



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UTBM

DOMANDA NUMERO	101982900001140
Data Deposito	17/12/1982
Data Pubblicazione	17/06/1984

Priorità	3843/81
Nazione Priorità	HU
Data Deposito Priorità	18-DEC-81

Titolo

Procedimento per la preparazione del 7-metil-3-metilen-otten-1-il-propionato

DOCUMENTAZIONE RILEGATA

Stampa

3308

DESCRIZIONE

dell'invenzione avente il titolo:

"Procedimento per la preparazione del 7-metil-3-metilen-7-otten-1-il-propionato"

a nome della Ditta: EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár,
di nazionalità magiara, con sede a Budapest (Ungheria), e con domicilio eletto presso il Mandatario:
STUDIO BREVETTI TERESA VECELLIO PIAZZA, a Milano.

Inventori designati: Csaba SZÁNTAY,

Lajos NOVÁK,

Attila KIS-TAMÁS,

Béla MAJOROS,

István UJVÁRY,

Ferenc JURÁK.

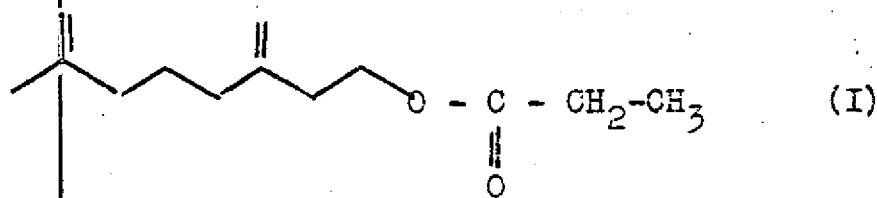
Depositato il 17 dicembre 1982; col N°

24818A/82

STUDIO BREVETTI
TERESA VECELLIO PIAZZA
PIAZZA BORRONEO, 10 - MILANO

RIASSUNTO DELL'INVENZIONE

L'invenzione riguarda un nuovo procedimento per la preparazione del 7-metil-3-metilen-7-otten-1-il-propionato di formula



caratterizzato dal fatto che si fa reagire il
3-metil-3-buten-1-olo di formula



in un solvente aprotico, in presenza di una alchil-
ammina, in atmosfera di gas inerte, ad una tempera-
tura fra -80°C e 0°C con un alchil-litio; si fa rea-
gire il dianione di formula



- utile nel miscuglio di reazione - con un com-
posto di formula generale



(in cui X significa un gruppo uscente, vantaggiosa-
mente un gruppo solfonilossi sostituito o un atomo
di alogeno), ad una temperatura fra -80°C e 0°C in
atmosfera di gas inerte; e si acila in un solvente
aprotico il 7-metil-3-metilen-7-otten-1-olo con
acido propionico o con un suo derivato reattivo.

Il composto di formula I preparato secondo l'in-
venzione è una nota sostanza attrattiva sessuale

del pidocchio di San José. Il vantaggio del procedi
mento secondo l'invenzione sta nel fatto di essere
effettuabile in modo economico e semplice anche su
scala industriale.

SPIEGAZIONE DELL'INVENZIONE

L'invenzione riguarda un nuovo procedimento per
la preparazione del 7-metil-3-metilen-7-otten-1-il-
-propionato.

Il 7-metil-3-metilen-7-otten-1-il-propionato
esplica un effetto di attrazione sulla popolazione
maschile del pidocchio di San José (*Quadraspidiotus*
perniciosus, aonidiella perniciosa, Comstock).

Il pidocchio di San José è un parassita diffuso
nei frutteti di tutto il mondo. E' stato descritto
il ruolo della sostanza di attrazione sessuale del-
la femmina ed il suo uso per il preannuncio dell'ini
zio del volo nuziale (R.E.Rice: J.Econ.Ent. 67, 561
/1974/; R.E.Rice ed R.A.Jones: Can.Ent. 109, 1403
/1977/). Roelefs ed i suoi collaboratori hanno iso-
lato i componenti del ferormone sessuale e ne hanno
determinata la struttura (M.J.Gieselmann, R.E.Rice
ed R.A.Jones: J.Chem.Ecol. 5, 891 /1979/). Gli auto-
ri hanno constatato che il 7-metil-3-metilen-7-otten-
-1-il-propionato - un componente principale del

STUDIO BREVETTI
TERESA VECCHIATO P. VZZA
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

ferormone sessuale - da solo o insieme con lo (Z)-
-3,7-dimetil-2,7-ottadien-1-il-propionato fungente
da altro componente esercita un forte effetto di at-
trazione sulla popolazione maschile del pidocchio
di San José.

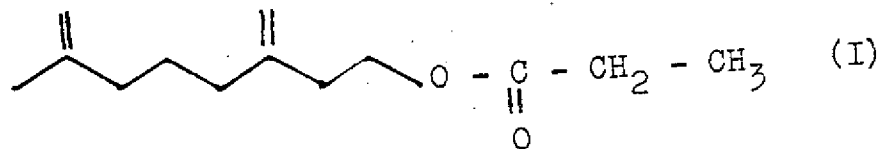
Il 7-metil-3-metilen-7-otten-1-il-propionato ven-
ne sintetizzato da Heinrich e collaboratori (R.J.
Anderson, H.R.Chima, K.Gill e C.A.Henrich: J.Chem.
Ecol. 5 919 /1979/). Con questo procedimento noto
il 2-metil-2-propen-1-olo è fatto reagire con l'este-
re etilico dell'acido ortoacetico in presenza di aci-
do propionico. In conseguenza di una trasposizione
termica del prodotto intermedio del tipo etere
allil-vinilico si forma l' etil-(4-metil-4-pentenoato),
che si riduce con idruro di litio e alluminio in
tetraidrofurano anidro ottenendo 4-metil-4-penten-
-1-olo. L'alcool così ottenuto è fatto reagire col
composto bromurato della trifenilfosfina in un miscu-
glio di piridina e di acetonitrile, e dal 5-bromo-
-2-metil-1-pentene così ottenuto si prepara con ma-
gnesio in etere il bromuro del 4-metil-4-penten-1-
-il-magnesio. Questo composto viene trasformato, me-
diante reazione col complesso di dimetilsolfuro e
bromuro di rame(I), nel complesso di bromuro di
di-(4-metil-4-penten-1-il)-rame e dimetilsolfuro.

