



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

231994

(11)

(E2)

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 49/603

(22) Přihlášeno 01 06 82

(21) (PV 4059-82)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 02 06 81
(1631/81) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 13 01 84

(45) Vydáno 15 12 86

(72)

Autor vynálezu

NOVÁK LAJOS dr., SZÁNTAY CSABA dr., KIS-TAMÁS ATTILA dr.,
JURÁK FERENC, UJVÁRI ISTVÁN, MAJOROS BÉLA dr.,
FEKETE JENŐ dr., BUDAPEŠT (MLR)

(73)

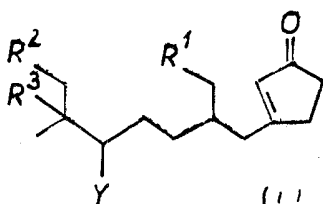
Majitel patentu

EGYT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby 2-cyklopentenonových derivátů

1

Vynález se týká 2-cyklopentenonových derivátů substituovaných v poloze 3 obecného vzorce I



v němž

R¹ a R² znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku s přímým nebo větveným řetězcem,

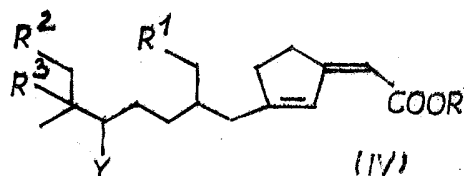
R³ znamená atom vodíku nebo alkoxy-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

Y znamená atom vodíku nebo

R³ a Y spolu dohromady znamenají atom kyslíku nebo dvojnou vazbu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou sloužit jako meziprodukty při výrobě derivátů obecného vzorce IV

2



v němž

R¹, R², R³ a Y znamenají jak shora uvedeno, a

R znamená alkylovou skupinu s přímým nebo větveným řetězcem.

Sloučenina obecného vzorce IV je užitečná pro regulaci hmyzu.

Jedna ze sloučenin obecného vzorce I (ta, v němž R¹, R², R³ a Y znamenají atomy vodíku) je známa. Ostatní deriváty obecného vzorce I nebyly dosud popsány. Podle tohoto vynálezu se dokonce i známý derivát vyrábí novým způsobem.

Jediný známý derivát obecného vzorce I byl použit pro výrobu sloučeniny obecného vzorce IV, v němž R¹, R², R³ a Y znamenají atomy vodíku a R⁴ znamená ethylovou sku-

pinu [C. A. Henrick a spol.: Bioorg. Chem. 7, 235 (1978)]. Autoři zjistili, že takto vyrobená sloučenina je vysoce účinná při regulaci mnoha druhů hmyzu. Její účinnost je na *Aedes aegypti* dvakrát, na *Galleria mellonella* (zavíječ včelový) desetkrát, na *Tenebrio molitor* (potemník moučný) a na *Heliothis virescens* stokrát a na *Musca domestica* (moucha domácí) tisíckrát vyšší než účinnost Hydroprenu.

Jsou známy dva způsoby výroby cyklopentenonových derivátů používaných jako meziproduktů [Bioorg. Chem. 7, 235 (1978)]. Podle prvního způsobu se jako výchozí sloučenina používá 2,6-dimethyl-1-hepten, který působením diboranu poskytuje odpovídající trialkylboran. Trialkylboran se zpracuje nejdříve s bromem, pak s methoxidem sodným. Z takto připraveného 1-brom-2,6-dimethylheptanu se působením kovového hořčíku v etheru získá Grignardovo činidlo, které se nechá zreagovat s 3-methoxy-cyklopent-2-en-1-onem, připraveným z 1,3-cyklopentadiolu a diazomethanu. A konečně se ze 3-(2,6-dimethyl-heptyl)-cyklopent-2-en-1-onu působením kyseliny odštěpí voda za vzniku cyklopentenonového derivátu obecného vzorce I (v němž R^1 , R^2 , R^3 a Y znamenají atomy vodíku) v nízkém výtěžku (13 %).

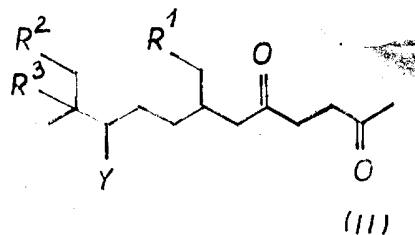
Tento způsob je neekonomický, protože se používají drahé výchozí sloučeniny a drahé reakční složky (diboran, diazomethan) a také proto, že se dosahují velmi malé výtěžky. Kromě toho je tento způsob nevhodný pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, které obsahují alkoxy skupinu (R^3 v obecném vzorci II znamená skupinu O-alkyl), protože sloučeniny s takovou skupinou jsou citlivé na kyselinu, jak je velmi dobře známo.

