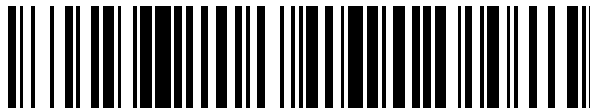


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 875 151**

51 Int. Cl.:

C07C 403/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2016 PCT/US2016/021949**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2016 WO16145288**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2016 E 16762578 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.05.2021 EP 3268346**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de malonatos insaturados**

30 Prioridad:

11.03.2015 US 201562131647 P

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

08.11.2021

73 Titular/es:

**INTERNATIONAL FLAVORS & FRAGRANCES
INC. (100.0%)
521 West 57th Street
New York, NY 10019, US**

72 Inventor/es:

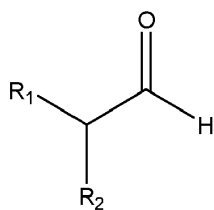
**CHESKIS, MICHAEL y
BECKER, YIGAL**

74 Agente/Representante:

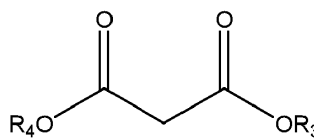
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 875 151 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).



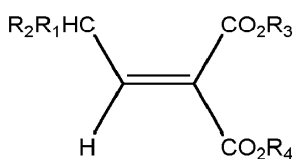
(A)



(B),

en donde cada uno de R₁ y R₂, es, independientemente, un alquilo C₁ - C₂₀ lineal o ramificado, alquenilo C₂ - C₂₀ lineal o ramificado o alquinilo C₂ - C₂₀ lineal o ramificado, y cada uno de R₃ y R₄, independientemente, se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁ - C₄ lineal o ramificado.

- 5 La reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis y un ácido carboxílico, y, opcionalmente, un disolvente dipolar aprótico. El producto de la reacción contiene un malonato insaturado de fórmula C:



(C)

y el ácido de Lewis es un compuesto de fórmula MX_n, en que M es un metal seleccionado del grupo IA o IIA; X es un halógeno; y n es 1 o 2, en donde el término «alquenilo» se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado de 2 a 20 átomos de carbono y uno o más dobles enlaces y el término «alquinilo» se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado de 2 a 20 átomos de carbono y uno o más triples enlaces.

10

La relación molar entre el aldehído de fórmula A y el malonato de dialquilo de fórmula B es 1 : 10 a 2 : 1 (por ejemplo, 1 : 5 a 1 : 1 y 1 : 2 a 1 : 1).

15

Los ácidos de Lewis adecuados incluyen compuestos de fórmula MX_n, en donde M es un metal seleccionado del grupo IA (metales alcalinos) o IIA (metales alcalino-térreos) en la tabla periódica; X es un halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br y I); y n es 1 o 2. Pueden usarse en la reacción uno o más ácidos de Lewis.

En algunas realizaciones, el ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico y cualquier combinación de los mismos.

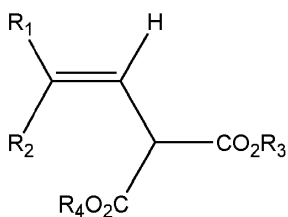
20

En otras realizaciones, el disolvente dipolar aprótico se selecciona del grupo que consiste en N, N-dimetilformamida (DMF), N, N-dimetilacetamida (DMAC), N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO) y cualquier combinación de los mismos.

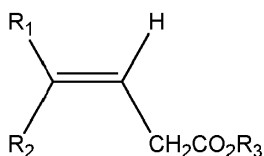
En algunas realizaciones, el procedimiento de la invención se realiza a una temperatura en el intervalo de 100 °C a 160 °C durante 5 horas o menos (por ejemplo, 3 horas o menos, 0.1 horas a 5 horas, 0.2 a 3 horas y 0.5 a 2 horas).

25

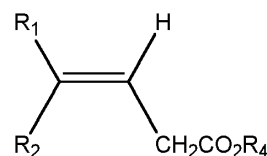
El procedimiento de la invención puede producir además al menos un compuesto de fórmula (D), un compuesto de fórmula (E), un compuesto de fórmula (F) o cualquier isómero (incluyendo estereoisómero) de los mismos:



(D)



(E)



(F)

en donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se definieron en la presente memoria anteriormente.

En el procedimiento se puede formar un producto que contenga una mezcla de un compuesto de fórmula (C), un compuesto de fórmula (D), un compuesto de fórmula (E) y un compuesto de fórmula (F).

