

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. August 2006 (03.08.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/079608 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

Nicht klassifiziert

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/050343

(22) Internationales Anmeldedatum:

20. Januar 2006 (20.01.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 003 338.5 25. Januar 2005 (25.01.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **SYMRISE GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Mühlen-
feldstrasse 1, 37603 Holzminden (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **RECKZIEGEL, Au-
relia** [DE/DE]; Wiedstrasse 4, 41540 Dormagen (DE).

(74) Anwälte: **STILKENBÖHMER, Uwe** usw.; Eisenführ,
Speiser & Partner, Postfach 10 60 78, 28060 Bremen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

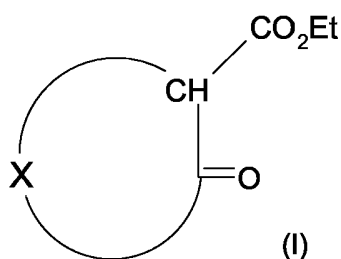
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

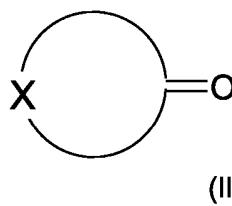
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 2-OXO-CYCLOALKANE CARBOXYLIC ACID ETHYL ESTERS AND 2-OXO-CY-
CLOALKENE CARBOXYLIC ACID ETHYL ESTERS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-OXO-CYCLOALKANCARBONSÄUREETHYLESTERN
UND 2-OXO-CYCLOALKENCARBONSÄUREETHYLESTERN



(I)



(II)

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing a 2-oxo-cycloalkane- or 2-oxo-cycloalkene carboxylic acid ethyl ester of formula (I). According to said method, a diazo ethyl acetate is reacted with a cycloalkanone or cycloalkenone of formula (II), in which X represents a saturated or mono or polyunsaturated C₉-C₁₉ chain that is optionally substituted by a C₁-C₄ alkyl group, in the presence of a Lewis acid to form the 2-oxo-cycloalkane- or 2-oxo-cycloalkene carboxylic acid ethyl ester formula (I). The molar quantity of Lewis acid that is introduced ranges between 0.01 and 0.5 equivalents, in relation to the quantity of cycloalkanone or cycloalkenone of formula (II).

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung eines 2-Oxo-cycloalkan- bzw. 2-Oxo-cycloalkencarbonsäureethylesters der Formel (I) mit folgendem Schritt: Umsetzen von Diazoessigsäureethylester mit einem Cycloalkanon oder Cycloalkenon der Formel (II), wobei X eine gesättigte oder eine ein- oder mehrfach ungesättigte C₉-C₁₉-Kette darstellt, die gegebenenfalls durch einen C₁-C₄-Alkylrest substituiert ist, in Gegenwart einer Lewis-Säure zu dem 2-Oxo-cycloalkan- bzw. 2-Oxo-cycloalkencarbonsäureethylester der Formel (I), wobei die molare Menge an eingesetzter Lewis-Säure im Bereich von 0,01 bis 0,5 Äquivalenten liegt, bezogen auf die Menge an Cycloalkanon oder Cycloalkenon der Formel (II).



WO 2006/079608 A2

Verfahren zur Herstellung von 2-Oxo-cycloalkancarbonsäureethylestern und 2-Oxo-cycloalkencarbonsäureethylestern

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung gesättigter 2-Oxo-cycloalkancarbonsäureethylester bzw. ungesättigter 2-Oxo-cycloalkencarbonsäureethylester der Formel (I) durch Ringerweiterung der entsprechenden Cycloalkanone bzw. Cycloalkenone der Formel (II) mit

5 Diazoessigsäureethylester (Ethyl-diazoacetat, CAS-Nr. 623-73-4) in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Lewis-Säure. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von ringerweiterten Cycloalkanonen bzw. Cycloalkenonen der Formel (III) durch Fragmentierung der erfindungsgemäß

10 hergestellten 2-Oxo-cycloalkan- bzw. 2-Oxo-cycloalkencarbonsäureethylester der Formel (I). Zu den Formeln (I), (II) und (III) siehe unten.