Podle zlepšeného způsobu C. A. Henricka a spol. se jako výchozí sloučenina používá 2,6-dimethyl-1-hepten. Tato sloučenina se hydroboruje na 1-hydroxy-2,6-dimethyl-heptan, který se účinkem thionylchloridu převede na 1-chlor-2,6-dimethyl-heptan. Působením kovového lithia se z chlorsloučeniny získá odpovídající alkylolithný derivát, který se nechá zreagovat s 2-cyklopentenem (připraveným bromací cyklopentanonu a následujícím odštěpením bromovodíku). Získá se 1-hydroxy-1-(2,6-dimethyl-heptyl)-2-cyklopenten, který oxidací kyselinou chromovou (kysličníkem chromových a kyselinou sírovou) v etherovém roztoku poskytuje cyklopentenonový derivát obecného vzorce I, v němž R^1 , R^2 , R^3 a Y znamenají atomy vodíku. Ačkoliv výtěžek podle tohoto způsobu je vyšší než podle předcházejícího způsobu, tento způsob má několik nevýhod. Vedle skutečnosti, že vyžaduje drahé výchozí sloučeniny a drahé reakční složky, není tato syntéza vhodná pro výrobu derivátů, které obsahují alkoxy skupiny (tj. sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^3 znamená al-

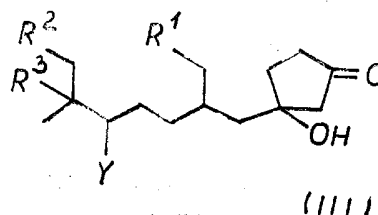
koxyskupinu), poněvadž se ve dvou reakčních stupních používají silně kyselá činidla.

Cílem vynálezu je jednoduchá a ekonomická syntéza sloučenin obecného vzorce I, které lze použít pro výrobu známé sloučeniny (R^1 , R^2 a R^3 znamenají atomy vodíku a R^4 znamená ethylovou skupinu) i nových sloučenin obecného vzorce IV s cennými biologickými vlastnostmi.

Podstata vynálezu spočívá v tom, že se nový 2,5-dodekandionový derivát obecného vzorce II



v němž R^1 , R^2 , R^3 a Y znamenají jak shora uvedeno, nechá reagovat s hydridem alkalického kovu nebo kovu žíravé zeminy nebo s lithium[dialkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)-amidem] v aprotickém rozpouštědle, s výhodou v rozpouštědle etherového typu, a na takto vyrobenou sloučeninu obecného vzorce III



v němž R^1 , R^2 , R^3 a Y znamenají jak shora uvedeno, se bez izolace dále působí kyselinou, nebo se na sloučeninu obecného vzorce III po izolaci působí bází a na konec se popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce I oddělí z reakční směsi.

Jestliže se používá hydrid alkalického kovu nebo kovu žíravé zeminy, pak se reakce provádí při teplotě v rozmezí od -20 do 80°C , s výhodou při 0 až 30°C . Jestliže se používá lithium[dialkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)amid], pak se reakce provádí při nižších teplotách, s výhodou mezi 0 až -80°C Celsia, zvláště výhodně v rozmezí od -30 do -70°C . Jestliže se používá hydrid kovu nebo lithium[dialkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)amid], pak se reakce provádí s výhodou pod inertním plynem.

Jako aprotická rozpouštědla se s výhodou používají rozpouštědla etherového typu (jako je například diethylether, dioxan, tetrahydrofuran atd.).

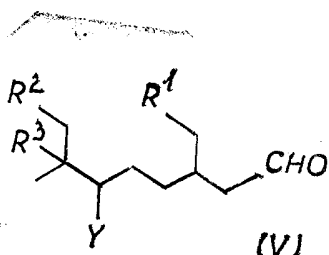
Jako hydridu alkalického kovu se s výhodou používá hydridu sodného nebo hydridu draselného. Jako lithium[dialkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)amid] se s výhodou po-

užívá lithium-diethylamid nebo lithium-diisopropylamid.

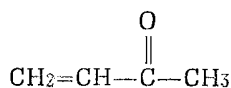
Meziprodukt obecného vzorce III se nemusí izolovat. Lze jej převést na žádanou sloučeninu obecného vzorce I působením katalytického množství kyseliny, která je v reakční směsi přítomna.

Reakce meziproductu obecného vzorce III s bázi se provádí s výhodou v organickém rozpouštědle. Jako báze se s výhodou používají hydroxidy nebo hydridy alkalických kovů nebo kovů žíravých zemin.

Podle našich výzkumů se sloučeniny obecného vzorce II, sloužící jako výchozí sloučeniny pro způsob popsaný variantou a, vyrábějí z citronellalového derivátu obecného vzorce V

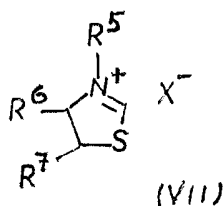


v němž R^1 , R^2 , R^3 a Y znamenají jak shora uvedeno, který se může vyrobit z komerčně dostupného citronellalu známými způsoby. Při výrobě sloučenin obecného vzorce II se sloučenina obecného vzorce V nechá reagovat s methyl-vinyl-ketonem vzorce VI



(VI)

za přítomnosti katalytického množství thiazoliové soli obecného vzorce VII



v němž

R^5 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku s přímým nebo větveným řetězcem, 2-hydroxyethylovou skupinu nebo benzylovou skupinu,

R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

R^7 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku s přímým nebo větveným řetězcem nebo 2-hydroxyethylovou skupinu a X^- znamená halogenidový ion.