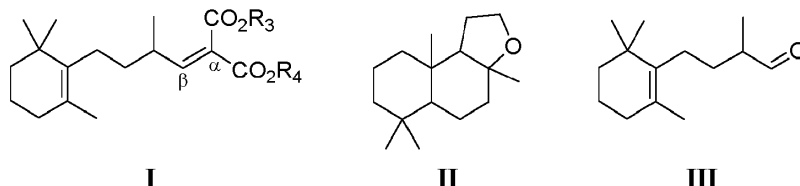
30

En otra realización, el procedimiento de la invención comprende además la etapa de convertir un compuesto de fórmula (C) o (D) en condiciones de alcoxidescarbonilación formándose de ese modo un compuesto de fórmula (E) o (F) o cualquier isómero (incluyendo estereoisómero) de los mismos.

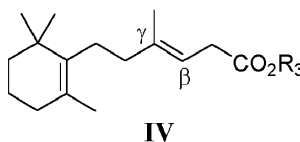
- El término «alquilo», como se usa en la presente memoria, significa un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono, a veces más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono («alquilo inferior») y a veces más preferiblemente de 1 o 4 átomos de carbono, que están unidos con lo demás del resto molecular a través de uno o más enlaces sencillos. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, entre otros, metilo («Me»), metileno (es decir, un metilo bivalente), etilo («Et»), etileno, *n*-propilo, *n*-propileno, *iso*-propilo, *iso*-propileno, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-butileno, *sec*-butileno, *iso*-butileno, *terc*-butileno, etc.
- El término «alqueno» se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado de 2 a 20 (por ejemplo, 2 a 10 y 2 a 6) átomos de carbono y uno o más dobles enlaces. Los ejemplos incluyen $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ y $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$.
- El término «alquino» se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado de 2 a 20 (por ejemplo, 2 a 10 y 2 a 6) átomos de carbono y uno o más triples enlaces.
- El término «halo» o «halógeno» se refiere a F, Cl, Br y I, preferiblemente Cl, Br y I.
- Cada alquilo, alqueno y alquino puede estar sustituido con arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo o halo. Un alquilo ejemplar es el 2-(2,6,6-trimetilciclo-1-en-1-il)etilo.
- El término «arilo», como se usa en la presente memoria, significa un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6 a 14, preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono formados a partir de un hidrocarburo aromático por pérdida de un átomo de hidrógeno. Ejemplos representativos de arilo incluyen, entre otros, fenilo y naftilo.
- «Heteroarilo» significa un grupo monocíclico o bicíclico condensado de 5 a 12 átomos de anillo que contiene uno o más, preferiblemente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo seleccionados independientemente del grupo N, O, P(O)_m, -Si (donde Si está sustituido con alquilo y un grupo adicional seleccionado de alquilo, alqueno, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroaralquilo, y opcionalmente heterocicloalquilalquilo sustituido), y S(O)_n, donde m es 1 o 2 y n es 0, 1 o 2, siendo los átomos del anillo restantes carbono, en donde el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y en donde al menos uno de los anillos condensados que comprende un radical bicíclico es aromático. Uno o dos átomos de carbono del anillo pueden reemplazarse opcionalmente por un grupo -C(O)-, -C(S)- o C(=NH)-. A menos que se indique de otro modo, la valencia puede estar situada en cualquier átomo de cualquier anillo del grupo heteroarílico, que permite las reglas de valencia. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, entre otros, ftalimidilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, furanilo, indolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo (incluyendo, por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-2-ilo o 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, y similares), pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo (incluyendo, por ejemplo, tetrahydroisoquinolin-4-ilo o tetrahydroisoquinolin-6-ilo, y similares), pirrolo[3,2-c]piridinilo (incluyendo, por ejemplo, pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilo o pirrolo[3,2-c]piridin-7-ilo, y similares), benzopirano, tiazolilo, metilendioxifenilo (incluyendo, por ejemplo, metilendioxifen-5-ilo), y los derivados de los mismos, o N-óxido o un derivado protegido de los mismos. El anillo heteroarilo es no sustituido o puede estar sustituido con uno, dos o tres «sustituyentes del sistema de anillo», que pueden ser iguales o diferentes, y son como se define en la presente memoria.
- El término «cicloalquilo», como se usa en la presente memoria, significa un grupo hidrocarbonado cíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono, donde tales grupos pueden ser saturados o insaturados, pero no aromáticos. Los grupos cicloalquilo pueden ser preferiblemente completamente saturados o tener uno o dos dobles enlaces C=C. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, etc.
- «Heterocicloalquilo» significa un sistema de anillo saturado o insaturado, no aromático, monocíclico de 5 a 8 miembros, bicíclico de 8 a 12 miembros o tricíclico de 11 a 14 miembros teniendo uno o más heteroátomos (por ejemplo, O, N, P y S). Los ejemplos incluyen 3-piperidonilo, 4-piperidonilo, 5-piperidinonilo, 6-piperidinonilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, imidazolidonilo, azepanilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, 3-pirrolidonilo, dihidrotiadiazolilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-morfolinonilo, 3-morfolinonilo, tetrahidropuranilo y tetrahydrofuranilo. El término «heterocicloalquilo» se refiere a heterocicloalquilo bivalente.
- Cada arilo, heteroarilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo puede estar sustituido con alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo y halo.
- Las formas del singular «un», «una», y «el», «la» incluyen referencias en plural y viceversa, a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo.
- Los valores y las dimensiones descritos en la presente memoria no deben entenderse que están estrictamente limitados a los valores numéricos exactos citados. En cambio, a menos que se especifique de otro modo, cada uno de dichos valores significa tanto el valor citado como un rango funcionalmente equivalente alrededor de ese valor. Por ejemplo, un valor descrito como el «50 %» significa «aproximadamente el 50 %».
- Los detalles de una o más realizaciones de la invención se explican en la descripción a continuación. Otros elementos, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.

