butadieno.

Tabushi H et al. (*TETRAHEDRON LETTERS*, vol. 34, nº 14, (1993)) se refiere a la síntesis total de ácido alternárico.

Veselovskii, V.V et al. (*BULLETIN OF THE ACADEMY OF SCIENCES OF THE USSR, DIVISION OF CHEMICAL SCIENCE* vol. 39, nº 3.1, (1990)) se refiere a la síntesis de acetato y propionato de alfa-mircenol a partir de isobutenilcarbinol.

- 5 Li et al. (*JOURNAL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY* vol. 402, nº 1, (1991)) se refiere a un procedimiento para la isoprenilación selectiva por reacciones de $(\eta^3\text{-alil})\text{Fe}(\text{CO})_4$ con nucleófilos alílicos.

Compendio de la invención

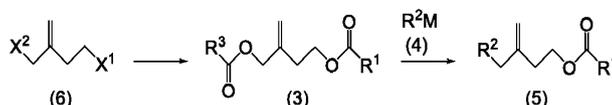
Estos métodos sintéticos desgraciadamente implican muchas dificultades con el fin de sintetizar selectivamente el propionato de 7-metil-3-metilen-7-octenilo con un rendimiento alto a una escala industrial. Por ejemplo, las dificultades surgen por el uso de reactivos que son caros o difíciles de manipular a una escala industrial, que incluyen un reactivo organolítico tal como n-butil-litio y metil-litio en las síntesis (b) y (e), hidruro de litio y aluminio (LAH) en las síntesis (a), (b) y (d), una cantidad estequiométrica de un reactivo organocuprato en la síntesis (a), un reactivo de Tebbe en la síntesis (b), y cloruro de sulfurilo en la síntesis (f). En la ruta sintética en la que un doble enlace isomeriza deliberadamente incluso por isomerización fotoquímica en la síntesis (c) o isomerización a través de cloruro alílico en la síntesis (d), se forman desgraciadamente isómeros no deseados en pequeñas cantidades como subproductos y por lo tanto es necesario eliminarlos incluso si logra la isomerización con una selectividad comparativamente alta. La síntesis en la síntesis (f) en la que están mezclados isómeros no previstos con un compuesto intermedio sintético, también tiene problemas significativos debido a que un compuesto diana es difícil de separar de sus isómeros y el rendimiento disminuye. En las síntesis (a) a (f), los compuestos intermedios y un compuesto objetivo se aíslan o purifican por diferente tipos de cromatografía, que son difíciles de realizar a una escala industrial. Como se ha descrito antes, las síntesis que existen se considera que son muy difíciles para obtener de forma económica una cantidad suficiente del producto a una escala industrial.

En vista de las circunstancias anteriores, un objeto de la presente invención es proporcionar un método de producción simple, selectivo y eficaz con el fin de suministrar una cantidad suficiente de carboxilato de 4-alkil-3-metilenbutilo tal como propionato de 7-metil-3-metilen-7-octenilo, que es un componente principal de la feromona sexual del SJS y es necesario para estudios biológicos, estudios agrónomos, aplicación y uso reales, y similares.

Como resultado de estudios exhaustivos, los autores de la presente invención han encontrado que seleccionando reactivos y condiciones que se pueden lograr fácilmente a una escala industrial, se puede sintetizar un compuesto de carboxilato de 4-alkil-3-metilenbutilo con una alta selectividad, y han completado la presente invención.

30 En un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir un compuesto de carboxilato de 4-alkil-3-metilenbutilo, comprendiendo el método: una etapa de diaciloxilación en la que se somete un compuesto de 4-halogeno-2-halogenometil-1-butenol representado por la fórmula general (6) a diaciloxilación para obtener un compuesto de carboxilato de 3-aciloximetil-3-butenol representado por la fórmula general (3), y una etapa de acoplamiento en la que se somete el compuesto de carboxilato de 3-aciloximetil-3-butenol (3) a una reacción de acoplamiento con un reactivo organometálico representado por la fórmula general (4) para obtener el compuesto de carboxilato de 4-alkil-3-metilenbutilo representado por la fórmula (5).

40 En las fórmulas generales, X^1 y X^2 pueden ser iguales o diferentes y representa cada uno un átomo de halógeno; R^1 , R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un grupo hidrocarbonado monovalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más enlaces insaturados; y M representa un resto catiónico.



Según la presente invención, se puede sintetizar selectiva y eficazmente un compuesto de carboxilato de 4-alkil-3-metilenbutilo tal como el propionato de 7-metil-3-metilen-7-octenilo a través de un compuesto intermedio útil, el compuesto de carboxilato de 3-aciloximetil-3-butenol.

45 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La presente invención ahora se describirá con detalle.

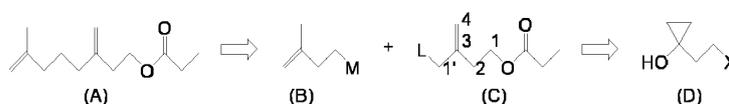
Las fórmulas químicas de los compuestos intermedios, reactivos y compuestos objetivo en la presente memoria descriptiva pueden incluir isómeros que difieren en sitios de sustitución y estereoisómeros tales como enantiómeros y diastereoisómeros en términos de estructura. Salvo que se exponga otra cosa, cada fórmula química pretende representar todos los isómeros en cada caso. Estos isómeros se pueden usar individualmente o como una mezcla.