Reakce se provádí popřípadě v organickém rozpouštědle — s výhodou v bezvodém dioxanu — při nepřilíš vysoké teplotě, s

výhodou při teplotě v rozmezí od 65 do 80° Celsia. Pokud jde o množství katalyzátoru, používá se alespoň jeden ekvivalent báze — s výhodou trialkylamin. Produkt se z reakční směsi izoluje extrakcí nebo destilací ve vakuu.

Termín „alkylová skupina“, který se používá v této specifikaci a v bodech předmětu vynálezu, znamená alkylové skupiny s přímým nebo větveným řetězcem (například methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou skupinu atd.). Termín „alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku“ znamená alkokyskupiny s přímým nebo větveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, isobutoxyskupinu atd.). Termín „halogenidový ion“ může znamenat chloridový, bromidový nebo jodidový ion, s výhodou chloridový ion.

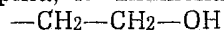
Vynález je ilustrován následujícími příklady, které nemají omezující charakter.

Příklad 1

Výroba 7,11-dimethyl-11-methoxy-2,5-cyklododekan-dionu

(sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 , R^2 a Y znamenají atomy vodíku a R^3 znamená methoxyskupinu)

Směs 37,3 g (0,2 molu) 7-methoxy-6,7-dihydrocitronellalu (sloučenina obecného vzorce V, v němž R^1 , R^2 a Y znamenají atomy vodíku a R^3 znamená methoxyskupinu), 21 gramů (0,3 molu) destilovaného methyl-vinyl-ketonu (sloučenina obecného vzorce VI) a 5 g (0,02 molu) 3-benzyl-5-(2hydroxyethyl)-4-methylthiazolium-chloridu (sloučenina obecného vzorce VII, v němž R^5 znamená benzylovou skupinu, R^6 znamená methylovou skupinu, R^7 znamená skupinu



a X znamená atom chloru), se zahřeje na 70 °C. Přidá se 3,64 g (5 ml, 0,036 molu) bezvodé triethylaminu a reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě 75 °C pod argonem. Pak se ochladí, vleje se do směsi 150 mililitrů vodného roztoku kyseliny sírové o hmotnostní koncentraci 5 % a 15 g ledu a extrahuje se dvakrát celkem 300 ml dichlormethanu. Extrakt se postupně promyje 20 ml vody, 20 ml 5% roztoku kyseliny sírové, 20 ml vody, vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se předestiluje za sníženého tlaku (26,7 Pa). Výtěžek 23 g (44,9 %). T. v. 110 až 114 °C (26,7 Pa).

Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (256,37)

vypočteno: 70,26 % C, 11,15 % H,
nalezeno: 69,98 % C, 11,00 % H.

IČ spektrum (NaCl):

1715, 1460, 1400, 1380, 1360, 1150,
1070 cm^{-1} .

¹H-NMR spektrum (CCl₄):

0,9 (3H, dublet, J = 6 Hz, CH₃),
1,1 (6H, singlet, 2 CH₃),
1,3 (6H, složený multiplet, 3 CH₂),
2,1 (3H, singlet, CH₃),
2,58 (4H, s, 2 CH₂),
3,08 (3H, singlet, OCH₃).

Hmotové spektrum: M⁺ 256 (2%), m/z 241 (10), 226 (15), 225 (20), 210 (10), 186 (25), 131 (8), 99 (90), 73 (100), 43 (95).

Příklad 2

Výroba 3-(2,6-dimethyl-6-methoxyheptyl)-3-hydroxy-cyklopentanonu (sloučenina obecného vzorce III, v němž R¹, R² a Y znamenají atomy vodíku a R³ znamená methoxy-skupinu), a 3-(2,6-dimethyl-6-methoxyheptyl)-2-cyklopentenonu (sloučenina obecného vzorce I, v němž R¹, R² a Y znamenají atomy vodíku a R³ znamená methoxyskupinu)

K suspenzi 0,5 g (0,0176 molu) hydridu sodného (olejová suspenze, která obsahuje hydrid sodný v hmotnostní koncentraci 80 procent) ve 20 ml bezvodého etheru se přikape roztok 2,56 g (0,01 molu) 7,11-dimethyl-11-methoxy-2,5-dodekandionu (sloučenina obecného vzorce II, v němž R¹, R² a Y znamenají atom vodíku a R³ znamená methoxyskupinu) v 10 ml bezvodého etheru během ½ hodiny pod argonem za míchání. Směs se pak míchá 6 hodin za teploty místnosti. Nakonec se vlije do ledové vody, organická fáze se oddělí, vodná fáze se extrahuje 20 ml etheru, organická fáze se spojí, promyje vodou a vysuší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje. Zbylý olejovitý odparek se přečistí chromatografií na Kieselgelu G, eluce směsí benzen s methanolem v poměru 10 : 0,2.