2-Oxo-cycloalkan- bzw. 2-Oxo-cycloalkencarbonsäureethylester der Formel (I) sind wertvolle Zwischenprodukte bei der Herstellung makocyclischer Ketone, welche unter anderem als Moschusriechstoffe begehrt sind.

15 Sofern nicht anders angegeben sind im folgenden unter Äquivalenten jeweils molare Äquivalente zu verstehen.

In Helv. Chim. Acta, Vol. 58, Fasc. 8, 2409 (1975) und Helv. Chim. Acta, Vol. 62, Fasc. 8, 2630 (1979) ist die Ringerweiterung von Cycloalkanonen mit 12-15 C-Ringatomen (Cyclododecanon bis Cyclopentadecanon) mit 1,5 Äquivalenten Diazoessigsäureethylester in Gegenwart von 1,5 Äquivalenten Triethyloxonium-tetrafluoroborat ("Meerweinsalz") in Dichloromethan zu den entsprechenden 2-Oxo-cycloalkanonecarbonsäureethylestern mit 13-16 C-Ringatomen (Ausbeute C₁₃-Ring: 79%; C₁₄-Ring: 64%; C₁₅-Ring: 65%; C₁₆-Ring: 51%) beschrieben. Die Reaktionszeit betrug 2 - 3 h.

Z. Chem. 28, Heft 10, 365 beschreibt die Ringerweiterung von (E,Z)-Cyclododeca-4,8-dien-1-on zu (E,Z)-13-Carbethoxycyclocyclotrideca-5,9-dien-1-on und dessen Regioisomer (E,Z)-13-Carbethoxycyclocyclotrideca-4,8-dien-1-on mit 1,5 Äquivalenten Diazoessigsäureethylester in Gegenwart von 1,5 Äquivalenten Triethyloxonium-tetrafluoroborat in Dichloromethan mit einer Ausbeute von 55%. Die Reaktionszeit betrug 3 h.

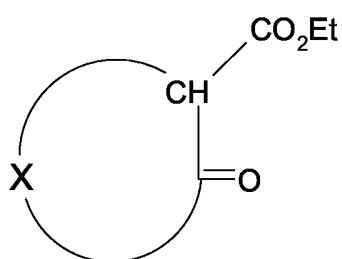
J. Org. Chem. 1987, 52, 1106 offenbart die Ringerweiterung von Cyclotridecanon bzw. Cyclopentadecanon zu 2-Oxo-cyclotetradecanonecarbonsäureethylester bzw. 2-Oxo-cyclohexadecanonecarbonsäureethylester mit 1,1 Äquivalenten Diazoessigsäureethylester in Gegenwart von 1,1 Äquivalenten Bortrifluorid-Diethylether-Komplex in Diethylether mit einer Ausbeute von 57% bzw. 90%. Die Reaktionszeit betrug 75 h bzw. 94 h.

In Tetrahedron Letters 1995, 36(32), 5737 wird die Ringerweiterung von Cyclododecanon und 8-Cyclohexadecenon mit Diazoessigsäureethylester in Gegenwart von Bortrifluorid-Diethylether-Komplex in Dichlormethan zu den entsprechenden beta-Ketoestern beschrieben. Eine genaue Vorschrift fehlt. Die oben genannte Literatur verweist auf J. Org. Chem. 1983, 48, 2590, in der 4 Äquivalente Diazoessigsäureethylester in Gegenwart von 4 Äquivalenten Bortrifluorid-Diethylether-Komplex in Dichlormethan verwendet werden.