STUDIO BREVETTI
TERESA VECELLIO PIAZZA
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

Secondo una variante della sintesi suddetta, il complesso di di(4-metil-4-penten-1-il)-rame bromuro dimetilsolfuro, con l'etere trimetilsililico formato dal 4-pentin-1-olo. Il 7-metil-3-metilen-7-otten-1-olo viene trasformato, con anidride propionica in piridina, nel 7-metil-3-metilen-7-otten-1-il-propionato.

La sintesi suddetta richiede l'impiego di reagenti costosi (idruro di litio e alluminio, trifenilfosfina, bromuro di rame/I/-dimetilsolfuro) e contiene passi di reazione difficilmente effettuabili nell'esercizio su scala industriale. A cagione di tali inconvenienti questo procedimento è antieconomico.

Forma oggetto dell'invenzione un procedimento eseguibile in modo economico anche in esercizio su scala industriale, per la preparazione del composto di formula



L'invenzione riguarda un procedimento per la preparazione del 7-metil-3-metilen-7-otten-1-il-propionato di formula I, caratterizzato dal fatto che

a) si fa reagire il 3-metil-3-buten-1-olo di formula



in un solvente aprotico, in presenza di una alchilammina, in atmosfera di gas inerte, ad una temperatura fra -80°C e 0°C , con un alchil-litio; si fa reagire il dianione formatosi, di formula



- utilmente nel miscuglio di reazione - con un composto di formula generale



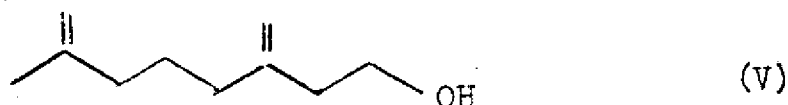
(in cui X significa un gruppo uscente, vantaggiosamente un gruppo solfonilossi sostituito oppure un atomo di alogeno)

ad una temperatura fra -80°C e 0°C in atmosfera di

STUDIO BREVETTI
TERESA VECCHIO PIAZZA
PIAZZA BORROMEO, 10-MILANO

gas inerte; ed il 7-metil-3-metilen-7-otten-1-olo
formatosi si acila con acido propionico o con un
suo derivato reattivo, in un solvente aprotico;
oppure

b) si fa reagire il dianione di formula III - util-
mente nel miscuglio di reazione - con un composto di
formula generale IV (in cui X abbia il significato
detto sopra) ad una temperatura fra -80°C e 0°C in
atmosfera di gas inerte; ed il 7-metil-3-metilen-7-
-otten-1-olo di formula



viene acilato in un solvente aprotico con acido pro-
pionico o con un suo derivato reattivo;
ed il composto così ottenuto di formula I si isola
dal miscuglio di reazione.

Il 3-metil-3-buten-1-olo di formula II, impiega-
to come sostanza di partenza, accessibile con faci-
lità, ed economicamente, preparabile in modo sempli-
ce da isobutilene mediante reazione con formaldeide,
si può impiegare per la preparazione del dianione
di formula III e dei composti di formula generale
IV. I composti di formula generale IV vengono prepa-
rati scambiando il gruppo ossidrilico del 3-metil-

STUDIO BREVETTI
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO
TEL. 54 VIGELLO

-3-buten-1-olo di formula II con un gruppo uscente. Come gruppi uscenti adatti interessano i gruppi solfonossi sostituiti nonché gli atomi di alogeno. La X sta vantaggiosamente per un gruppo p-toluol-solfonilossi, p-bromofenil-solfonilossi, fenil-solfonilossi o metilsolfonilossi oppure per un atomo di alogeno (in particolare cloro o bromo). Questo procedimento viene effettuato in modo di per sé noto. I composti di formula generale IV, nei quali X significa un gruppo alchil-solfonilossi o aril-solfonilossi, si possono preparare mediante reazione del 3-metil-3-buten-1-olo di formula II col corrispondente alogenuro di alchil-solfonile o di aril-solfonile, utilmente in un solvente aprotico (per esempio in benzolo, etere, diclorometano e così via), in presenza di un agente basico legante gli acidi (per esempio trietilammina, piridina e così via). La temperatura di reazione sta fra circa -20°C e circa $+30^{\circ}\text{C}$. I composti di formula generale IV, nei quali X è alogeno, si possono preparare dai corrispondenti composti di formula generale IV, nei quali X significa alchilsolfonilossi o arilsolfonilossi, mediante reazione con un alogenuro di metallo alcalino (vantaggiosamente con bromuro di litio o con ioduro di sodio) in un solvente aprotico-polare (per

esempio in acetone, in dimetilformammide, e così via).

Il dianione di formula III si prepara mediante reazione del 3-metil-3-buten-1-olo con un alchil-litio (vantaggiosamente con butil-litio) utilmente in presenza di N,N,N',N'-tetrametil-etilendiammina. La reazione si effettua in un solvente aprotico (vantaggiosamente in un solvente del tipo etere, in particolare etere dietilico) raffreddando ad una temperatura fra -80°C e 0°C . Avuto riguardo al fatto che il dianione di formula III formatosi si decompone sotto l'azione dell'ossigeno, la reazione si realizza in atmosfera di gas inerte (per esempio di azoto e di argo). L'atmosfera di gas inerte viene mantenuta durante la aggiunta del composto di formula generale IV e viene continuato pure il raffreddamento. Il 7-metil-3-metilen-7-otten-1-olo formatosi viene isolato dal miscuglio di reazione con metodi di per sé noti.