3-(2,6-dimethyl-6-methoxyheptyl)-3-hydroxycyklopentanon: výtěžek 0,80 gramu (31,3 %). R_f = 0,25 (benzen—methanol 10 : 1).

IČ spektrum (NaCl):

3410, 1720, 1460, 1380, 1350, 1230, 1140, 1060 cm⁻¹.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃):

0,9 (3H, dublet, J = 6 Hz, CH₃),
1,05 (6H, singlet, 2 CH₃),
1,3 (6H, multiplet, 3 CH₂),
2,1 (4H, multiplet, 2 CH₂),
2,55 (2H, multiplet, CH₂),
3,05 (3H, singlet, OCH₃),
3,55 (1H, multiplet, lze jej zaměnit za deuterium, OH).

Hmotové spektrum: M⁺ 256 (1 %), m/z 238 (2), 207 (37), 206 (2), 188 (11), 183 (3), 150 (2), 135 (3), 123 (4), 109 (5), 108

(4), 96 (3), 93 (5), 91 (7), 85 (8), 81 (5), 73 (100).

3-(2,6-dimethyl-6-methoxyheptyl)-2-cyklopentenon: výtěžek: 0,45 g (18,9 %). R_f = 0,47 (benzen—methanol 10 : 1).

Pro C₁₅H₂₆O₂ (238,36)

vypočteno: 75,58 % C, 11,00 % H,
nalezeno: 75,07 % C, 10,72 % H.

IČ spektrum (NaCl):

1705, 1615, 1460, 1430, 1400, 1380, 1360, 1270, 1240, 1160, 1070 cm⁻¹.

¹H-NMR spektrum (CCl₄):

0,9 (3H, dublet, J = 6 Hz, CH₃),
1,05 (6H, singlet, 2 CH₃),
1,3 (6H, multiplet, 3 CH₂),
2,3 (6H, multiplet, 3 CH₂),
3,03 (3H, singlet, OCH₃),
5,75 (1H, multiplet, =CH).

Hmotové spektrum: M⁺ 238 (1 %), m/z 223 (1), 207 (3), 165 (4), 151 (2), 135 (2), 124 (3), 123 (7), 109 (3), 108 (2), 96 (8), 95 (7), 93 (4), 85 (11), 81 (8), 73 (100).

Jako vedlejší produkt bylo získáno 0,24 g (10,08 %) 2-(1,5-dimethyl-5-methoxyhexyl)-3-methyl-2-cyklopentenonu. R_f = 0,64 (benzen—methanol 10 : 1).

Pro C₁₅H₂₆O₂ (238,36)

vypočteno: 75,58 % C, 11,0 % H,
nalezeno: 75,42 % C, 11,21 % H.

IČ spektrum (NaCl):

1690, 1630, 1460, 1380, 1360, 1200 a 1070 cm⁻¹.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃):

1,05 (6H, singlet, 2 CH₃),
1,1 až 1,7 (10 H, multiplet, 3 CH₂, CH, CH₃),
2 (3H, s, CH₃),
2,4 (4H, multiplet, 2 CH₂),
3,02 (3H, singlet, OCH₃).

Hmotové spektrum: M⁺ 238 (2 %), m/z 223 (1), 206 (5), 151 (10), 150 (7), 135 (7), 124 (6), 109 (3), 123 (6), 109 (3), 95 (4), 93 (4), 91 (3), 85 (2), 81 (6), 73 (100).

Příklad 3

Výroba 3-(2,6-dimethyl-6-methoxyheptyl)-2-cyklopentenonu (sloučenina obecného

vzorci I, v němž R^1 , R^2 a Y znamenají atom vodíku a R^3 znamená methoxylovou skupinu)

K míchané suspenzi 2 g (0,36 molu) hydridu sodného (80% olejová suspenze) ve 30 ml bezvodého etheru se přikape roztok 5,12 g (0,02 molu) 7,11-dimethyl-11-methoxy-2,5-dodekandionu (sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 , R^2 a Y znamenají atomy vodíku a R^3 znamená methoxylovou skupinu) ve 200 ml bezvodého etheru během půl hodiny pod dusíkem. Takto získaná suspenze se dále míchá 12 hodin za teploty místnosti. Pak se reakční směs vlije do směsi 20 ml 5% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a 30 g ledu. Organická fáze se oddělí, vodná fáze se extrahuje 30 mililitry etheru. Organické extrakty se spojí, promyjí vodou, vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje.

Zbýlý produkt se rozpustí ve směsi 25 ml ethanolu a 50 ml 0,5 N hydridu sodného. Směs se vaří 2 hodiny pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, extrahuje se dvakrát celkovým množstvím 100 ml etheru; etherový extrakt se promyje 20 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vysuší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje. Zbýlý olej se vyčistí chromatografií na koloně Kieselgelu 60, eluce směsí benzenu s methanolem v poměru 10:0,2. Výtěžek: 2,16 g (45,38 %) sloučeniny, která je identická s produktem vyrobeným podle příkladu 2.