Die im Stand der Technik beschriebenen Verfahren zeigen mehrere der folgenden Nachteile: die Reaktionszeiten sind zu lange; die Ausbeuten sind zu

niedrig; es werden mindestens äquimolare Mengen an Lewis-Säure eingesetzt; die typischen Lösungsmittel Diethylether oder Dichlormethan sind für ein technisches Verfahren ungeeignet; es werden schwer abtrennbare Produkte erhalten, die auf mehrfache Ringerweiterungsreaktion zurückzuführen sind.

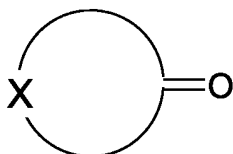
- 5 Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Ringerweiterung von Cycloalkanonen bzw. Cycloalkenonen der Formel (II) (siehe unten) anzugeben, welches preiswert und mit hohen Ausbeuten in technischem Maßstab durchgeführt werden kann. Vorzugsweise sollte die erreichbare Produktreinheit dabei hoch und die Reaktionszeit möglichst kurz sein.
- 10 Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung eines 2-Oxo-cycloalkan- bzw. 2-Oxo-cycloalkencarbonsäureethylesters der Formel (I)



(I)

- 15 mit folgendem Schritt:

Umsetzen von Diazoessigsäureethylester mit einem Cycloalkanon oder Cycloalkenon der Formel (II)



(II)

wobei

5 X eine gesättigte oder eine ein- oder mehrfach ungesättigte C₉-C₁₉-Kette darstellt, die gegebenenfalls durch einen C₁-C₄-Alkylrest substituiert ist,

in Gegenwart einer Lewis-Säure

zu dem 2-Oxo-cycloalkan- bzw. 2-Oxo-cycloalkencarbonsäureethylester der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass

10 die molare Menge an eingesetzter Lewis -Säure im Bereich von 0,01 bis 0,5 Äquivalenten liegt, bezogen auf die Menge an Cycloalkanon oder Cycloalkenon der Formel (II).

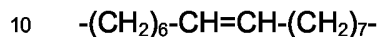
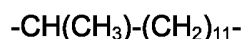
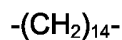
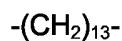
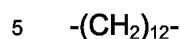
Die Kette X ist im Cycloalkanon bzw. Cycloalkenon der Formel (II) über ihre beiden endständigen Ketten-C-Atome mit dem Carboxyl-C-Atom verbunden. Die Verbindungen der Formel (III) enthalten ein zusätzliches C-Atom im Ring.

15 Bevorzugt bedeutet X eine gesättigte oder eine ein- oder mehrfach ungesättigte C₁₁-C₁₇-Kette, die gegebenenfalls durch einen C₁-C₄-Alkylrest substituiert ist.

Unter einem C₁-C₄-Alkylrest wird ein geradekettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden. Bevorzugte C₁-C₄-Alkylreste sind Methyl und Ethyl.

Besonders bevorzugt bedeutet X einen gesättigten oder einen ein- oder mehrfach ungesättigten C₁₂-C₁₅-Alkylrest, der gegebenenfalls durch einen Methyl- oder Ethylrest substituiert ist.

Ganz besonders bevorzugt bedeutet X einen der folgenden Reste:



In Zhurnal Obshchei Khimii (1990), 60(5), 1073-77 ist zwar die Ringerweiterung von 2-Oxo-4-trimethylsilanyl-cyclobutancarbonsäuremethylester bzw. 3-Trimethylsilanylcyclobutanon zu 2-Oxo-4-trimethylsilanylcyclopentan-1,3-dicarbonsäure-1-ethyl-3-methylester bzw. 2-Oxo-trimethylsilanyl-cyclopentancarbonsäureethylester mit 1,1 Äquivalenten Diazoessigsäureethylester in Gegenwart von 0,02 molaren Äquivalenten Bortrifluorid-Diethylether-Komplex in Diethylether beschrieben; die erreichten Ausbeuten lagen aber nur bei 61% bzw. 58% nach einer Reaktionszeit von 20 h. Dem Fachmann ist zudem bekannt, dass Ringerweiterungen von Cyclobutanringen zu Cyclopentanringen aufgrund der hohen Ringspannung in Cyclobutanringen leicht vonstatten gehen.