Los autores de la presente invención han considerado la ruta sintética de compuestos de carboxilato de 4-alkil-3-metilenbutilo como sigue: Uno de los compuestos objetivo de carboxilato de 4-alkil-3-metilenbutilo, el propionato de

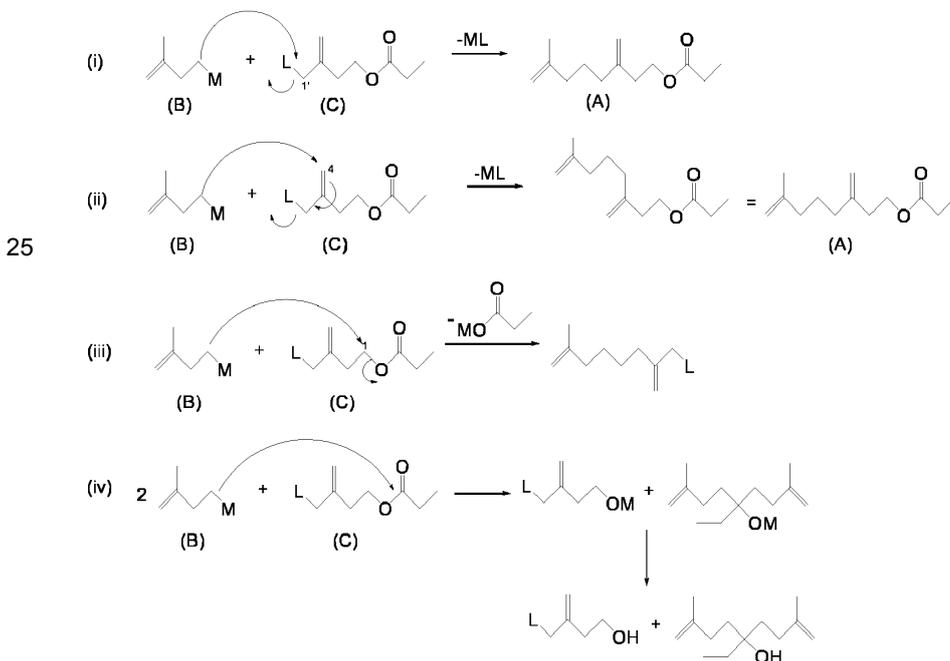
7-metil-3-metilen-7-octenilo (A), que es un componente principal de la feromona sexual del SJS, se describirá como un ejemplo. Con el fin de construir la estructura de carbonos que tiene 10 átomos de carbono del compuesto objetivo (A) teniendo en cuenta la disponibilidad fácil y rentabilidad de las materias primas, si se pueden usar dos unidades estructurales que tenga cada una 5 átomos de carbono en la siguiente fórmula para formar un enlace, en otras palabras, si un reactivo organometálico (B) como un nucleófilo y un electrófilo (C) que tiene 5 átomos de carbono y que tiene un grupo lábil L y un grupo propioniloxi, que es un grupo funcional presente en el compuesto objetivo, pueden experimentar una reacción de acoplamiento de manera que se elimine el grupo lábil L, se considera que se puede lograr una síntesis directa y eficaz a través de un procedimiento corto.

Se considera que el electrófilo (C) se puede preparar a partir de un compuesto de 1-(2-halogeno-etil)ciclopropanol (D) conocido, llevando a cabo las siguientes reacciones que se combinan en un orden adecuado: (1) sulfonilación del grupo hidroxilo; (2) una reacción de halogenación que implica la transposición de ciclopropilo-alilo del sulfonato de ciclopropilo obtenido; y (3) una reacción de propioniloxilación del grupo halógeno X en propionato.

En la siguiente ecuación de reacciones, las flechas vacías representan la transformación en un análisis retrosintético, L representa un grupo lábil, y M representa un resto catiónico. Los caracteres numéricos pequeños unidos al compuesto (C) representan los números de posición de los carbonos.



En el análisis retrosintético, es importante lograr la selectividad de la reacción de acoplamiento entre el nucleófilo (B) y el electrófilo (C). Los sitios de reacción en el electrófilo (C) que pueden formar un enlace carbono-carbono con el nucleófilo (B) pueden ser los carbonos en la posición 1, la posición 1' y la posición 4. Se muestran a continuación el esquema de reacción (i) en el que el carbono en la posición 1' del electrófilo (C) sufre la reacción de acoplamiento, el esquema de reacción (ii) en el que el carbono en la posición 4 sufre la reacción de acoplamiento, el esquema de reacción (iii) en el que el carbono en la posición 1 sufre la reacción de acoplamiento y el esquema de reacción (iv) en el que se produce una reacción de adición en el grupo carbonilo del grupo propioniloxi.