La acilazione del composto di formula V viene effettuata con acido propionico o con un suo derivato reattivo. Come derivato reattivo dell'acido propionico si possono impiegare vantaggiosamente alogenuri dell'acido propionico - in particolare il cloruro - oppure l'anidride propionica. Se come acilante

si impiega l'acido propionico, la reazione si effettua in presenza di un disidratante (per esempio della biciclo-esilcarbodiimmide). L'acilazione si effettua in un solvente aprotico (per esempio in etere o in tetraidrofurano).

Il composto di formula I così ottenuto viene isolato dal miscuglio di reazione con metodi di per sé noti (per esempio con distillazione sottovuoto).

Dettagli ulteriori del procedimento secondo l'invenzione si possono desumere dagli esempi riportati in appresso, esempi dati a titolo non limitativo dell'ambito di protezione.

ESEMPIO 1

Preparazione del 3-metilen-7-metil-7-otten-1-il-propionato (I)

a) Preparazione dell' 1-tosilossi-3-butene
(IV; X = tosilossi)

Una soluzione di 4,3 g (0,05 mol) di 3-metil-3-buten-1-olo (II), di 5,4 ml (0,075 mol) di piridina anidra e di 10 ml di etere anidro, viene fatta raffreddare fino a - 10°C, dopodiché si aggiungono al miscuglio 4,5 g (0,05 mol) di cloruro di p-toluolo-solfonile. Il miscuglio di reazione viene agitato per un'ora a 0°C e viene versato su ghiaccio. La sospensione acquosa viene estratta 5 volte con compless

STUDIO BREVETTI
TERESA VECCHI
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

sivamente 150 ml di etere, si essicca l'estratto etero, si filtra e si elimina il solvente mediante distillazione. L'olio rimasto viene purificato mediante cromatografia in colonna (gel di silice G; eptano ed etilacetato 4:1). La purificazione cromatografica tuttavia può essere tralasciata ed il prodotto grezzo può essere impiegato nello stadio di procedimento successivo senza purificazione.

Si ottengono 15,3 g del composto citato nel titolo. Resa: l' 85 %.

R_f (cloruro di metilene): 0,5

IR (film): 3050, 1645, 1595, 1450, 1355 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ 1,68 (3H, s, CH_3), 2,31 (2H, t, $J = 8 \text{ Hz}$, CH_2), 2,42 (3H, s, CH_3), 4,1 (2H, t, $J = 8 \text{ Hz}$, OCH_2), 4,7 (2H, m, $=\text{CH}_2$), 7,48 (4H, m, protoni aromatici).

Spettro di massa: M^+ 240 (5), m/e 190 (5), 173 (35), 155 (20), 92 (20), 89 (23), 68 (20), 65 (100), 56 (49), 41 (68), 39 (59).

b) Preparazione del 3-metilen-7-metil-otten-1-olo
(V)

A 0,02 mol di butil-litio (soluzione 1,2-molare, formata in esano) si aggiunge una soluzione di

R_F (eptano:acetato etilico 4:1,5): 0,55

IR (film): 3300, 3040, 1635, 1440, 1365, 1030,
870 cm⁻¹.

¹H-NMR (CCl₄): δ 1,3 (2H, m, CH₂), 1,7 (3H, d,
J = 1 Hz, CH₃), 2,0 (4H, t, J = 6 Hz,
2CH₂), 2,15 (1H, s, OH), 2,2 (2H, t,
J = 6 Hz, CH₂), 3,6 (2H, t, J = 6 Hz,
CH₂-O), 4,64 (2H, m, =CH₂), 4,78
(2H, m, =CH₂).

Spettro di massa: M⁺ 154 (1); m/e 136 (10), 123 (5),
121 (14), 109 (24), 107 (16),
101 (17), 93 (23), 89 (6), 83
(16), 81 (37), 71 (8), 69 (69),
68 (100), 67 (54), 55 (43), 53
(32).

c) Preparazione del 3-metilen-7-metil-7-otten-1-
-il-propionato

Ad una soluzione, raffreddata a 0°C, di 1,54 g
(0,1 mol) di 3-metilen-7-metil-7-otten-1-olo (V) e
di 5 ml di etere anidro si aggiungono 1,2 g (0,015
mol) di piridina anidra e 0,92 g (0,01 mol) di clo-
ruro di propionile. Dopo 5 minuti si filtra il mi-
scuglio di reazione attraverso una colonna corta
(gel di silice G), si lava la colonna con etere e
si elimina il solvente mediante distillazione a pres

sione ridotta. Si ottengono 1,85 g del composto indicato nel titolo. Resa: 1' 88 %.

R_f (eptano:acetato etilico 4:1): 0,8

IR (film): 3040, 1730, 1635, 1450, 1365, 1250, 1160, 1060, 865 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ 1,1 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_3), 1,25 (2H, m, CH_2), 1,67 (3H, s, CH_3), 2,0 (4H, t, $J = 6$ Hz, 2CH_2), 2,3 (4H, m, 2CH_2), 4,05 (2H, t, $J = 8$ Hz), 4,58 (2H, m, $=\text{CH}_2$), 4,7 (2H, m, $=\text{CH}_2$).

Spettro di massa: M^+ 210 (1); m/e 153 (20), 136 (41), 121 (31), 109 (26), 108 (30), 107 (31), 95 (50), 93 (42), 81 (100), 69 (74), 68 (45), 57 (40), 55 (54), 53 (23), 41 (80), 28 (41).