Aus dem Stand der Technik ließ sich somit nicht ableiten, dass Ringerweiterungen bei größeren, vergleichsweise schwer erweiterbaren Ringen, mit katalytischen Mengen an Lewis-Säure erreichbar sind und dann noch

schneller und effizienter verlaufen als bei der Ringerweiterung gemäß Zhurnal Obshchei Khimii. Die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erzielten Ausbeuten an Verbindungen der Formel (I) liegen überraschenderweise meist über 90%, regelmäßig sogar über 95% der Theorie.

- 5 Vorteilhafte Lewis-Säure-Katalysatoren für das erfindungsgemäße Verfahren sind solche auf Basis von Bor, Titan, Eisen, Zink oder Aluminium.

Bevorzugte Lewis-Säuren sind Bortribromid, Bortrichlorid, Bortrifluorid-Dibutylether-Komplex, Bortrifluorid-Diethylether-Komplex (BF₃-Etherat), Bortrifluorid-Essigsäure-Komplex, Bortrifluorid-Dimethylether-Komplex,
10 Triethyloxonium-tetrafluoroborat, Titanchlorid, Titanchlorid-triisopropylat, Titan-tetraisopropylat, Eisentrichlorid, Zinkchlorid, Zinkfluorid, Zinkiodid und Aluminiumchlorid.

Besonders bevorzugte Lewis-Säuren sind Bortrifluorid-Diethylether-Komplex, Bortrifluorid-Essigsäure-Komplex, Bortrifluorid-Dimethylether-Komplex,
15 Triethyloxonium-tetrafluoroborat und Titanchlorid.

Eine ganz besonders bevorzugte Lewis-Säure ist der Bortrifluorid-Diethylether-Komplex.

Erfindungsgemäß werden 0,01 bis 0,5 molare Äquivalente der Lewis-Säure eingesetzt, bevorzugt 0,01 bis 0,25 Äquivalente und insbesondere bevorzugt
20 0,02 bis 0,1 Äquivalente. Die Äquivalente beziehen sich hierbei – wie bereits ausgeführt – auf die Menge an Cycloalkanon oder Cycloalkenon der Formel (II).

Vorzugsweise werden 1 bis 2 molare Äquivalente Diazoessigsäureethylester eingesetzt, bevorzugt 1,1 bis 1,5 molare Äquivalente Diazoessigsäureethylester, bezogen auf die Menge an Cycloalkanon oder Cycloalkenon der Formel (II).

25 Die Reaktion wird vorzugsweise in einem organischen Verdünnungsmittel durchgeführt.

Als geeignete Verdünnungsmittel, welche einzeln oder als Gemisch eingesetzt werden können, seien beispielhaft genannt:

offenkettige oder cyclische Dialkyl- bzw. Alkylarylether wie Diethylether, Dibutylether, Diethoxyethan, Diethylenglykol-dimethylether (Diglyme),
5 Diethylenglykol-diethylether, Tetrahydrofuran, Anisol, Dioxan;

aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe mit 6 bis 15 Kohlenstoffatomen wie Cyclohexan, n-Heptan, Isooctan, Toluol, Ethylbenzol, Xylole, Petrolether, Benzol;

chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chloroform und Dichlorbenzol.

10 Bevorzugt sind aromatische Kohlenwasserstoffe und deren Gemische mit Ethern.

Besonders bevorzugte Verdünnungsmittel sind (i) aromatische Kohlenwasserstoffe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen wie Toluol und Xylol oder (ii) cyclische Dialkyl- bzw. Alkylarylether wie Anisol, Diethylenglykol-dimethylether oder Dioxan, wobei die Verdünnungsmittel der Gruppen (i) und (ii) auch im
15 Gemisch eingesetzt werden können.