Příklad 4

Výroba 3-(2,6-dimethyl-6-methoxyheptyl)-2-cyklopentenonu (sloučenina obecného vzorce I, v němž R^1 , R^2 a Y znamenají atomy vodíku a R^3 znamená methoxylovou skupinu)

K míchanému roztoku 1,3 g (0,013 molu) bezvodého diisopropylaminu a 10 ml hexamethylfosfortriamidu ve 30 ml tetrahydrofuranu, který se udržuje na teplotě -65°C , se přidá roztok, který obsahuje 0,9 g (0,014 molu) butyllithia v hexanu v hmotnostní koncentraci 15 %, pod argonem. Směs se míchá půl hodiny při -30°C . Pak se ochladí na -65°C a během dvou hodin se přikape roztok 2,56 g (0,01 molu) 7,11-methoxy-2,5-dodekandionu (sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 , R^2 a Y znamenají atomy vodíku a R^3 znamená methoxylovou skupinu) ve 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se míchá jednu hodinu při -65°C . Pak se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se další 3 hodiny.

Reakční směs se vlije do vody a extrahuje se dvakrát celkovým množstvím 100 ml etheru. Etherový extrakt se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sod-

ného, vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na sloupci Kieselgelu 60, eluce směsí benzenu s methanolem v poměru 10:0,2. Výtěžek 1,0 g (42 %) sloučeniny, která je totožná s produktem vyrobeným podle příkladu 2.

Příklad 5

Výroba 3-(2,6-dimethyl-6-methoxyheptyl)-2-cyklopentenonu (sloučenina obecného vzorce I, v němž R^1 , R^2 a Y znamená atom vodíku a R^3 znamená methoxyskupinu)

Ve směsi 25 ml ethanolu a 25 ml 0,5 N hydroxidu sodného se rozpustí 1,2 g (0,0047 molu) 3-(2,6-dimethyl-6-methoxyheptyl)-3-hydroxycyklopentenonu (sloučenina obecného vzorce III, v němž R^1 , R^2 a Y znamenají atomy vodíku a R^3 znamená methoxyskupinu). Směs se vaří dvě hodiny. Pak se ochladí na teplotu místnosti a extrahuje se dvakrát celkovým množstvím 100 ml etheru. Etherové extrakty se spojí, promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně Kieselgelu 40, eluce směsí benzenu s methanolem v poměru 10:0,05. Výtěžek 0,7 g (63 %) sloučeniny, která je totožná s produktem vyrobeným podle příkladu 2.

Příklad 6

Výroba 7,11-dimethyl-2,5-dodekandionu (sloučeniny obecného vzorce II, v němž R^1 , R^2 , R^3 a Y znamenají atomy vodíku)

K roztoku 19,5 g (0,125 molu) dihydrocitronellalu (sloučeniny obecného vzorce V, v němž R^1 , R^2 , R^3 a Y znamenají atomy vodíku), 14 g (0,2 molu, 16 ml) čerstvě předestilovaného methyl-vinyl-ketonu (sloučeniny VI) a 2,0 g (0,01 molu) 3-ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium-chloridu (sloučeniny obecného vzorce VII, v němž R^5 znamená ethylovou skupinu, R^6 znamená methoxylovou skupinu, R^7 znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ a X^- znamená anion chloru), v 50 ml bezvodého dioxanu se přidá 1,82 g (0,018 molu, 2,5 ml) triethylaminu. Směs se udržuje 24 h. na vodní lázni o teplotě 80°C . Pak se ochladí, oddělená sraženina se odfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se předestiluje za sníženého tlaku (133 Pa). Výtěžek: 11 g (48,7 %). T. v. 103 až $105^\circ\text{C}/26,7$ Pa, 128 až $130^\circ\text{C}/133$ Pa, $n_D^{25} = 1,442$.

Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (226,35)

vypočteno: 74,28 % C, 11,53 % H,
nalezeno: 73,96 % C, 11,32 % H.

IČ spektrum (NaCl):

1715, 1460, 1380, 1360, 1140, 1080 cm^{-1} .

^1H -NMR spektrum (CCl_4):

0,9 (9H, dublet, $J = 6 \text{ Hz}$, 3 CH_3),
1,2 (6H, multiplet, 3 CH_2),
2,1 (3H, s, CH_3),
2,2 (2H, m, CH_2),
2,58 (4H, s, CH_2).

Hmotové spektrum: M^+ 226 [5 %], m/z
114 [100], 113 [29], 99 [46], 71 [90], 56
[36].