ESEMPIO 2

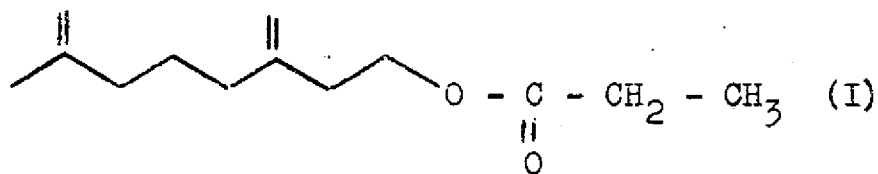
Preparazione del 3-metilen-7-metil-7-otten-1-olo

Ad una soluzione di butil-litio formata con esano (15,7 ml; 0,02 mol; 0,785 mol/litro) si aggiunge a 0°C in atmosfera di argo una soluzione di 2,32 g (0,02 mol) di tetrametiletilendiammina e di 5 ml di etere anidro. Si agita il miscuglio a temperatura ambiente per 1 ora, indi lo si raffredda -78°C , dopodiché si aggiunge una soluzione di 1,69 g (0,01

mol) di 4-bromo-2-metil-1-butene e di 2 ml di etere anidro. Si agita il miscuglio di reazione a 0°C per 30 minuti, lo si versa sul ghiaccio e lo si acidifica in acido cloridrico raffreddato e diluito (1:1) a pH = 6,5. Si separa la fase organica, e si estrae con etere lo strato acquoso. Le soluzioni eterree riunite si lavano con una soluzione satura di cloruro di sodio, si essicca e si elimina il solvente mediante distillazione. L'olio residuo si purifica mediante cromatografia in colonna. Si ottengono 0,9 g del composto menzionato nel titolo. Resa: il 52 %. Il prodotto è identico col composto preparato secondo l'Esempio 1 b).

R I V E N D I C A Z I O N I

1) Procedimento per la preparazione del 7-metil-3-metilen-7-otten-1-il-propionato di formula



caratterizzato dal fatto che

a) si fa reagire il 3-metil-3-buten-1-olo di formula



in un solvente aprotico, in presenza di una alchilammina, in atmosfera di gas inerte, ad una temperatura da -80°C a 0°C con un alchil-litio; il dianione formatosi, di formula



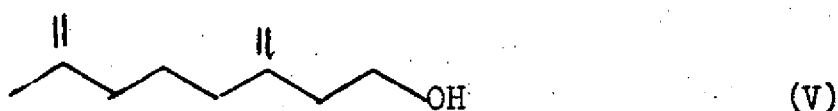
- utilmente nel miscuglio di reazione - si fa reagire con un composto di formula generale



(in cui X significa un gruppo uscente, vantaggiosamente un gruppo solfonilossi sostituito oppure un atomo di alogeno), ad una temperatura fra -80°C e 0°C , in atmosfera di gas inerte; e si acila il 7-metil-3-metilen-7-otten-1-olo formatosi, con acido propionico o con un suo derivato reattivo, in un solvente aprotico; oppure

b) si fa reagire il dianione di formula III - utilmente nel miscuglio di reazione - con un composto di formula generale IV (in cui X ha il significato suddetto) ad una temperatura fra -80°C e 0°C in atmosfera di gas inerte; ed il 7-metil-3-metilen-7-otten-

-1-olo formatosi, di formula



si acila in un solvente aprotico con acido propionico o con un suo derivato reattivo;
e si isola il composto così ottenuto, di formula I, dal miscuglio di reazione.

2) Procedimento secondo la rivendicazione 1, variante a), caratterizzato dal fatto che come alchil-litio si impiega il butil-litio.

3) Procedimento secondo la rivendicazione 1, variante a), caratterizzato dal fatto che come alchil-ammina si impiega la tetrametiletilendiammina.

4) Procedimento secondo una delle rivendicazioni 1, variante a), e 2 e 3, caratterizzato dal fatto che la reazione del 3-metil-3-buten-1-olo e dell'alchil-litio si effettua in un solvente aprotico tipo etere, utilmente in etere dietilico, o in esano, o in un miscuglio di questi solventi.

5) Procedimento secondo la rivendicazione 1, variante a) o variante b), caratterizzato dal fatto che come composto di formula generale IV si impiega un 1-alchil-solfonilossi-3-metil-3-butene o un 1-aril-solfonilossi-3-metil-3-butene.

6) Procedimento secondo la rivendicazione 5, caratterizzato dal fatto che come composto di formula generale IV si impiega il metil-, il fenil-, il p-bromo-fenil- o il p-toluol-solfonilossi-3-metil-3-butene.

7) Procedimento secondo la rivendicazione 1, variante a) o b), caratterizzato dal fatto che come composto di formula generale IV si impiega un 1-alogeno-3-metil-3-butene.

8) Procedimento secondo la rivendicazione 1, variante a) o b), caratterizzato dal fatto che si acila l'alcool di formula V con cloruro dell'acido propionico o con anidride propionica.

9) Procedimento secondo la rivendicazione 1, variante a) o b), caratterizzato dal fatto che si effettua l'acilazione dell'alcool di formula V con acido propionico in presenza di un agente disidratante.

10) Procedimento secondo la rivendicazione 8 o 9, caratterizzato dal fatto che l'acilazione si effettua in un solvente aprotico, utilmente in etere o in tetraidrofurano.

11) Procedimento per la preparazione del 7-metil-3-metilen-7-otten-1-il-propionato in tutto o in.

parte sostanzialmente come descritto ed illustrato
negli Esempi.