Ganz besonders bevorzugte Verdünnungsmittel sind Toluol und Diethylenglykol-dimethylether. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden Toluol und/oder Diethylenglykol-dimethylether, entweder als Lösungsmittelgemisch oder als separate Lösungsmittel, zur Verdünnung der unterschiedlichen
20 Reaktionspartner eingesetzt.

Die Zugabe der Lewis-Säure erfolgt vorzugsweise zu dem Cycloalkanon bzw. Cycloalkenon der Formel (II), welches üblicherweise im Gemisch mit Verdünnungsmittel vorgelegt wird, bevorzugt bei Temperaturen im Bereich von -10 bis 80°C, bevorzugt im Bereich von 0 bis 30°C, siehe die Beispiele 1a und 2,
25 unten.

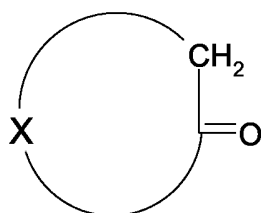
Die Zugabe des Diazoessigsäureethylesters erfolgt vorteilhafterweise zu dem Gemisch umfassend Lewis-Säure, Cycloalkanon bzw. Cycloalkenon sowie üblicherweise Verdünnungsmittel, bevorzugt bei einer Temperatur im Bereich von -10 bis 80°C, bevorzugt im Bereich von -5°C bis 50°C, besonders bevorzugt
5 im Bereich von 0°C bis 30°C; vergleiche die Beispiele 1a und 2, unten.

Die Zugabe des Diazoessigsäureethylesters erfolgt vorzugsweise langsam. Nach beendeter Zugabe des Diazoessigsäureethylesters schließt sich üblicherweise eine Nachreaktionszeit von 1 bis 10 Stunden, bevorzugt von 2 bis 6 Stunden, besonders bevorzugt von 2 bis 4 Stunden, bei Temperaturen im Bereich von 20
10 bis 60°C, bevorzugt im Bereich von 30 bis 50°C, an.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) wird vorteilhafterweise in einer Schutzgasatmosphäre, wie beispielsweise Stickstoff oder Argon, durchgeführt.

Aus den erfindungsgemäß herstellbaren 2-Oxo-cycloalkan- bzw. 2-Oxo-cycloalkencarbonsäureethylesters der Formel (I) lassen sich mittels
15 Fragmentierung (Verseifung und Decarboxylierung) Cycloalkanone oder Cycloalkenone der Formel (III) (siehe unten) herstellen. Die Cycloalkanone oder Cycloalkenone der Formel (III) sind "ringerweitert" im Vergleich zu den Edukt-Ketonen der Formel (II); sie umfassen im Ring ein zusätzliches Element -CH₂-,
20 zusätzlich zu den Gliedern der Kette X.

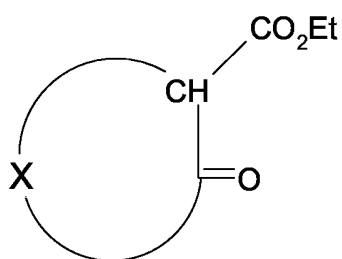
Die Erfindung betrifft somit auch ein Verfahren zur Herstellung eines „ringerweiterten“ Cycloalkanons oder Cycloalkenons der Formel (III)



(III)

mit folgenden Schritten:

- (a) Herstellen eines 2-Oxo-cycloalkan- bzw. 2-Oxo-
 5 cycloalkencarbonsäureethylesters der Formel (I)



(I)

- gemäß einem entsprechenden erfindungsmäßigen Verfahren (siehe oben sowie
 10 den beigefügten Anspruch 1), vorzugsweise in einer bevorzugten Ausgestaltung
 (siehe oben sowie die abhängigen Patentansprüche),

- (b) Fragmentieren des in Schritt (a) gebildeten 2-Oxo-cycloalkan- bzw. 2-Oxo-
 cycloalkencarbonsäureethylesters der Formel (I) unter Bildung des
 Cycloalkanons oder Cycloalkenons der Formel (III),

- 15 wobei

X eine gesättigte oder eine ein- oder mehrfach ungesättigte C₉-C₁₉-Kette darstellt, die gegebenenfalls durch einen C₁-C₄-Alkylrest substituiert ist.