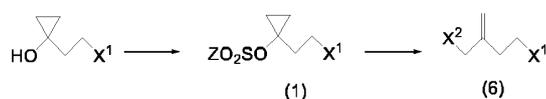
En el esquema de reacción (i), se produce un ataque nucleófilo en el carbono en la posición 1' para conducir a la reacción S_N2 (reacción de sustitución nucleófila bimolecular), y se elimina L para obtener el compuesto objetivo (A). En el esquema de reacción (ii), se produce un ataque nucleófilo en el carbono en la posición 4 para conducir a una reacción de sustitución que implica transposición alílica que se llama una reacción S_N2' . También en este esquema, se espera que L se elimine para obtener el mismo compuesto objetivo (A).

Por otra parte, en el esquema de reacción (iii), se supone que se produce un ataque nucleófilo en el carbono en la posición 1 y se elimina el grupo propioniloxi para dar un producto que difiere del compuesto objetivo (A). En el esquema de reacción (iv), se supone que la reacción de adición se produce en el grupo carbonilo del grupo propioniloxi para dar un producto que difiere del compuesto objetivo (A). Además, cuando el grupo lábil L es un grupo aciloxi, el grupo carbonilo del grupo aciloxi proporciona un producto que difiere del compuesto objetivo (A).

A partir de la consideración anterior, para el objetivo preferiblemente se logra la selectividad del avance de la reacción de acoplamiento en la que se produce un ataque nucleófilo en el carbono en la posición 1' o el carbono en la posición 4 del electrófilo (C) para eliminar el grupo lábil L, antes que la reacción de acoplamiento en la posición 1 y antes que la reacción de adición a un grupo carbonilo. En la estrategia sintética, el grupo lábil L en la posición 1' y el grupo propioniloxi en la posición 1 en el compuesto (C) difieren en la relación de posiciones de sustitución con respecto al doble enlace. En otras palabras, el grupo lábil L está en una posición alílica, mientras que el grupo propioniloxi está en una posición homoalílica. Por lo tanto, se considera que se puede lograr la selectividad pretendida seleccionando el tipo de grupo lábil L y las condiciones de reacción.

Como resultado de estudios repetidos basados en la consideración anterior, se ha logrado una síntesis eficaz que tiene una alta selectividad prevista.

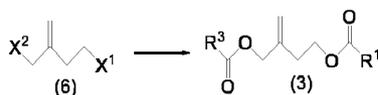
Según la invención, un compuesto de 4-halogeno-2-halogenometil-1-butenos (6) como material de partida se puede obtener como se muestra en la siguiente ecuación de reacciones en la que el 1-(2-halogenoetil)ciclopropanol se somete a sulfonilación para obtener un compuesto de sulfonato de 1-(2-halogenoetil)ciclopropilo (1), y después el compuesto (1) se somete a halogenación que implica la transposición de ciclopropilo-alilo, según el documento (Kulinkovich et. al., *Synthesis*, 2005, 1713).



X¹ y X² pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de halógeno. Cada uno de X¹ y X² es preferiblemente un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Z representa un grupo hidrocarbonado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más enlaces insaturados, y es preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, los grupos alquilo y arilo opcionalmente contienen uno o más enlaces insaturados. El grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono es un grupo hidrocarbonado monovalente de cadena, ramificado o cíclico y sus ejemplos incluyen preferiblemente un grupo alquilo saturado lineal tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo y un grupo n-butilo. Los ejemplos del grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono incluyen un grupo fenilo, un grupo toliilo, un grupo xililo y un grupo naftilo. Los ejemplos específicamente preferidos de Z incluyen un grupo metilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo y un grupo p-tolilo.

A continuación, se describirá la etapa de reacción de diaciloxilación en la que se somete el compuesto de 4-halogeno-2-halogenometil-1-butenos (6) a diaciloxilación a un compuesto de carboxilato de 3-aciloximetil-3-butenilo (3).



R¹ se puede seleccionar para ser un grupo que corresponda a la estructura de un compuesto objetivo final de la síntesis. R¹ y R³ pueden ser iguales o diferentes y preferiblemente son iguales desde el punto de vista de prevenir que el sistema de reacción o los productos se vuelvan complicados.