Descripción detallada

Los malonatos de dialquilo (por ejemplo, 2-(2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)butiliden)malonatos de dialquilo, compuesto **I** como se muestra a continuación) son compuestos intermedios para preparar compuestos comercialmente importantes como ingrediente de fragancia 3a, 6, 6, 9a-tetrametildodecahidronafto[2,1-b]furano (compuesto **II** mostrado a continuación), que tiene un olor ámbar gris intenso. El compuesto **II** está comercialmente disponible como Cetalox® (Firmenich S. A.), Cetalor (Aromor Flavors & Fragrances), Ambroxan® (Kao) y Ambermor (Aromor).



Para preparar el compuesto **II**, primero se transforma el malonato insaturado, compuesto **I**, por alcoxidescarbonilación (*Synthesis*, 805-822, 1982) en 4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)hex-3-enoato de alquilo (compuesto **IV** mostrado a continuación), que se convierte después en compuesto **II**. Véase el documento WO 2006/010287 y las Patentes de EE. UU. números 8,765,980 y 7,932,418.



Se ha encontrado que los malonatos de alquilo α,β -insaturados, como 2-(2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)butiliden)malonatos de dialquilo (compuesto **I**) pueden prepararse por condensación de los correspondientes aldehídos, como 2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal (compuesto **III**) con malonatos de dialquilo de la fórmula $\text{CO}_2\text{R}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_4$ donde cada uno de R_3 y R_4 , independientemente, es un alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_8$ lineal o ramificado. La reacción de condensación se lleva a cabo típicamente en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis y un ácido carboxílico, opcionalmente en un disolvente dipolar aprótico.

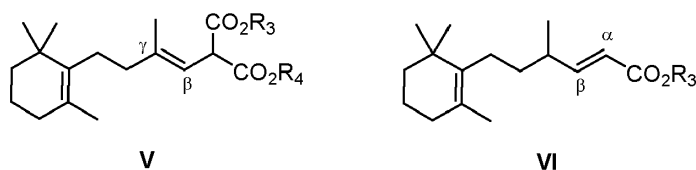
El ácido de Lewis puede ser MX_n , en donde M es un álcali o metal alcalino seleccionado de los grupos IA (es decir, Li, Na, K, Rb, Cs y Fr) y IIA (Be, Mg, Ca, Sr, Ba y Ra) en la tabla periódica, y X es un halógeno (es decir, F, Cl, Br y I). El ácido de Lewis puede seleccionarse del grupo que consiste en yoduro de litio, bromuro de litio, cloruro de litio, yoduro de magnesio, bromuro de magnesio y cloruro de magnesio. El ácido de Lewis puede ser cloruro de magnesio. Puede usarse cloruro de magnesio en una concentración de 0.1 a 3 (por ejemplo, 0.2 a 2, 0.4 a 1, 0.5 a 1, 0.5 a 0.8, y 0.75) equivalentes basados en el aldehído de fórmula A.