Viele Cycloalkanone oder Cycloalkenone der Formel (III) sind begehrte Moschusriechstoffe. Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der ringerweiterten Cycloalkanone oder Cycloalkenone der Formel (III) sind
5 beispielsweise wertvolle Moschusriechstoffe wie Muscon, Zibeton, Cyclopentadecanon oder Cyclohexadecanon herstellbar.

Bevorzugt ist in Schritt (b) eine Fragmentierung, die im Wege einer Verseifung plus Decarboxylierung abläuft, bevorzugt in Gegenwart einer starken Base wie
10 Natronlauge oder Kalilauge. Die Fragmentierung wird vorzugsweise als Eintopfreaktion durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (III) kann z. B. einstufig, d.h. als Eintopfreaktion, oder zwei- bzw. dreistufig, d. h. in zwei oder drei separat erfolgenden Reaktionen, geführt werden. Die einstufige
15 Reaktionsführung ermöglicht auf einfache, verfahrensökonomische Weise die Herstellung von Verbindungen der Formel (III) in insgesamt guten Ausbeuten.

Das bevorzugte einstufige Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (III) kann beispielsweise folgendermaßen durchgeführt werden:

Verbindung (II) wird in einem Verdünnungsmittel, bevorzugt unter
20 Schutzgasatmosphäre, vorgelegt und gegebenenfalls abgekühlt und eine katalytische Menge Lewis-Säure zugegeben. Nach Zugabe von Diazoessigsäureethylester schließt sich eine Nachreaktionszeit der Reaktionsmischung an, gegebenenfalls unter Erwärmung der Reaktionsmischung. Anschließend wird dieser Reaktionsmischung, die als
25 Zwischenprodukt die Verbindung der Formel (I) enthält, eine starke Base, vorzugsweise eine wässrige Lösung von NaOH oder KOH, zugegeben. Zur Beschleunigung der Reaktion ist es vorteilhaft, die Reaktionsmischung zu erwärmen. Nach Erreichen des gewünschten Umsatzes bzw. der gewünschten

Reaktionszeit wird die Reaktion, üblicherweise durch Zugabe von Wasser oder einer wässrigen Salzlösung, abgebrochen. Nach Extraktion der wässrigen Phase werden die vereinigten organischen Phasen vom Verdünnungsmittel befreit und die Produkte (III) auf übliche Art isoliert, beispielsweise durch Destillation, Chromatographie oder gegebenenfalls Kristallisation. Vergleiche hierzu auch
5 Beispiel 2.

Ein zweistufiges Verfahren kann beispielsweise folgendermaßen durchgeführt werden:

In einer ersten Stufe wird Verbindung (II) in einem Verdünnungsmittel, bevorzugt unter Schutzgasatmosphäre, vorgelegt, gegebenenfalls abgekühlt und eine
10 katalytische Menge an Lewis-Säure sowie anschließend Diazoessigsäureethylester zugegeben. Nach Erreichen des gewünschten Umsatzes bzw. nach der gewünschten Reaktionszeit wird die Reaktion, meist durch Zugabe von Wasser oder einer wässrigen Salzlösung abgebrochen. Nach
15 Extraktion der wässrigen Phase werden die vereinigten organischen Phasen vom Verdünnungsmittel befreit und die Produkte der Formel (I) auf übliche Art isoliert, beispielsweise durch Destillation, Chromatographie oder gegebenenfalls Kristallisation.