R¹ y R³ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un grupo hidrocarbonado monovalente de cadena, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más enlaces insaturados. R¹ se puede seleccionar para que sea un grupo que corresponda a la estructura de un compuesto objetivo final de la síntesis. Los ejemplos de R¹ incluyen un grupo hidrocarbonado monovalente lineal tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo, un grupo n-heptilo, un grupo n-octilo, un grupo n-nonilo, un grupo n-decilo, un grupo vinilo, un grupo 1-propenilo, un grupo alilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 1-pentenilo, un grupo 2-pentenilo, un grupo 5-hexenilo, un grupo 1-heptenilo, un grupo 9-decenilo, un grupo 1,3-butadienilo, un grupo 1,3-pentadienilo, un grupo 1,5-hexadienilo y un grupo etinilo; un grupo hidrocarbonado monovalente ramificado tal como un grupo isopropilo, un grupo 2-etilpropilo, un grupo t-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo isobutilo, un grupo t-amilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 1-propilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 1-etilpentilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-metil-1-propenilo, un grupo 2-metil-1-propenilo, un grupo 1-metil-1-butenilo, un grupo 1,1-dimetil-3-butenilo, un grupo 1-etil-1-pentenilo, un grupo 2,6-dimetil-5-heptenilo, un grupo 2,6-dimetil-1,5-heptadienilo, un grupo 2,6-dimetil-1,6-heptadienilo, un grupo 6-metil-2-metilen-5-heptenilo, un grupo 6-metil-2-metilen-6-heptenilo, un grupo 4-metil-1-pentenil-3-pentenilo grupo y un grupo 1-isopropiliden-4-metil-3-pentenilo; y un grupo hidrocarbonado monovalente cíclico tal como un grupo ciclopropilo, un grupo 2-metilciclopropilo, un grupo 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclopentilmetilo, un grupo 2-ciclopentiletilo, un grupo ciclohexilo, un grupo ciclohexilmetilo, un grupo dicitclohexilmetilo, un grupo 2-ciclohexiletilo, un grupo 3-ciclohexilpropilo, un grupo 4-ciclohexilbutilo, un grupo 1-metilciclohexilo, un grupo 2-metilciclohexilo, un grupo 3-metilciclohexilo, un grupo 4-metilciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo norbornilo, un grupo norbornilmetilo, un grupo isobornilo, un grupo mentilo, un grupo fenchilo, un grupo adamantilo, un grupo 1-ciclopentenilo, un grupo 2-ciclopentenilo, un grupo 1-ciclohexenilo, un grupo 1-metil-2-ciclohexenilo, un grupo 2-metil-2,5-dicitclohexadienilo, un

5 grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo 1-fenilciclopropilo, un grupo 2-fenilciclopropilo, un grupo 1-fenilciclopentilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 2-feniletilo, un grupo 1-metil-2-feniletilo, un grupo 1-fenilpropilo, un grupo 2-fenilpropilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 4-fenilbutilo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilo, un grupo 2-feniletlenilo, un grupo 3-fenil-2-propenilo, un grupo 1-metil-3-feniletlenilo, un grupo p-tolilo, un grupo m-tolilo, un grupo o-tolilo, un grupo 4-etilfenilo, un grupo 4-propilfenilo, un grupo 4-isopropilfenilo, un grupo 4-butilfenilo, un grupo 4-t-butilfenilo, un grupo 1-naftilo y un grupo 2-naftilo.

La etapa de reacción de diaciloxilación comprende agitar el compuesto de 4-halogeno-2-halogenometil-1-buteno (6) junto con sales de ácidos carboxílicos que tienen los correspondientes R^1 y R^3 , respectivamente, como se muestra en R^1COOH y R^3COOH . Cuando R^1 y R^3 son iguales, se puede usar un solo tipo de ácido carboxílico.

10 Los ejemplos de la sal de carboxilato en la reacción de diaciloxilación incluyen diferentes sales de metales y sales orgánicas, y preferiblemente incluyen sales de litio, sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio, sales de calcio, sales de amonio, sales de tetraalquilamonio y sales de tetraalquilfosfonio.

15 La cantidad de la sal de carboxilato se puede seleccionar libremente teniendo en cuenta diferentes condiciones, y preferiblemente es de 0.4 a 200 mol, más preferiblemente de 2 a 40 mol, todavía más preferiblemente de 2 a 20 mol con respecto a 1 mol del compuesto de 4-halogeno-2-halogenometil-1-buteno (6) porque se hacen reaccionar dos sitios en la reacción de diaciloxilación. La sal de carboxilato preferiblemente se usa en una cantidad de 2 moles o más desde el punto de vista del rendimiento.

20 Los ejemplos del disolvente que se usa para la reacción de diaciloxilación incluyen preferiblemente ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácidos carboxílicos que tienen los correspondientes R^1 y R^3 , respectivamente, como se muestra en R^1COOH y R^3COOH ; anhídridos carboxílicos tales como anhídrido acético, anhídrido propiónico, y anhídridos carboxílicos que tienen el correspondiente R como se muestra en RCO-O-COR; ésteres tales como formiato de metilo, formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo y ésteres de metilo, ésteres de etilo, ésteres de n-propilo y ésteres de n-butilo de ácidos carboxílicos que tienen el correspondiente R; éteres tales como éter dietílico, éter di-n-butílico, éter de t-butilo y metilo, éter de ciclopentilo y metilo, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; hidrocarburos tales como hexano, heptano, benceno, tolueno, xileno y cumeno; disolventes clorados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano y 1,1,2-tricloroetano; y disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC), N,N-dimetilpropionamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), dimetilsulfóxido (DMSO), y triamida hexametilfosfórica (HMPA). El disolvente se usa solo o en combinación de dos o más. La cantidad del disolvente preferiblemente es de 0.1 partes a 1 000 000 partes, más preferiblemente de 1 parte a 100 000 partes, todavía más preferiblemente de 10 partes a 10 000 partes con respecto a 100 partes del compuesto de 4-halogeno-2-halogenometil-1-buteno (6).