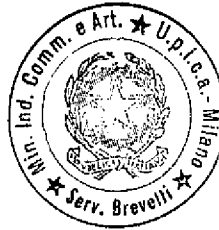
Milano, addì 17 dicembre 1982.

pp. EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár :

p. STUDIO BREVETTI TERESA VECELLIO PIAZZA :

Carlo Federico Piazza

(Carlo Federico Piazza)



l'Ufficiale Rogante
(Villia Russo)

[Signature]

STUDIO BREVETTI
TERESA VECELLIO PIAZZA
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

3843/81

18 DIC. 1981

Invenzione di servizio

Procedimento per la preparazione di derivati acilati del 7-metil-3-metilen-7-otten-1-olo

EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár, Budapest

Inventori:

Dr. Csaba Szantay, ingegnere chimico	20 %
Dr. Lajos Novak, ingegnere chimico	20 %
Dr. Béla Majoros, ingegnere chimico	20 %
Dr. Attila Kis-Tamas, ingegnere chimico	15 %
Istvan Ujvary, ingegnere chimico	15 %
Ferenc Jurak, ingegnere chimico	10 %

Budapest

Data di deposito: 18 novembre 1981

L'invenzione si riferisce ad un procedimento per la preparazione di composti di formula generale (I) in cui R sta per un gruppo alchile a catena diritta o ramificata avente da 1 a 4 atomi di carbonio, producente una reazione stimolante fortemente significativa sul maschio del pidocchio di San José (Quadrspidiotus perniciosus, Comstock). Eccezion fatta per

STUDIO BREVETTI
TERESA VECCELLO PIAZZA
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

il 7-metil-3-metilen-7-otten-1-il-propionato, i com-
posti di formula generale (I) sono nuovi derivati
finora non descritti.

Il pidocchio di San José è un grave parassita
diffuso in tutto il mondo che attacca i frutteti.
Rice dimostrò l'esistenza di un ferormone sessuale
prodotto dalla femmina del pidocchio di San José
che attirava i maschi e l'usabilità di trappole mu-
nite di femmine come esche, (R.E. Rice: J. Econ. Ent.
67, 561 /1974/; R.E. Rice ed R.A. Jones: J. Econ.
Ent. 109, 1403 /1977/). I componenti del ferormone
sessuale vennero isolati e la loro struttura venne
determinata da Roelefs et al. (M.J. Gieselmann, R.E.
Rice ed R.A. Jones: J. Chem. Ecol. 5, 891 /1979/).
Essi stabilirono che lo (Z)-3,6-dimetil-2,7-ottadien-
-1-il-propionato appartenente ai composti di formu-
la generale (I) è uno dei componenti principali del
ferormone sessuale che da solo o insieme all'altro
componente, il 7-metil-7-otten-1-il-propionato, eser-
cita un forte effetto attrattivo sul maschio del pi-
docchio di San José, e così può essere impiegato da
solo o mescolato con l'altro componente dell'estrat-
to del ferormone per attirare il maschio del pidoc-
chio di San José.

Il 7-metil-3-metilen-7-otten-1-il-propionato è

STUDIO BREVETTI
TERESA VECCHIJO PIAZZA
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

stato sintetizzato da Henrich et al. (R.J. Anderson,
 H.R. Chinn, K. Gill e C.A. Henrich: J. Chem. Ecol.
 5, 919 /1979/). La reazione del 2-metil-2-propen-1-
 -olo con l'orto-acetato di trietile in presenza di
 acido propionico dava, tramite il composto interme-
 dio del tipo etere allil-vinilico, in un riarrangia-
 mento termico, il 4-metil-4-pentenoato di etile,
 che veniva ridotto con idruro di litio e alluminio
 in tetraidrofurano anidro nel 4-metil-4-penten-1-olo.
 Questo alcool veniva fatto reagire col composto al-
 bromo di trifenilfosfina nel miscuglio di piridina
 ed acetonitrile, il 5-bromo-2-metil-1-pentene così
 ottenuto veniva convertito con magnesio in etere ani-
 dro nel bromuro di 4-metil-4-penten-1-il-magnesio
 che era fatto reagire con di-(4-metil-4-penten-1-il)bromuro di ra-
 me-dimetilsolfuro. Il composto di rame venne fatto
 reagire con 4-pentin-1-ol-propionato per ottenere
 il 7-metil-3-metilen-7-otten-1-il-propionato..

In una variante della sintesi di cui sopra, il
 complesso di-(4-metil-4-pentin-1-il)-bromuro di rame-
 -dimetilsolfuro venne fatto reagire con l'etere
 trimetil-sililico del 4-pentin-1-olo per ottenere
 il 3-metilen-7-metil-7-otten-1-olo che veniva este-
 rificato con anidride propionica in piridina per ot-
 tenere il 3-metilen-7-metil-7-otten-1-il-propionato.

STUDIO BREVETTI
 34 VARELLIO PIAZZA
 10-MILANO
 PIAZZA BORROMEO, 10-MILANO

La sintesi di cui sopra è sfavorevole ed inecon
mica a causa dei reagenti dispendiosi (idruro di li
tio e alluminio, trifenilfosfina, complesso dimetil
solfuro-bromuro di rame) e dei passi di reazione
lenti che possono essere effettuati su scala indu-
striale con difficoltà.