In der zweiten Stufe wird (I), als Rohprodukt oder in gereinigter Form, in
20 Gegenwart einer starken Base fragmentiert, vorzugsweise mit Natriumlauge oder Kaliumlauge in Ethanol. Zur Beschleunigung der Reaktion ist es vorteilhaft, die Reaktionsmischung zu erwärmen. Nach Erreichen des gewünschten Umsatzes bzw. nach der gewünschten Reaktionszeit wird die Reaktion, meist durch Zugabe von Wasser, einer wässrigen Salzlösung oder einer wässrigen Säure
25 abgebrochen. Nach Extraktion der wässrigen Phase werden die vereinigten organischen Phasen vom Verdünnungsmittel befreit und die Produkte der Formel (III) auf übliche Art isoliert, beispielsweise durch Destillation, Chromatographie oder gegebenenfalls Kristallisation. Vergleiche hierzu auch die Beispiele 1a, b, unten.

Die beschriebene zweite Stufe der Reaktion kann auch selbst als für sich zweistufiges Verfahren durchgeführt werden; es ergibt sich dann ein insgesamt dreistufiges Verfahren.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Sofern nicht anders angegeben,
5 beziehen sich die Angaben auf das Gewicht.

Beispiele 1a, b (zweistufige Reaktionsführung):

Die Beispiele 1a und 1b verdeutlichen die zweistufige Reaktionsführung zur Herstellung von Verbindungen der Formel (III) am Beispiel der Herstellung von (E, Z)-8,9-Cycloheptadecen-1-on.

10 **Beispiel 1a (Herstellung von 2-Oxo-cycloheptencarbonsäureethylester):**

Unter Stickstoff-Schutzgasatmosphäre wurden 200 g (0,85 mol) (E/Z)-8-Cyclohexadecenon (Reinheit >98,5%, Gewichtsverhältnis (E) : (Z) -Isomer: 2 : 1) in 200 mL eines geeigneten Verdünnungsmittels (Mischung aus Diglyme und Toluol) vorgelegt und bei Raumtemperatur 6 g BF₃-Etherat (42,3 mmol)
15 zugegeben. Anschließend wurde auf 0°C abgekühlt und es wurden langsam 125,5 g (1,10 mol) Diazoessigsäureethylester in 200 mL des geeigneten Verdünnungsmittels (Mischung aus Diglyme und Toluol) innerhalb von ca. 30 min zugetropft. Danach wurde 3 Stunden bei 50°C nachgerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit 250 mL NaHCO₃ - Lösung
20 versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 200 mL Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (270 g) wurde ohne weitere Reinigung in die folgende Stufe eingesetzt (der GC-Gehalt an gewünschtem 2-Oxo-cycloheptencarbonsäureethylester lag bei 95%, was
25 einer Ausbeute von etwa 98% entspricht).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1-20-1.40 (m, 19H), 1.50-1.85 (m, 4H), 1.90-2.10 (m, 4H), 2.42-2.64 (m, 2H), 3.43-3.53 (, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 5.26-5.38 (m, 2H).

MS (m/z) % : 322 (29; M^+), 304 (19), 278 (3), 277 (19), 276 (31), 248 (11), 231 (21), 230 (21), 216 (7), 191 (7), 187 (8), 179 (7), 177 (9), 175 (8), 166 (9), 163 (14), 161 (10), 152 (16), 149 (23), 147 (14), 135 (30), 121 (27), 97 (17), 95 (38), 81 (48), 69 (27), 55 (100), 41 (52).

IR (cm^{-1}): 2928, 2855, 2118, 1791, 1732, 1703, 1426, 1371, 1244, 1196, 1097, 1025, 717.

10 IR (cm^{-1}): 2926, 2854, 2116, 1732, 1705, 1562, 1443, 1370, 1277, 1025, 968.

Beispiel 1b (Fragmentierung):

Das Rohprodukt aus Beispiel 1a (270 g) wurde in 550 ml Ethanol vorgelegt, mit 113,3 g (1,96 mol) Kaliumhydroxid in 673 g Wasser versetzt und zwei Stunden refluxiert. Anschließend wurde das Ethanol über einen Kolonnenkopf abdestilliert.