35 Cuando el compuesto 4-halogeno-2-halogenometil-1-buteno (6) se prepara a partir de un compuesto sulfonato de 1-(2-(2-cloroetil)ciclopropilo) o un compuesto 1-(2-bromoetil)ciclopropilo como el compuesto de sulfonato de 1-(2-halogenoetil)ciclopropilo (1), la reacción de diaciloxilación se puede llevar a cabo añadiendo una sal de yoduro tal como yoduro de litio, yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro de magnesio, yoduro de calcio, yoduro de amonio, yoduro de tetraalquilamonio y yoduro de tetraalquilfosfonio al sistema de reacción, preferiblemente en una cantidad de 0.0001 a 5 moles con respecto a 1 mol del compuesto de sulfonato de 1-(2-halogenoetil)ciclopropilo (1), a la vez que se genera un compuesto sulfonato de 1-(2-yodoetil)ciclopropilo in situ. Alternativamente, se puede preparar por adelantado el compuesto sulfonato de 1-(2-yodoetil)ciclopropilo y después puede dar la reacción.

40 En la reacción de diaciloxilación, también se puede añadir una sal de plata tal como nitrato de plata, preferiblemente en una cantidad de 0.0001 a 5 moles con respecto a 1 mol del compuesto sulfonato de 1-(2-halogenoetil)ciclopropilo (1) y el ion haluro resultante puede cristalizar o precipitar en forma de una sal de plata (haluro de plata) para acelerar la reacción.

45 La temperatura de la reacción durante la reacción de diaciloxilación preferiblemente es de 0°C a la temperatura del punto de ebullición de un disolvente, más preferiblemente de 20 a 100°C. El tiempo de reacción se puede seleccionar libremente y preferiblemente se optimiza siguiendo el avance de la reacción por cromatografía de gases (GC) o cromatografía en capa fina (TLC). Típicamente, el tiempo de reacción preferiblemente es de 5 minutos a 240 horas.

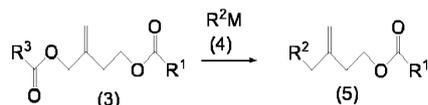
50 Como reacción secundaria de la reacción de diaciloxilación de sustitución nucleófila, se puede producir una reacción de eliminación de un haluro de hidrógeno de forma competitiva para formar un 2-halogenometil-1,3-butadieno o un 2-aciloximetil-1,3-butadieno como un subproducto. Aunque la parte de esta reacción de eliminación normalmente es pequeña, preferiblemente se seleccionan diferentes condiciones de reacción para así disminuir la parte de la reacción de eliminación y aumentar la parte de la reacción de sustitución prevista (reacción de formación de éster).

55 Cuando el compuesto objetivo de carboxilato de 3-aciloximetil-3-butenilo (3) obtenido por la reacción de diaciloxilación anterior tiene suficiente pureza, el producto bruto se puede someter a la siguiente etapa sin purificación, o se puede purificar por un método seleccionado adecuadamente de los métodos de purificación usados normalmente en síntesis orgánica, tales como destilación y diferentes tipos de cromatografía.

Por el método sintético anterior del compuesto de carboxilato de 3-aciloximetil-3-butenilo (3) como electrófilo, el compuesto objetivo (3) se obtiene con un rendimiento alto sustancialmente como un solo producto en muchos casos.

Apenas se forma un carboxilato de 4-aciloxi-3-metil-2-butenilo o un carboxilato de 4-aciloxi-3-metil-3-butenilo como una impureza por isomerización de posición del doble enlace, como un subproducto. Debido a esta alta selectividad, el método sintético tiene ventajas frente a métodos convencionales tales como el método de halogenación en una posición alílica de la olefina usando cloruro de sulfonilo (SO_2Cl_2), descrito por Veselovskii et al. (Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya, 3, 513 (1990)).

El compuesto de carboxilato de 3-aciloximetil-3-butenilo (3) como un electrófilo sintetizado como antes, se puede someter a una reacción de acoplamiento con un nucleófilo (4) para obtener un compuesto objetivo de carboxilato de 4-alkil-3-metilenbutilo (5).



10 R^2 puede ser igual o diferente de R^1 o R^3 y representa un grupo hidrocarbonado de cadena, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más enlaces insaturados. R^2 se puede seleccionar para que sea un grupo correspondiente a la estructura de un compuesto objetivo final de la síntesis. Los ejemplos de R^2 pueden incluir los mismos grupos que para R^1 y R^3 .

15 En la presente memoria descriptiva, como para el nombre del sustituyente R^2 , no hay un nombre adecuado para un sustituyente monovalente en el que cualquier átomo de hidrógeno de un hidrocarburo se sustituye por un enlace, de modo que el nombre de un grupo "alquilo" que corresponde a un sustituyente monovalente en el que cualquier átomo de hidrógeno del alcano correspondiente se sustituye por un enlace, se usa también como el nombre para el sustituyente monovalente en el que cualquier átomo de hidrógeno de un hidrocarburo se sustituye por un enlace, por conveniencia. Por consiguiente, el compuesto (5) se llama un carboxilato de 4-alkil-3-metilenbutilo.