Sorprendentemente, se encontró que la reacción se aceleraba por la adición de una cantidad catalíticamente eficaz de un ácido carboxílico de fórmula RCO_2H donde R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_8$ lineal o ramificado y arilo $\text{C}_5 - \text{C}_8$.

Preferiblemente, el ácido carboxílico es ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico o una combinación de los mismos. Más preferiblemente, el ácido carboxílico es ácido fórmico. El ácido carboxílico puede usarse en una concentración de 0.1 a 1 equivalentes (por ejemplo, 0.2 a 0.3 equivalentes) basado en el aldehído de fórmula A. Cabe señalar que sin añadir el ácido carboxílico, la reacción requiere un tiempo de reacción significativamente más prolongado.

La reacción entre el compuesto de fórmula A y el compuesto de fórmula B puede llevarse a cabo a una temperatura de 50 °C a 200 °C (por ejemplo, 100 °C a 160 °C, 110 °C a 150 °C, 125 °C a 135 °C, y 130 °C).

Además del producto de malonato α,β -insaturado, como compuesto **I**, en el procedimiento de la invención también se puede producir uno o más productos adicionales, como un malonato (E o Z)- β,γ -insaturado (por ejemplo, (E o Z)-2-(2-metil-4-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-en-1-il)butiliden)malonato de dialquilo como compuesto **V**), un éster alquílico β,γ -insaturado (por ejemplo, compuesto **IV**), y/o un monoéster α,β -insaturado (por ejemplo, compuesto **VI**). El compuesto **VI** es un subproducto no adecuado para la preparación del ingrediente de fragancia final, compuesto **II**. Aunque, en teoría, una temperatura elevada (como 100 °C a 200 °C) favorece la formación del compuesto **VI** no deseado, los autores han encontrado que la adición del ácido carboxílico (por ejemplo, ácido fórmico anhidro) reprime sustancialmente la formación del subproducto no deseado, compuesto **VI**.



El isómero (E o Z)- β,γ -insaturado como compuesto **V** es también un compuesto intermedio útil para la preparación de ésteres alquílicos β,γ -insaturados, como (E o Z)-4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hex-3-enoato de alquilo (compuesto **IV**) puesto que la mezcla de malonatos de alquilo α,β -insaturados, como el compuesto **I**, y diésteres alquílicos (E o Z)- β,γ -insaturados, como compuesto **V**, se convierten en ésteres alquílicos β,γ -insaturados a temperaturas elevadas (por ejemplo, en el intervalo de 160 °C a 180 °C) mediante condiciones de alcoxidescarbonilación. Alternativamente, dichas reacciones pueden realizarse por técnicas de transesterificación también.

El procedimiento de esta invención puede ocurrir en un reactor discontinuo, en un reactor semicontinuo o un reactor continuo.

Un reactor discontinuo se refiere a un reactor estático convencional en el que el aldehído de fórmula A, el malonato de dialquilo de fórmula B, el ácido de Lewis, el ácido carboxílico y el disolvente dipolar aprótico se aseguran en el reactor para permitir que tenga lugar la reacción de condensación de Knoevenagel.

Un reactor semicontinuo o continuo se refiere a un reactor de flujo incluyendo un reactor de tanque con agitación continua solo (CSTR, por sus siglas en inglés), varios CSTR en serie o un microrreactor. Véase la Patente de EE. UU. número 9,216,935.

Una solución de los materiales de partida (por ejemplo, el aldehído, malonato, ácido de Lewis y ácido carboxílico) puede bombearse a un reactor de flujo. Los materiales de partida pueden disolverse por separado en un disolvente. Sus soluciones se mezclan en línea usando un mezclador estático antes de entrar en el reactor. El reactor puede empacarse con materiales como un ácido de Lewis y perlas de vidrio (tamaño de partícula de 10 μm a 100 μm).

Como se usa en la presente memoria, los términos «empacado» y «empacamiento» significan rellenar con una cantidad de materiales que permita la producción eficaz del producto y la cantidad de los materiales de empacamiento con frecuencia requiere tener en cuenta, por ejemplo, el tamaño del recipiente del reactor, el tipo de material, la temperatura de reacción, la relación entre los productos (si existen múltiples productos) y los rendimientos de los productos.