E' stato trovato che i composti di formula gene-
rale (I) si possono sintetizzare economicamente per
fino su scala industriale per il fatto che

a) si fa reagire il 3-metil-3-buten-1-olo di for-
mula generale (II) con un alchil-litio in un solven-
te aprotico, in presenza di un'alchil-ammina, in
atmosfera di gas inerte, ad una temperatura fra -80
e 0°C, facendo reagire il dianione di formula (III)
così ottenuto con un composto di formula generale
(IV) - in cui X sta per un gruppo uscente, preferi-
bilmente un gruppo solfonilossi sostituito o un ato-
mo di alogeno, ad una temperatura fra -80 e 0°C, in
atmosfera di gas inerte, preferibilmente nel miscu-
glio di reazione stesso, ed acilando il 7-metil-3-
-metilen-7-otten-1-olo di formula (V) così ottenuto
con un acido carbossilico a catena diritta o ramifi-
cata avente da 1 a 4 atomi di carbonio, o con un suo
derivato reattivo, in un solvente aprotico, ed iso-
lando il composto di formula (I) così ottenuto dal

STUDIO BREVETTI
TERESA VERDI, 10 PIAZZA
PIAZZA BORROMEO, 10-MILANO

miscuglio di reazione,

oppure

b) si fa reagire un dianione di formula (III) - in cui X è come definito più sopra, ad una temperatura fra -80 e 0°C, in atmosfera di gas inerte, preferibilmente nel miscuglio stesso di reazione, acilando il 7-metil-3-metilen-7-otten-1-olo di formula (V) così ottenuto con un acido carbossilico a catena diritta o ramificata avente da 1 a 4 atomi di carbonio, o con un suo derivato reattivo in un solvente aprotico, od acilando il 7-metil-3-metilen-7-otten-1-olo di formula (V) con un acido carbossilico a catena diritta o ramificata avente da 1 a 4 atomi di carbonio, o un suo derivato reattivo in un solvente aprotico ed isolando il composto di formula (I) così ottenuto dal miscuglio di reazione;

oppure

c) si acila il 7-metil-3-metilen-7-otten-1-olo di formula (V) con un acido carbossilico a catena diritta o ramificata avente da 1 a 4 atomi di carbonio o con un suo derivato reattivo in un solvente aprotico ed isolando il composto di formula generale (I) così ottenuto dal miscuglio di reazione.

La sostanza di partenza della sintesi è il 3-metil-3-buten-1-olo di formula (II) facilmente re-

STUDIO BREVETTI
TERESA VECCHIJO PIAZZA
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

peribile a buon mercato e che può essere prodotto facendo reagire isobutilene con formaldeide. Esso viene usato sia per la preparazione del dianione di formula (III) che per la produzione dei composti di formula generale (IV). Questi ultimi composti si preparano convertendo il gruppo ossidrilico del 3-metil-3-buten-1-olo in un gruppo uscente, preferibilmente un gruppo solfonilossi sostituito o un atomo di alogeno. La reazione viene effettuata di preferenza con un composto di formula generale (IV) - in cui X rappresenta un gruppo p-toluensolfonilossi, p-bromofenilsolfonilossi, fenilsolfonilossi, metansolfonilossi o un atomo di alogeno, preferibilmente cloro o bromo. La preparazione di questi derivati si effettua con metodi noti, per esempio per la preparazione di composti di formula generale (IV) - in cui X sta per un gruppo alchilsolfonilossi o arilsolfonilossi, si fa reagire il 3-metil-3-buten-1-olo con il corrispondente alogenuro alchilsolfonilico o arilsolfonilico, in presenza di un agente basico legante gli acidi (per esempio la trietilammina o la piridina), preferibilmente in un solvente aprotico (benzolo, etere, diclorometano e così via), ad una temperatura fra -20°C e $+30^{\circ}\text{C}$. I composti di formula generale (IV) - in cui X rappresenta un

STUDIO BREVETTI
 TIRANA V. V. V. V. V. PIAZZA
 PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

gruppo alchil-solfonilossi o aril-solfonilossi - con un alogenuro alcalino, preferibilmente bromuro di litio o ioduro di sodio, in un solvente polare aprotico (per esempio acetone, dimetilformammide, e così via).

Per la preparazione del dianione di formula (III) si fa reagire il 3-metil-3-buten-1-olo con un alchil-litio, preferibilmente butil-litio, in presenza di una alchilammina, preferibilmente N,N,N',N'-tetrametil-etilen-diammina. La reazione viene effettuata in un solvente aprotico, preferibilmente in un solvente del tipo etere (per esempio etere dietilico); raffreddando, ad una temperatura fra -80°C e 0°C . Come il dianione di formula (III) formatosi si decompone per effetto dell'ossigeno, la reazione viene effettuata in atmosfera di gas inerte, preferibilmente azoto o argo. L'atmosfera di gas inerte viene mantenuto perfino dopo l'aggiunta del composto di formula (IV) e si conserva anche il raffreddamento. Si può isolare il 7-metil-3-metilen-7-otten-1-olo di formula (V) dal miscuglio di reazione con metodi di per sé noti. Per la sua acilazione si possono impiegare preferibilmente alogenuri o anidridi di acidi carbossilici, in particolare cloruri di acidi carbossilici. Effettuando l'acilazione con

STUDIO BREVETTI
TERESA VECELLI PIAZZA
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

un acido carbossilico, al miscuglio di reazione si aggiunge anche un agente disidratante (per esempio dicicloesil-carbodiimmina). La reazione si effettua in un solvente aprotico (per esempio in etere o in tetraidrofurano). Il composto di formula (I) così ottenuto può essere isolato dal miscuglio di reazione con metodi di per sé noti (per esempio mediante distillazione sotto vuoto).

Il procedimento viene illustrato dai seguenti Esempi.

ESEMPIO 1

Preparazione del 3-metilen-7-metil-7-otten-1-il-propionato

a) 1-tosilossi-3-butene (IV; X = tosilossi)

Si fa raffreddare fino a -10°C una soluzione di 4,3 g (0,05 mol) di 3-metil-3-buten-1-olo e di 5,4 ml (0,075 mol) di piridina anidra in 10 ml di etere anidro, e si aggiungono 4,5 g (0,05 mol) di cloruro p-toluensolfonico. Si agita il miscuglio di reazione a 0°C per un'ora e si versa su ghiaccio. Si estrae tre volte la sospensione con un quantitativo totale di 150 ml di etere, si essicca l'estratto eterico e si separa mediante filtrazione il solvente. L'olio residuo viene purificato mediante cromatografia in colonna (Kieselgel G; eptano-acetato etilico 4:1),

STUDIO BREVETTI
TERESA VECCHI
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

ma, se si desidera, si può omettere questo passo,
ed il prodotto greggio può essere impiegato per gli
ulteriori passi di reazione senza purificazione.