20 Seleccionando de forma adecuada las condiciones en la etapa de la reacción de acoplamiento, la reacción de acoplamiento de un carbono alílico que tiene un grupo lábil R^3COO en el compuesto (3) puede avanzar antes que la reacción de acoplamiento en una posición homoalílica que tiene el grupo R^1COO en el compuesto (3) y antes que la reacción de adición a los grupos carbonilo del grupo R^1COO y el grupo R^3COO . Por consiguiente, el compuesto objetivo de carboxilato de 4-alkil-2-metilenbutilo (5) se puede obtener con un rendimiento alto.

25 Los ejemplos del nucleófilo (4) que se usa en la etapa de la reacción de acoplamiento pueden incluir un reactivo organometálico que contiene un elemento metal del grupo I o grupo II o un elemento metal de transición y que tiene el R^2 que corresponde a la estructura de un compuesto objetivo.

30 Los ejemplos del reactivo organometálico que contiene un elemento metal del grupo I o grupo II incluyen preferiblemente un reactivo organolítico y un reactivo organomagnésico (reactivos de Grignard) desde el punto de vista de la reactividad, selectividad, facilidad de preparación, y similares.

35 El reactivo organometálico que contiene un elemento metal de transición se puede preparar por una reacción de intercambio de metal usando una cantidad estequiométrica (1 mol) o más de un compuesto de metal de transición con respecto a 1 mol de un reactivo organolítico o un reactivo de Grignard, o se puede formar in situ a partir de un reactivo organolítico o un reactivo de Grignard con un catalizador de compuesto de metal de transición. Los ejemplos del compuesto de metal de transición pueden incluir compuestos de metal de transición que contienen cobre, hierro, níquel, paladio, cinc, plata o similares, y preferiblemente en particular incluyen compuestos de cobre tales como cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I), cianuro de cobre (I), óxido de cobre (I), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (II), yoduro de cobre (II), cianuro de cobre (II), óxido de cobre (II) y tetraclorocuprato de dilítilio (Li_2CuCl_4). La cantidad del compuesto de metal de transición es de una cantidad catalítica (de 0.0001 a 0.999 mol) a una cantidad estequiométrica (1 mol) o una cantidad en exceso (más de 1 mol pero no más de 100 moles). En particular se usa preferiblemente una cantidad catalítica del compuesto de metal de transición.

Específicamente, el resto catiónico M en el nucleófilo (4) es en particular preferiblemente Li, MgQ, ZnQ, Cu, CuQ o CuLiQ en donde Q representa un átomo de halógeno o R^2 .

45 El compuesto organometálico para usar como el nucleófilo (4) típicamente se prepara a partir de un haluro que tiene el correspondiente R^2 de una forma habitual. El haluro preferiblemente es un cloruro, un bromuro o un yoduro.

50 Las cantidades del nucleófilo (4) y el electrófilo (3) para usar para la reacción de acoplamiento se pueden seleccionar libremente teniendo en cuenta los tipos de sustratos, condiciones, el rendimiento de la reacción y la rentabilidad tal como los precios de los compuestos intermedios. El nucleófilo (4) se usa preferiblemente en una cantidad de 0.2 a 10 mol, más preferiblemente de 0.5 a 2 mol, todavía más preferiblemente de 0.8 a 1.5 mol con respecto a 1 mol del electrófilo (3). Sin embargo, después de la formación del compuesto objetivo, existe la posibilidad de que pueda avanzar además la reacción de adición del nucleófilo (4) al grupo carbonilo del grupo R^1COO en el compuesto objetivo (5). Cuando se usan condiciones en las que dicha reacción secundaria avanza, es preferible evitar el uso del nucleófilo en una cantidad en exceso de más de 1 mol con respecto a 1 mol del electrófilo (3).