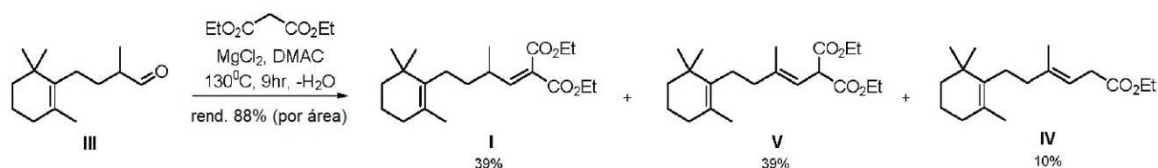
El sistema de reactor puede calentarse usando un baño de aceite circulante de calentamiento o calentador eléctrico. A partir del sistema de reactor, la mezcla de reacción se recoge en un receptor de producto. La mezcla de reacción se analiza para la terminación de la reacción usando un instrumento como un cromatógrafo de gases (GC).

Todas las partes, los porcentajes y las proporciones referidos en la presente memoria y en las reivindicaciones son en peso a menos que se indique lo contrario.

Como se usa en la presente memoria, se entiende que l es un litro, se entiende que ml es un mililitro, se entiende que M es mol/l, se entiende que μm es micrómetro, se entiende que nm es nanómetro, se entiende que mol son moles, se entiende que mmol es milimol, se entiende que g es gramo, se entiende que kg es kilogramo y se entiende que min son minutos.

La invención se describe con mayor detalle por los siguientes ejemplos no limitantes. Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica puede, basándose en la descripción en la presente memoria, utilizar la presente invención en su mayor extensión sin experimentación excesiva.

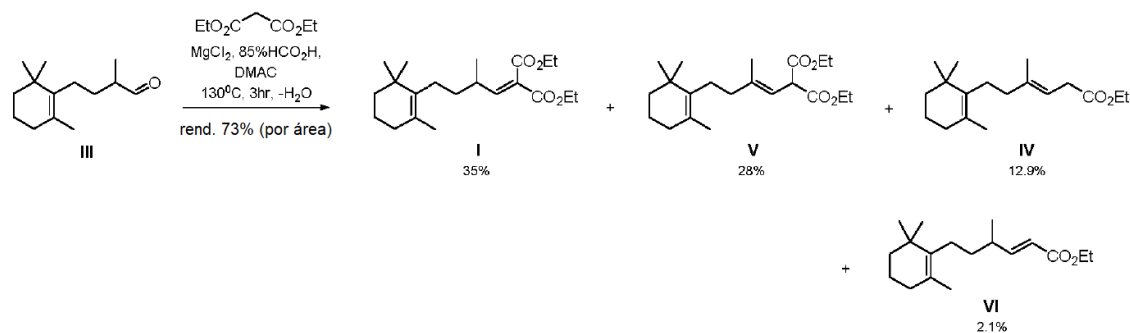
Ejemplo 1



En un matraz, se agitaron 2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal (compuesto **III**, 2 g, 9 mmol, 96 % de pureza), malonato de dietilo (2.2 g, 13.7 mmol), N, N-dimetilacetamida («DMAC», 2.4 g) y MgCl_2 (0.59 g, 6.2 mmol) a 130 °C durante 9 horas. Según análisis por cromatografía de gases (GC), la mezcla de reacción contenía un 39 % de

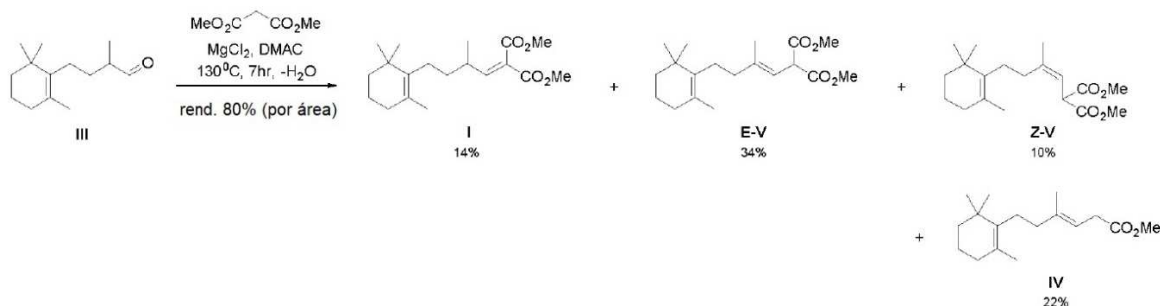
α,β -diéster, compuesto I, un 39 % de (E)- β,γ -diéster, compuesto V, un 10 % de (E)- β,γ -éster, compuesto IV y un 1.5 % de compuesto III no reaccionado.