Resa: 15,3 g (1' 85 %).

R_f (cloruro di metilene) = 0,5

IR (film): 3050, 1645, 1595, 1450, 1355 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ CCl_4): δ 1,68 (3H, s, CH_3), 2,31 (2H, t,
 $J = 8 \text{ Hz}$, CH_2), 2,42 (3H, s, CH_3),
4,1 (2H, t, $J = 8 \text{ Hz}$, CH_2), 4,7 (2H,
m, $=\text{CH}_2$), 7,48 (4H, m, protoni aroma-
tici).

Spettro di massa: M^+ 240 (5), m/e 190 (5), 173 (35),
155 (20), 91 (20), 89 (23), 68 (20),
65 (100), 56 (49), 41 (68), 39 (59).

b) Preparazione del 3-metilen-7-metil-7-otten-
-1-olo (V)

Si aggiunge una soluzione di 2,32 g (0,02 mol)
di tetrametil-etilendiammina in 5 ml di etere anidro
a 0,02 mol di butil-litio (soluzione esanica 1,2 M)
in atmosfera di argo, poi si agita il miscuglio a
temperatura ambiente per un'ora. Indi lo si raffredda
a -78°C , si aggiunge una soluzione di 0,86 g
(0,01 mol) di 3-metil-3-buten-1-olo (II) in 1 ml di
etere anidro, e si agita il miscuglio a 0°C per
un'ora. Poi si raffredda di nuovo il miscuglio di

reazione a -78°C , si aggiunge una soluzione di 2,4 g
 (0,01 mol) di 1-tosilossi-3-metil-3-butene (IV;
 X = tosilossi) in 3 ml di etere anidro, si agita il
 miscuglio a 0°C per un'ora e si lascia a riposo per
 la notte a -10°C . Indi lo si diluisce con 20 ml di
 etere a -10°C , si acidifica la soluzione eterica con
 una soluzione acquosa 1:1 di acido cloridrico ($\text{pH} = 6$)
 e si sbatte a 0°C successivamente con 10 ml di acqua
 e 5 ml di una soluzione satura di bicarbonato di so-
 dio. Si sbatte due volte la fase acquosa con una
 quantità complessiva di 100 ml di etere. Si mettono
 insieme le fasi eteriche, si essicca su solfato di ma-
 gnesio e si separa il solvente mediante distillazio-
 ne. L'olio residuo viene purificato mediante cromatografia
 in colonna, (Kieselgel G, eptano - acetato
 etilico 4:1,5).

Resa: 1,0 g (il 65 %)

R_f (eptano - acetato etilico 4:1,5) = 0,55

IR (film): 3300, 3040, 1635, 1440, 1365, 1030, 870 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ 1,3 (2H, m, CH_2), 1,7 (3H, d,

$J = 1\text{ Hz}$, CH_3), 2,0 (4H, t, $J = 6\text{ Hz}$,

2CH_2), 2,15 (1H, s, OH), 2,2 (2H, t,

$J = 6\text{ Hz}$, CH_2), 3,6 (2H, t, $J = 6\text{ Hz}$,

$\text{CH}_2\text{-O}$), 4,64 (2H, m, $=\text{CH}_2$), 4,78 (2H,

m, $=\text{CH}_2$).

STUDIO BREVETTI
 PIAZZA
 VECCELIO
 10 - MILANO
 PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

Spettro di massa: M^+ 154 (1), m/e 136 (10), 123 (5),
121 (14), 109 (24), 107 (16),
101 (17), 93 (23), 89 (6), 83
(16), 81 (37), 71 (8), 69 (69),
68 (100), 67 (54), 55 (43), 53
(32).

c) Preparazione del 3-metilen-7-metil-7-otten-1-
-il-propionato (I, $R = CH_3-CH_2$)

Ad una soluzione di 1,54 g (0,1 mol) di 7-metil-
-3-metilen-6-otten-1-olo (V) in 5 ml di etere anidro
raffreddato a 0°C, si aggiungono 1,2 g (0,015 mol)
di piridina anidra e 0,92 g (0,010 mol) di cloruro
dell'acido propionico. Si lascia a riposo il miscu-
glio di reazione per 5 minuti poi lo si filtra su
una colonna corta (Kieselgel G), si lava la colonna
con etere e si separa il solvente mediante distilla-
zione sotto vuoto.

Resa: 1,85 g (1' 88 %)

R_f (eptano - acetato etilico 4:1) = 0,8

IR (film): 3040, 1730, 1635, 1450, 1365, 1250, 1160,
1060, 865 cm^{-1} .

1H -NMR (CCl_4): δ 1,1 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_3), 1,25
(2H, m, CH_2), 1,67 (3H, s, CH_3), 2,0
(4H, t, $J = 6$ Hz, $2CH_2$), 2,3 (4H, m,
 $2CH_2$), 4,05 (2H, t, $J = 8$ Hz), 4,58
(2H, m, $=CH_2$), 4,7 (2H, m, $=CH_2$).

Spettro di massa: M^+ 210 (1), m/e 153 (20), 136 (41),
121 (31), 109 (26), 108 (30),
107 (31), 95 (50), 93 (42), 81
(100), 69 (74), 68 (45), 57
(40), 55 (54), 53 (23), 41 (80),
28 (41).