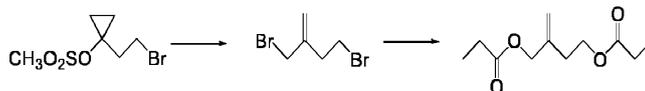
- Los ejemplos del disolvente para usar para la reacción de acoplamiento incluyen preferiblemente éteres tales como éter dietílico, éter de di-n-butilo, éter de t-butilo y metilo, éter de ciclopentilo y metilo, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. El disolvente puede ser un disolvente mixto de uno o más éteres con uno o más seleccionados de hidrocarburos tales como hexano, heptano, benceno, tolueno, xileno y cumeno y disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilpropionamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), dimetilsulfóxido (DMSO) y triamida hexametilfosfórica (HMPA). La cantidad del disolvente no está particularmente limitada y preferiblemente es de 0.1 partes a 1 000 000 partes, más preferiblemente de 1 parte a 100 000 partes, todavía más preferiblemente de 10 partes a 10 000 partes con respecto a 100 partes del electrófilo (3).
- Como catalizador para usar para la reacción de acoplamiento, se puede usar una sal de litio tal como cloruro de litio, bromuro de litio y yoduro de litio en una cantidad de 0.0001 a 5 moles con respecto a 1 mol del electrófilo (3).
- La temperatura de reacción para la reacción de acoplamiento preferiblemente es de -78°C a la temperatura del punto de ebullición de un disolvente, más preferiblemente de -10°C a 100°C. El tiempo de reacción se puede seleccionar libremente y preferiblemente se optimiza por seguimiento del avance de la reacción por cromatografía de gases (GC) o cromatografía de capa fina (TLC). Típicamente, el tiempo de reacción es preferiblemente de 5 minutos a 240 horas.
- El compuesto objetivo de carboxilato de 4-alkil-2-metilenbutilo (5) obtenido por la reacción de acoplamiento anterior se puede purificar por un método seleccionado adecuadamente de métodos de purificación usados habitualmente en síntesis orgánica, tales como destilación y diferentes tipos de cromatografía. Se prefiere en particular la destilación desde el punto de vista de la rentabilidad industrial.
- Como se ha descrito antes, se proporciona un método sencillo y eficaz para producir un compuesto de carboxilato de 4-alkil-2-metilenbutilo (5) tal como el propionato de 7-metil-3-metilen-7-octenilo, que es la feromona sexual del SJS, para suministrar una cantidad suficiente del producto para la aplicación y uso.

Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación con mayor detalle con referencia a los ejemplos.

- Como purezas de las materias primas, productos y compuestos intermedios, se usan los valores obtenidos por análisis cromatográfico de gases (GC) y se expresan como % por GC. Las condiciones de la GC eran las siguientes: se usaron un cromatógrafo de gases de Shimadzu GC-14A, una columna de 5% Ph-Me-silicona que tiene 0.25 mm Ø x 25 m, un gas portador de helio; y un detector de ionización de llama (FID).
- Los productos brutos se purificaron opcionalmente para obtener las muestras para la medición del espectro.
- Síntesis del propionato de 3-aciloximetil-3-butenilo representado por la fórmula general (3)
- Ejemplo 1: Síntesis de propionato de 3-propioniloximetil-3-butenilo que es el compuesto que tiene $R^3=R^1=CH_3CH_2$ en la fórmula general (3)

Como se muestra en la siguiente ecuación de reacciones, el 4-bromo-2-bromometil-1-buteno se sintetiza a partir de metanosulfonato de 1-(2-bromoetil)ciclopropilo y se sintetiza el propionato de 3-propioniloximetil-3-butenilo.



- Se preparó una disolución de bromuro de magnesio en éter dietílico a partir de 24.3 g de magnesio, 189 g de 1,2-dibromoetano y 700 ml de éter dietílico. Se añadió gota a gota una mezcla de 122 g de metanosulfonato de 1-(2-bromoetil)ciclopropilo (75% por GC) y 200 ml de tolueno a la disolución de bromuro de magnesio en éter dietílico, que se estaba agitando, calentando y a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas mientras se agitaba. La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo y se sometió a la adición de una disolución saturada acuosa de cloruro amónico para separar la fase orgánica. La fase orgánica se sometió al tratamiento común de lavado, secado y concentración para obtener 93.15 g del 4-bromo-2-bromometil-1-buteno bruto como un compuesto intermedio (75% por GC, rendimiento 81%) que contenía 13% por GC de tolueno además del compuesto objetivo.
- A continuación, en una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 30.0 g del 4-bromo-2-bromometil-1-buteno bruto, 40.0 g de propionato de sodio, 5.00 g de yoduro de sodio y 100 ml de N,N-dimetilacetamida se agitó a temperatura ambiente durante 63 horas y después se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se sometió a adición de agua y se extrajo con n-hexano. La fase orgánica se sometió al tratamiento común de lavado, secado y concentración para obtener 23.72 g del propionato de 3-propioniloximetil-3-butenilo bruto (72% por GC). El producto bruto se destiló a presión reducida para obtener 18.52 del propionato de 3-propioniloximetil-3-butenilo como compuesto objetivo (88% por GC, rendimiento de 77%) que contenía 10% de propionato de 2-metilen-3-butenilo generado por eliminación de bromuro de hidrógeno como un subproducto además del compuesto objetivo.

Propionato de 3-propioniloximetil-3-butenilo

Aceite incoloro

Punto de ebullición: 78-81°C/399 Pa

IR (D-ATR): $\nu=2982, 2944, 1739, 1463, 1349, 1179, 1019, 910 \text{ cm}^{-1}$.

5 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta=1.11$ (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.14 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.30 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.34 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.38 (2H, t, $J=7$ Hz), 4.19 (2H, t, $J=7$ Hz), 4.54 (2H, s), 4.99 (1H, similar a s), 5.11 (1H, s) ppm.

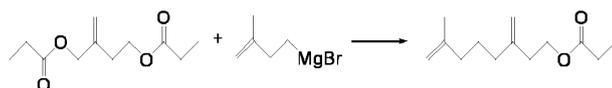
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta=9.03$ (2C), $27.49, 27.51, 32.38, 62.31, 66.58, 114.73, 140.22, 173.97, 174.28$ ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): 41, 57 (pico base), 84, 111, 128, 140.