Ejemplo 2



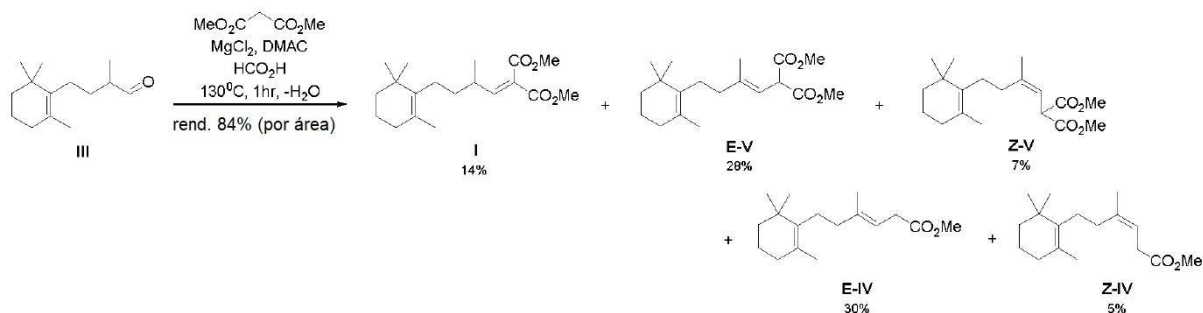
5 Se añadió ácido fórmico (85 %, 0.65 g, 12 mmol) a una mezcla de 2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal (compuesto III, 2 g, 9 mmol, 96 % de pureza), N, N-dimetil-acetamida (2.5 g), malonato de dietilo (2.2 g, 13.6 mmol) y MgCl_2 (0.7 g, 7.4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a 130 °C. Se consumió completamente el compuesto III. Según análisis por GC, la mezcla de reacción contenía un 35 % de α,β -diéster, compuesto I, un 28 % de (E)- β,γ -isómero, compuesto V, un 12.9 % de (E)- β,γ -éster, compuesto IV, y un 2.1 % de α,β -éster, compuesto VI.

10 **Ejemplo 3**



15 Se agitaron 2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal (compuesto III, 2 g, 9 mmol, 96 % de pureza), malonato de dimetilo (2 g, 15.1 mmol), N, N-dimetilacetamida (2.4 g) y MgCl_2 (0.59 g, 6.2 mmol) a 130 °C durante 7 horas. Según análisis por GC, la mezcla de reacción contenía un 14 % de α,β -diéster, compuesto I, un 34 % de (E)- β,γ -diéster, compuesto V, un 10 % de (Z)- β,γ -diéster, compuesto V, un 22 % de (E)- β,γ -éster, compuesto IV, y un 1.1 % de compuesto III no reaccionado.

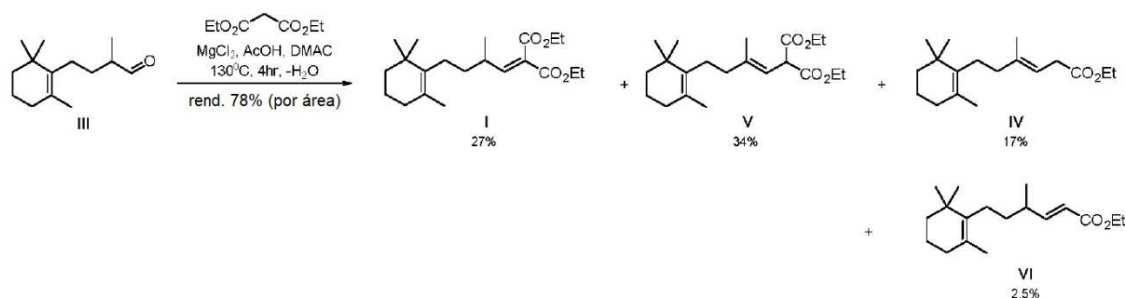
Ejemplo 4



20 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 3, excepto que se añadieron 0.2 g de ácido fórmico anhidro (4.3 mmol) a la mezcla de reacción. Tras 1 hora a 130 °C, el material de partida 2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal (compuesto III) se consumió completamente. Según análisis por GC la mezcla de reacción contenía un