Příklad 7

Výroba 3-(2,6-dimethylheptyl)-3-hydroxycyklopentanonu (sloučeniny obecného vzorce III, v němž R^1 , R^2 , R^3 a Y znamenají atomy vodíku) a 3-(2,6-dimethylheptyl)-2-cyklopentenonu (sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^1 , R^2 , R^3 a Y znamenají atomy vodíku)

K míchané suspenzi 1,0 g (0,33 molu) hydridu sodného (olejová suspenze, která obsahuje hydrid sodný v hmotnostní koncentraci 80 %) ve 40 ml bezvodého etheru se přikape roztok 3,0 g (0,013 molu) 7,11-dimethyl-2,5-dodekandionu (sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 , R^2 , R^3 a Y znamenají atomy vodíku) v 10 ml bezvodého etheru během půl hodiny pod argonem. Reakční směs se míchá dalších 10 hodin při teplotě místnosti. Pak se vlije do směsi 20 ml 5 % vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a 40 g ledu a extrahuje dvakrát celkem 200 ml etheru. Extrakty se spojí, promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší. Rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se přečistí chromatografií na koloně Kieselgelu G, eluce směsí benzenu s methanolem v poměru 10 : 0,05.

3-(2,6)Dimethylheptyl]-3-hydroxycyklopentanon: výtěžek: 0,72 g (24,5 %). $R_f = 0,28$ (ve směsi benzenu s methanolem v poměru 10 : 0,1).

IČ spektrum (NaCl):

3410, 1720, 1460, 1380, 1360, 1220 cm^{-1} .

^1H -NMR spektrum (CDCl_3):

0,9 (9H, dublet a dublet,
 $J = 6 \text{ Hz}$, 3 CH_3),
1,28 (6H, multiplet, 3 CH_2),
2,3 (8H, multiplet, 4 CH_2),
3,35 (1H, multiplet, zaměnitelný deuteriem, OH).

3-(2,6-Dimethylheptyl)-2-cyklopentenon:
výtěžek: 1,1 g (40,62 %). $R_f = 0,62$ (benzen—methanol v poměru 10 : 0,2).

Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$ (208,33)

vypočteno: 80,70 % C, 11,61 % H,
nalezeno: 80,49 % C, 11,42 % H.

IČ spektrum (NaCl):

1705, 1615, 1460, 1380, 1360, 1250, 1150,
1090 cm^{-1} .

^1H -NMR spektrum (CDCl_3):

0,9 (9H, dublet a dublet,
 $J = 6 \text{ Hz}$, 3 CH_2),
1,3 (6H, multiplet, 3 CH_2),
2,4 (6H, multiplet, 3 CH_2),
5,95 (1H, multiplet, $=\text{CH}$).

2-(1,5-Dimethylhexyl)-3-methyl-2-cyklopentenon (vedlejší produkt): výtěžek: 0,29 gramu (10,74 %). $R_f = 0,83$ (benzen s methanolem v poměru 10 : 0,2).

Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$ (208,33)

vypočteno: 80,70 % C, 11,61 % H,
nalezeno: 80,64 % C, 11,74 % H.

IČ spektrum (NaCl):

1690, 1630, 1460, 1400, 1380, 1360, 1320,
1290 a 1260 cm^{-1} .

^1H -NMR spektrum (CDCl_3):

0,9 (6H, dublet, $J = 6 \text{ Hz}$, 2 CH_3),
1 až 1,8 (10H, multiplet, 3 CH_2 , CH , CH_3),
2 (3H, singlet, CH_3),
2,35 (5H, multiplet, 2 CH_2 , CH).

Příklad 8

Výroba 3-(2,6-dimethylheptyl)-2-cyklopentenonu (sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^1 , R^2 , R^3 a Y znamenají atomy vodíku)

K roztoku 1,3 g (0,013 molu) bezvodého diisopropylaminu a 5 ml hexametylfosfortriamidu ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu se za intenzivního míchání při teplotě -65°C pod argonem přidá 15% roztok butyllithia v hexanu [který obsahuje 0,9 g (0,014 molu) butyllithia]. Směs se míchá dalších 20 minut při -30°C . Pak se ochladí na -65°C a během dvou hodin se přikape roztok 2,26 g (0,01 molu) 7,11-dimethyl-2,5-dodekandionu (sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 , R^2 , R^3 a Y znamenají atomy vodíku) ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu během 2 hodin. Směs se míchá jednu hodinu při -65°C . Pak se nechá ohřát na teplotu místnosti a v míchání se pokračuje dalších 6 hodin. Pak se směs vlije do vody a extrahuje se dvakrát etherem

v celkovém množství 100 ml. Etherové extrakty se promyjí vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně Kieselgelu 60, eluce směsí benzenu s methanolem v poměru 10 : 0,05. Výtěžek: 0,91 g (43,75 %) produktu, který je totožný se sloučeninou vyrobenou podle příkladu 2.

Příklad 9

Výroba 7,11-dimethyl-10-dodecen-2,5-dionu (sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 a R^2 znamenají atomy vodíku a R^3 spolu s Y znamenají dvojnou vazbu)

K roztoku 15,4 g (0,1 molu) citronellalu (sloučenina obecného vzorce V, v němž R^1 a R^2 znamenají atomy vodíku a R^3 spolu s Y znamenají dohromady dvojnou vazbu), 14 gramů (0,2 molu, 16 ml) čerstvě předestilovaného methyl-vinyl-ketonu (sloučeniny IV) a 3,1 g (0,01 molu) 3-ethoxyethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium-bromidu (sloučeniny obecného vzorce VII, v němž R^5 znamená skupinu $C_2H_5OCH_2CH_2-$ a R^6 znamená methylovou skupinu) ve 40 ml bezvodého dioxanu se přidá 1,82 g (0,018 molu) bezvodého triethylaminu. Směs se míchá 24 hodin na olejové lázni o teplotě 80 °C pod argonem. Pak se ochladí, vysrážená sloučenina se odfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se předdestiluje ve vakuu. Výtěžek: 10,5 g (46,8 %). T. v.: 105 až 107 stupňů Celsia (26,7 Pa); $n_D^{25} = 1,470$.