10 Como resultado del análisis espectral del propionato de 3-propioniloximetil-3-butenilo bruto sintetizado en el ejemplo 1, se observó el propionato de 2-metilen-3-butenilo como el subproducto generado por eliminación de bromuro de hidrógeno, pero no se observó la isomerización del exo-metileno en la posición 2 a la olefina interna, por ejemplo, la formación del dipropionato de 2-metil-2-buten-1,4-diilo. Es evidente a partir de los resultados que el método de acuerdo con la presente invención logra una alta selectividad.

15 Ejemplo 2: Síntesis de propionato de 7-metil-3-metilen-7-octenilo que es el compuesto que tiene $\text{R}^2=\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CH}_2$ y $\text{R}^1=\text{CH}_3\text{CH}_2$ en la fórmula general (5)

Como se muestra en la siguiente ecuación de reacción, el 3 propionato de 3-propioniloximetil-3-butenilo se hace reaccionar con bromuro de 3-metil-3-butenilmagnesio para obtener el propionato de 7-metil-3-metilen-7-octenilo.



20 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una mezcla de 25.0 g de bromuro de 3-metil-3-butenilo (83% por GC), 2.50 g de 1,2-dibromoetano (usado para la activación de magnesio) y 200 ml de tetrahidrofurano a una mezcla de 4.40 g de magnesio y 10 ml de tetrahidrofurano para preparar un reactivo de Grignard, el bromuro de 3-metil-3-butenilmagnesio. El reactivo de Grignard se añadió gota a gota a una mezcla enfriada con hielo de 10.0 g de propionato de 3-propioniloximetil-3-butenilo bruto (88% por GC) sintetizado en el ejemplo 1, 40 mg de yoduro de cobre (I), 60 mg de fosfito de trietilo y 60 ml de tetrahidrofurano a lo largo de 1 hora, mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno y se mantenía la temperatura a 25°C o menos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después la mezcla de reacción se sometió a adición de una disolución acuosa saturada de cloruro amónico, y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se separó y después se sometió al tratamiento común de lavado, secado y concentración para obtener 11.21 g del propionato de 7-metil-3-metilen-7-octenilo bruto. El producto bruto se destiló a presión reducida para obtener 7.36 g de propionato de 7-metil-3-metilen-7-octenilo (97% por GC, rendimiento de 88%).

30 Propionato de 7-metil-3-metilen-7-octenilo

Aceite incoloro

IR (D-ATR): $\nu=3075, 2981, 2938, 1739, 1645, 1462, 1375, 1349, 1182, 1084, 889 \text{ cm}^{-1}$.

35 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta=1.12$ (3H, t, $J=7.6$ Hz), $1.53\text{-}1.61$ (2H, m), 1.71 (3H, s), $1.97\text{-}2.06$ (4H, m), 2.31 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.33 (2H, similar a t, $J=7$ Hz), 4.17 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 4.67 (1H, similar a s), 4.70 (1H, similar a s), 4.77 (1H, similar a s), 4.81 (1H, similar a s) ppm.

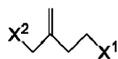
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta=9.10, 22.32, 25.51, 27.56, 34.95, 35.86, 37.29, 62.73, 109.96, 111.18, 145.44, 145.60, 174.41$ ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): 29, 41, 57 (pico base), 68, 79, 93, 107, 121, 136, 210 (M^+).

REIVINDICACIONES

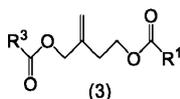
1. Un método para producir un compuesto de carboxilato de 4-alkuil-3-metilenbutilo, comprendiendo el método:

una etapa de diaciloxilación en la que se somete un compuesto de 4-halogeno-2-halogenometil-1-buteno representado por la fórmula general (6):



5 (6) en donde X¹ y X² pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de halógeno,

a diaciloxilación para obtener un compuesto carboxilato de 3-aciloximetil-3-butenilo representado por la fórmula general (3):



10 (3) en donde R¹ y R³ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un grupo hidrocarbonado monovalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más enlaces insaturados,

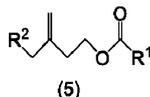
y

una etapa de acoplamiento en la que se somete el compuesto de carboxilato de 3-aciloximetil-3-butenilo (3) a una reacción de acoplamiento con un reactivo organometálico representado por la fórmula general (4):



15 (4) en donde R² puede ser igual o diferente de R¹ o R³ y representa un grupo hidrocarbonado monovalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más enlaces insaturados y M representa un resto catiónico,

para obtener el compuesto de carboxilato de 4-alkuil-3-metilenbutilo representado por la fórmula (5):



20 2. El método para producir un compuesto de carboxilato de 4-alkuil-3-metilenbutilo según la reivindicación 1, en donde cada uno de R¹ y R³ es un grupo etilo, R² es un grupo 3-metil-3-butenilo y el compuesto de carboxilato de 4-alkuil-3-metilenbutilo es el propionato de 7-metil-3-metilen-7-octenilo representado por la fórmula (5a):