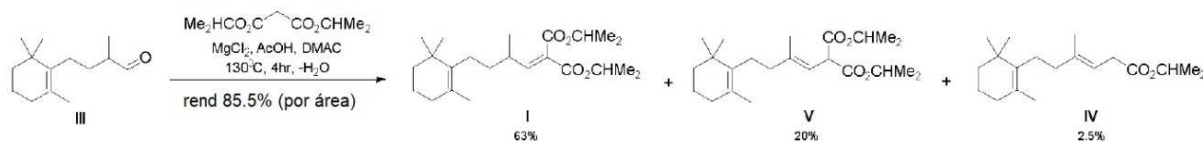
14 % de α,β -diéster, compuesto I, un 28 % de (E)- β,γ -diéster, compuesto V, un 7 % de (Z)- β,γ -diéster, compuesto V, un 30 % de (E)- β,γ -éster, compuesto IV, y un 5 % de (Z)- β,γ -éster, compuesto IV. La reacción continuó durante 7 horas adicionales a 130 °C. Según análisis por GC, la mezcla de reacción contenía un 12 % de (Z)- β,γ -éster, compuesto IV, un 54 % de (E)- β,γ -éster, compuesto IV, un 4 % de α,β -diéster, compuesto I, un 5 % de (Z)- β,γ -diéster, compuesto V, y un 8 % de (E)- β,γ -diéster, compuesto V.

Ejemplo 5



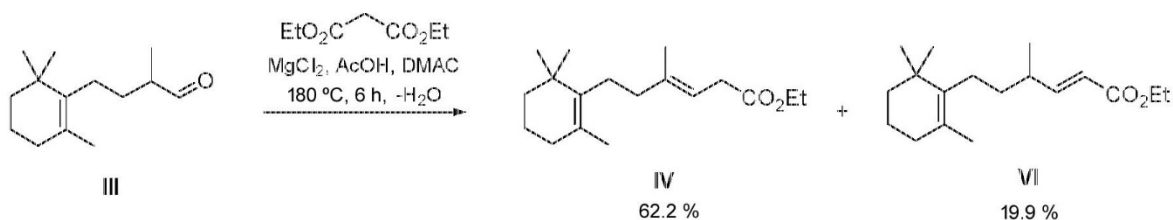
Se añadió ácido acético («AcOH», 0.2 g, 3 mmol) a una mezcla de 2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal (compuesto III, 2 g, 9 mmol, 96 % de pureza), N, N-dimetil-acetamida (2.4 g), malonato de dietilo (2.2 g, 13.7 mmol) y MgCl₂ (0.58 g, 6.1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a 130 °C. No se detectó compuesto III. Según análisis por GC la mezcla contenía un 27 % de α,β -diéster, compuesto I, un 34 % de trans- β,γ -diéster, compuesto V, un 17 % de (E)- β,γ -éster, compuesto IV, y un 2.4 % de α,β -éster, conjugado, compuesto VI. El rendimiento combinado (basado en el porcentaje de área en el espectro de GC) fue el 80.5 %.

Ejemplo 6



La reacción de 2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal (compuesto III) con malonato de diisopropilo y una cantidad molar igual de ácido acético siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 5 requirió aproximadamente 4 horas para la conversión completa del compuesto III. La mezcla de reacción contenida según análisis por GC un 63 % de α,β -diéster, compuesto I, un 20 % de (E)- β,γ -isómero, compuesto V, y un 2.5 % de (E)- β,γ -éster, compuesto IV.

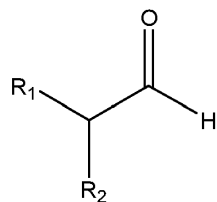
Ejemplo 7



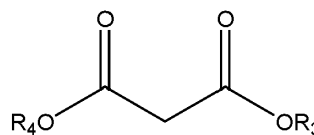
Se añadió ácido acético (0.6 g, 10 mmol) a una mezcla de 2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal (compuesto III, 2 g, 9 mmol, 96 % de pureza), N, N-dimetilacetamida (2.4 g), malonato de dietilo (2.2 g, 13.6 mmol) y MgCl₂ (0.58 g, 6.1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas a 180 °C. Según análisis por GC, la mezcla de reacción contenía un 62.2 % de (E)- β,γ -éster, compuesto IV, y un 19.9 % de α,β -éster, compuesto VI.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un malonato insaturado, o cualquier estereoisómero del mismo, que comprende las etapas de realizar una reacción entre un aldehído de fórmula A y un malonato de dialquilo de fórmula B:

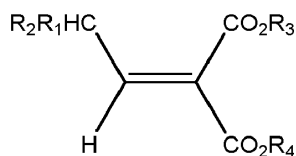


(A)