IČ spektrum (NaCl):

1715, 1460, 1380 a 1360 cm^{-1} .

NMR spektrum (CCl_4):

0,9 (3H dublet, $J = 6$ Hz, CH_3),
1,2 (12 H, multiplet, 3 CH_2 a 2 CH_3),
2,1 (3H, singlet, CH_3),
2,58 (4H, singlet, 2 CH_2),
5,1 (1H, multiplet, $=CH$).

Hmotové spektrum: M^+ 224 (10 %), m/z 206 (19), 166 (66), 153 (13), 141 (42), 114 (16), 110 (49), 99 (100), 71 (44), 69 (71), 55 (39), 43 (90), 41 (71).

Příklad 10

Výroba 3-(2,6-dimethyl-5-heptenyl)-2-cyklo-pentenonu (sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^1 a R^2 znamenají atomy vodíku a R^3 spolu s Y znamenají dohromady dvojnou vazbu)

K intenzívně míchané směsi 2,6 g (0,026 molu) bezvodého diisopropylaminu, 10 ml hexamethylfosfortriamidu a 40 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při -65 °C pod ar-

gonem přidá roztok butyllithia v hexanu obsahující 1,8 g (0,028 molu) butyllithia (tj. obsahující butyllithium v hmotnostní koncentraci 15 %). Směs se míchá při -30 °C půl hodiny. Pak se ochladí na teplotu pod -60 °C a během dvou hodin se přidá roztok 4,5 g (0,02 molu) 7,11-dimethyl-10-dodecen-2,5-dionu (sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 a R^2 znamenají atomy vodíku a R^3 spolu s Y znamenají dohromady dvojnou vazbu) ve 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá jednu hodinu při teplotě -65 °C. Pak se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se dalších 8 hodin.

Reakční směs se pak vlije do vody, extrahuje se dvakrát etherem v celkovém množství 100 ml, extrakty se spojí, promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje a odparek se vyčistí chromatografií na koloně Kieselgelu 60, eluce směsí benzenu s methanolem v poměru 10 : 0,05. Výtěžek: 1,4 g (34 %). $R_f = 0,7$ (benzen s methanolem v poměru 10 : 0,3).

IČ spektrum (NaCl):

1705, 1615, 1460, 1380, 1250, 1150 a 1090 cm^{-1} .

1H -NMR spektrum (CCl_4):

0,9 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3),
1,2 (12H, multiplet, 3 CH_2 a 2 CH_3),
2,3 (6H, multiplet, 3 CH_2),
5,1 (1H, multiplet, $=CH$).

Příklad 11

Výroba 7,11-dimethyl-11-ethoxy-2,5-dodekandionu (sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 , R^2 a Y znamenají atomy vodíku a R^3 znamená skupinu OCH_2CH_3)

Směs 20 g (0,1 molu) 7-ethoxy-6,7-dihydrocitronellalu (sloučenina obec. vzorce V, v němž R^1 , R^2 a Y znamenají atomy vodíku a R^3 znamená ethoxyskupinu), 10,5 g (0,15 molu) předestilovaného methyl-vinyl-ketonu (sloučenina VI) a 2,5 g (0,01 molu) 3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium-chloridu (sloučenina obecného vzorce VII, v němž R^5 znamená benzylovou skupinu, R^6 znamená methylovou skupinu, R^7 znamená skupinu $-CH_2CH_2OH$ a X znamená atom chloru) se zahřívá na 70 °C. Přidá se 1,8 g (2,5 ml, 0,018 molu) bezvodého triethylaminu a reakční směs se míchá pod dusíkem na olejové lázni o teplotě 75 °C po dobu 16 hodin. Pak se ochladí na teplotu místnosti, vlije se do směsi 100 ml 2,5% vodného roztoku kyseliny sírové a 25 g ledu a extrahuje se dvakrát dichlormethanem v celkovém množství 150 ml. Extrakt se promyje vodou,

5% vodným roztokem kyseliny sírové, opět vodou, vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje. Zbylý olej se předestiluje ve vakuu. Výtěžek: 11,6 g (42,96 procent). T. v.: 112 až 114 °C/26,7 Pa.

Pro $C_{16}H_{30}O_3$ (270,40)

vypočteno: 71,07 % C, 11,18 % H,
nalezeno: 70,86 % C, 10,80 % H.

IČ spektrum (NaCl):

1715, 1460, 1380, 1360, 1150, 1070 cm^{-1} .