ESEMPIO 2

Preparazione del 3 metilen-7-metil-7-otten-1-olo

Ad una soluzione esanica di 15,7 ml (0,02 mol) di butil-litio si aggiunge una soluzione di 2,32 g (0,02 mol) di tetrametilendiammina in 5 ml di etere anidro a 0°C, in atmosfera di azoto. Si agita il miscuglio a temperatura ambiente per un'ora, indi si raffredda a -78°C e si aggiunge una soluzione di 1,69 g (0,01 mol) di 4-bromo-2-metil-1-butene in 2 ml di etere anidro. Si agita il miscuglio a 0°C per 30 minuti, si versa su ghiaccio, si acidifica con una soluzione acquosa 1:1 di acido cloridrico (pH = 6,5) si separa la fase organica, si estrae la fase acquosa con etere, si mettono insieme le fasi eteriche e si lava con una soluzione satura di cloruro di sodio, si essicca e si separa mediante distillazione il solvente e si purifica l'olio residuo mediante cromatografia in colonna.

Resa: 0,9 g (il 52 %); il prodotto è identico al composto descritto all'Esempio 1/b.

Rivendicazioni:

1) Procedimento per la preparazione di derivati del 7-metil-3-metilen-7-otten-1-olo di formula generale (I), in cui R sta per un gruppo alchile a catena diritta o ramificata avente da 1 a 4 atomi di carbonio,

caratterizzato dal fatto che

a) si fa reagire il 3-metil-3-buten-1-olo di formula (II) con un alchil-litio in un solvente aprotico, in presenza di un'alchilammina, in atmosfera di gas inerte, ad una temperatura fra -80°C e 0°C , si fa reagire il dianione di formula (III) così ottenuto preferibilmente nel miscuglio di reazione stesso con un composto di formula generale (IV) - in cui X sta per un gruppo uscente, preferibilmente un gruppo solfonilossi sostituito o un atomo di alogeno - ad una temperatura fra -80°C e 0°C , in atmosfera di gas inerte, e si acila il 7-metil-3-metilen-7-otten-1-olo di formula (V) così ottenuto con un acido carbossilico a catena diritta o ramificata avente da 1 a 4 atomi di carbonio o con un suo derivato reattivo in un solvente aprotico e si isola il composto di formula generale (I) così ottenuto dal miscuglio di reazione;

STUDIO BREVETTI
TERESA VECCHIIO PIAZZA
PIAZZA BORRONEO, 10-MILANO

oppure

b) si fa reagire un dianione di formula (III) preferibilmente nel miscuglio di reazione stesso con un composto di formula generale (IV), in cui X è come definito più sopra, ad una temperatura fra -180°C e 0°C , in atmosfera di gas inerte, e si acila il 7-metil-3-metilen-7-otten-1-olo di formula (V) così ottenuto con un acido carbossilico a catena diritta o ramificata avente da 1 a 4 atomi di carbonio con un suo derivato reattivo in un solvente aprotico e si isola il composto di formula (I) così ottenuto dal miscuglio di reazione;

oppure

c) si acila il 7-metil-3-metilen-7-otten-1-olo di formula (V) con un acido carbossilico a catena diritta o ramificata avente da 1 a 4 atomi di carbonio o con un suo derivato reattivo in un solvente aprotico e si isola il composto di formula generale (I) così ottenuto dal miscuglio di reazione.

2) Forma di esecuzione del procedimento secondo la variante a) della rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che si impiega butil-litio quale alchil-litio.

3) Forma di esecuzione del procedimento secondo la variante a) della rivendicazione 1,

STUDIO BREVETTI
TERESA VECCHI PIAZZA
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

caratterizzata dal fatto
che quale alchil-ammina si impiega la tetrametil-
etilendiammina.

4) Forma di esecuzione del procedimento secondo
la variante a) della rivendicazione 1 o secondo le
rivendicazioni 2 e 3,

caratterizzata dal fatto
che si effettua la reazione del 3-metil-3-buten-1-
olo con un alchil-litio in un solvente aprotico
del tipo etere, preferibilmente in etere dietilico
o in esano o in un solo miscuglio.

5) Forma di esecuzione del procedimento secondo
le varianti a) o b) della rivendicazione 1,
caratterizzata dal fatto
che si trasforma il dianione di formula (III) con
un 1-alchil- od un 1-aril-solfonilossi-3-metil-3-
butene nel 3-metilen-7-metil-7-otten-1-olo di for-
mula generale (V).

6) Forma di esecuzione del procedimento secondo
la rivendicazione 5,
caratterizzata dal fatto
che si trasforma il dianione di formula generale
(III) con metan-, fenil-, p-bromofenil- o p-toluen-
solfonilossi-3-metil-3-butene nel 3-metilen-7-
metil-7-otten-1-olo di formula generale (V).

STUDIO BREVETTI
TERESA V. 10 PIAZZA
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

7) Forma di esecuzione del procedimento secondo la variante a) o b) della rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che si trasforma il dianione di formula (III) con un 1-alo-3-metil-3-butene nel 3-metilen-7-metil-7-otten-1-olo di formula generale (V).

8) Forma di esecuzione del procedimento secondo la variante da a) a c) della rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che si acila l'alcool di formula (V) con un'anidride o un cloruro di acido carbossilico.

9) Forma di esecuzione del procedimento secondo la variante da a) a c) della rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che si effettua l'acilazione dell'alcool di formula (V) con un acido carbossilico, in presenza di un agente disidratante.

10) Forma di esecuzione del procedimento secondo le rivendicazioni 8 o 9, caratterizzata dal fatto che si effettua l'acilazione in un sovente aprotico, preferibilmente in etere o in tetraidrofurano.

(Timbro EGYT
2 firme illeggibili)

Per traduzione conforme: Carlo Federico Piazza

Carlo Federico Piazza