(B),

5 en que cada uno de R₁ y R₂ independientemente se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C₁ - C₂₀ lineal o ramificado, alqueniilo C₂ - C₂₀ lineal o ramificado y alquinilo C₂ - C₂₀ lineal o ramificado, y cada uno de R₃ y R₄, independientemente, se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C₁ - C₄ lineal o ramificado; en donde la reacción se realiza en presencia de un ácido de Lewis y un ácido carboxílico; formándose de ese modo un producto que contiene un malonato insaturado de fórmula C:



(C),

10 y el ácido de Lewis es un compuesto de fórmula MX_n, en que M es un metal seleccionado del grupo IA o IIA; X es un halógeno; y n es 1 o 2, en donde el término «alqueniilo» se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado de 2 a 20 átomos de carbono y uno o más dobles enlaces y el término «alquinilo» se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado de 2 a 20 átomos de carbono y uno o más triples enlaces.

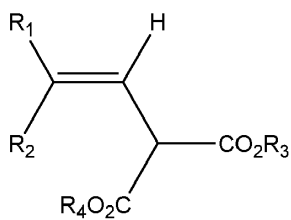
15 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la reacción se realiza en presencia de un disolvente dipolar aprótico.

3. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico y cualquier combinación de los mismos.

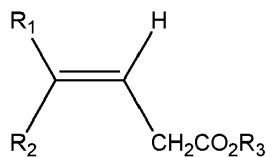
20 4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el disolvente dipolar aprótico se selecciona del grupo que consiste en N, N-dimetilformamida (DMF), N, N-dimetilacetamida (DMAC), N-metil-2-pirrolidona (NMP) y dimetilsulfóxido (DMSO) y cualquier combinación de los mismos.

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la reacción se realiza a una temperatura de 100 °C a 160 °C durante al menos 5 horas.

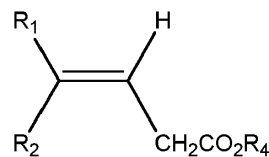
25 6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el producto contiene además un compuesto de fórmula D, un compuesto de fórmula E, un compuesto de fórmula F o cualquier estereoisómero de los mismos:



(D)



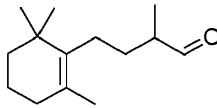
(E)



(F).

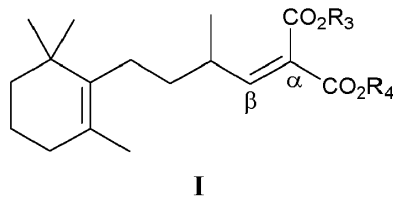
30 7. El procedimiento de la reivindicación 6, que comprende además la etapa de convertir el compuesto de fórmula C o el compuesto de fórmula D en condiciones de alcoxidescarbonilación formándose de ese modo un compuesto de fórmula E, un compuesto de fórmula F o cualquier estereoisómero de los mismos.

8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el aldehído de fórmula A es el compuesto III de la siguiente fórmula:



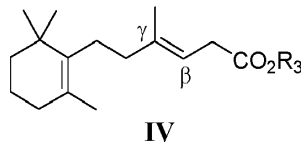
9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el malonato de dialquilo de fórmula B es malonato de dimetilo o malonato de dietilo y el ácido de Lewis es cloruro de magnesio.

5 10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el producto contiene compuesto I de la siguiente fórmula:



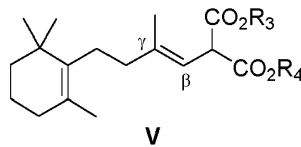
en que cada uno de R_3 y R_4 , independientemente, es metilo o etilo.

11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el producto contiene compuesto IV de la siguiente fórmula:



10

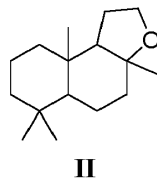
compuesto V de la siguiente fórmula:



o una combinación de los mismos, en que cada uno de R_3 y R_4 , independientemente, es metilo o etilo.

15 12. El procedimiento de la reivindicación 11, que comprende además la etapa de convertir compuesto I o V en compuesto IV.

13. El procedimiento de la reivindicación 11 o 12, que comprende además la etapa de convertir compuesto I, IV o V en compuesto II de la siguiente fórmula:



20 14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la reacción se realiza en un reactor discontinuo o un reactor continuo, en que el reactor continuo es un reactor de tanque con agitación continua solo (CSTR), varios CSTR en serie o un microrreactor.