1H -NMR spektrum (CCl_4):

0,9 [3H, dublet, $J = 6$ Hz, CH_3],
1,3 [15H, multiplet, 3 CH_2 a 2 CH_3],
2,1 [3H, singlet, CH_3],
2,55 [4H, s, 2 CH_2],
3,6 [2H, kvartet, $J = 6$ Hz, OCH_2].

Příklad 12

Výroba 3-(2,6-dimethyl-6-ethoxyheptyl)-2-cyklopentenonu (sloučenina obecného vzorce I, v němž R^1 , R^2 a Y znamenají atomy vodíku a R^3 znamená ethoxyskupinu)

Ke směsi 2,6 g (0,026 molu) bezvodého diisopropylaminu a 10 ml hexamethylfosfortriamidu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu, která se ochladí na $-65^\circ C$, se pod dusíkem přidá roztok, který obsahuje butyllithium (v hmotnostní koncentraci 15 %) v hexanu (1,8 g, tj. 0,028 molu butyllithia). Reakční směs se míchá za teploty nižší než $-30^\circ C$ půl hodiny. Pak se ochladí na $-65^\circ C$

stupňů Celsia. Během dvou hodin se přikápe roztok 5,4 g (0,02 molu) 7,11-dimethyl-11-ethoxy-2,5-dodekandionu (sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 , R^2 a Y znamenají atomy vodíku a R^3 znamená ethoxyskupinu) ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se míchá dalších 8 hodin při teplotě místnosti, když se před tím míchala jednu hodinu při teplotě $-65^\circ C$. Pak se reakční směs vlije do vody a extrahuje se dvakrát celkově 100 ml etheru. Extrakty se spojí, promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení nad síranem hořečnatým se rozpouštědlo oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně Kieselgelu 60, eluce směsí benzenu s methanolem v poměru 10 : 0,1. Výtěžek: 1,9 g (37,7 procent). $R_f = 0,53$ (ve směsi benzenu s methanolem 10 : 1).

Pro $C_{16}H_{28}O_2$ (252,38)

vypočteno: 76,14 % C, 11,18 % H,
nalezeno: 75,91 % C, 10,89 % H.

IČ spektrum (NaCl):

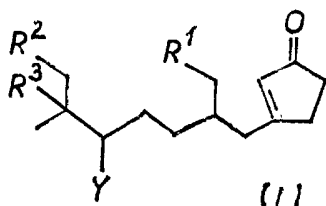
1705, 1615, 1460, 1380, 1270, 1240, 1155 a 1065 cm^{-1} .

1H -NMR spektrum ($CDCl_3$):

0,9 [3H, dublet, $J = 6$ Hz, CH_3],
1,05 [6H, singlet, 2 CH_3],
1,3 [9H, multiplet, 3 CH_2 , CH_3],
2,3 [6H, multiplet, 3 CH_2],
3,6 [2H, kvartet, $J = 6$ Hz, OCH_2],
5,78 [1H, multiplet, $=CH$].

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2-cyklopentenových derivátů substituovaných v poloze 3 obecného vzorce I



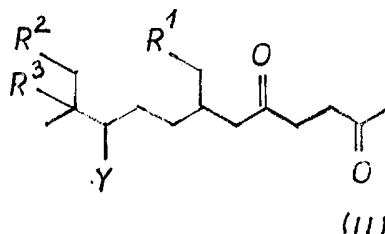
v němž

R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku s přímým nebo větveným řetězcem,

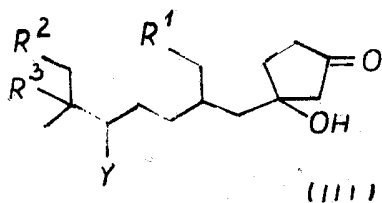
R^3 znamená atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

Y znamená atom vodíku nebo

R^3 a Y spolu dohromady znamenají atom kyslíku nebo dvojnou vazbu, vyznačující se tím, že na 2,5-dodekandionový derivát obecného vzorce II



v němž R^1 , R^2 , R^3 a Y znamenají jak shora uvedeno, se působí hydridem alkalického kovu, kovu žíravé zeminy nebo lithium[di-alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)amidem] v aprotickém rozpouštědle, s výhodou v rozpouštědle etherového typu a na takto vyrobenou sloučeninu obecného vzorce III



v němž R^1 , R^2 , R^3 a Y znamenají jak shora uvedeno, se bez izolace dále působí kyselinou, nebo se na sloučeninu obecného vzorce III po izolaci působí báží a nakonec se popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce I oddělí z reakční směsi.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat s hydridem alkalického kovu, s výhodou s hydridem sodným.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako lithium[dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-amid] používá lithium-diethylamid nebo lithium-diisopropylamid.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako báze používá hydroxid alkalického kovu nebo kovu žíravé zeminy, s výhodou hydroxid sodný.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce s hydridem kovu provádí v aprotickém rozpouštědle, s výhodou v etheru.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce s lithium[dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)amidem] provádí ve směsi tetrahydrofuranu s hexamethylfosfortriamidem.