15 Das Reaktionsgemisch wurde mit 300 mL gesättigter NaCl-Lsg. und 200 mL Toluol gequenchet, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 200 mL Toluol extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 200 mL dest. H_2O gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Toluols wurden 207 g Rohprodukt erhalten mit einem GC-Gehalt an einer

20 Mischung aus (E,Z)-8- und (E,Z)-9-Cycloheptadecen-1-on (= (E,Z)-8,9-Cycloheptadecen-1-on) von 94%. Nach fraktionierter Destillation wurden 178 g (E,Z)-8,9-Cycloheptadecen-1-on erhalten (Sdp.: 109°C , 0,16 mbar), welches folgende Zusammensetzung aufwies (GC): 33,5% (E)-8-Cycloheptadecen-1-on, 17,3% (Z)-8-Cycloheptadecen-1-on, 30,9% (E)-9-Cycloheptadecen-1-on und 17,3% (Z)-

25 9-Cycloheptadecen-1-on (entsprechend einem Gesamtgehalt an (E,Z)-8,9-Cycloheptadecen-1-on von 99%). Das so erhaltene (E,Z)-8,9-Cycloheptadecen-1-on hatte sehr gute parfümistische Qualität.

Beispiel 2 (einstufige Reaktionsführung):

Unter Stickstoff-Schutzgasatmosphäre wurden 200 g (0,85 mol) (E/Z)-8-Cyclohexadecenon (31,8% (Z)-Isomer und 67,5% (E)-Isomer) in 200 mL Toluol vorgelegt und bei Raumtemperatur wurde erst 5,68 g (42,4 mmol) Diglyme
5 (Diethylenglykol-dimethylether) und dann 6g BF₃-Etherat (42,3 mmol) zugegeben. Bei Zutropfen von 125,5 g (1,10 mol) Diazoessigsäureethylester in 242 g Toluol wurde die Temperatur durch Wasserbadkühlung kontrolliert, so dass die Temperatur zwischen 30 und 40°C gehalten wurde. Danach wurde noch 3 Stunden bei 50°C gerührt, die GC-Kontrolle ergab zu diesem Zeitpunkt einen
10 Gehalt von 92% 2-Oxo-cycloheptadec-8,9-encarbonsäureethylester. Der Ansatz wurde anschließend mit 50%iger NaOH (1,7 mol) versetzt und 1 Stunde refluxiert. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde der Ansatz mit 2M HCl neutralisiert. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und diese zweimal mit je 100 g Toluol extrahiert. Nach Entfernen des Toluols wurde 205 g Rohprodukt erhalten
15 mit einem GC-Gehalt an einer Mischung aus (E,Z)-8- und (E,Z)-9-Cycloheptadecen-1-on von 92%. Nach fraktionierter Destillation wurden 175 g (E,Z)-8,9-Cycloheptadecen-1-on erhalten (Sdp.: 109°C bei 0,16 mbar), welche folgende Zusammensetzung aufwies (GC-Anteile): 35,5% (E)-8-Cycloheptadecen-1-on, 15,7% (Z)-8-Cycloheptadecen-1-on, 29,1% (E)-9-Cycloheptadecen-1-on und 15,7% (Z)-9-Cycloheptadecen-1-on (entsprechend
20 einem Gesamtgehalt an (E,Z)-8,9-Cycloheptadecen-1-on von 96%). Das so erhaltene (E,Z)-8,9-Cycloheptadecen-1-on hatte sehr gute parfümistische Qualität.

Beispiel 3:

25 Analog zu Beispiel 2 wurden 30 g (166 mmol) Cyclododecan-1-on in 40 mL Diglyme, 1,16 g BF₃-Etherat (8,22 mmol) und 24g (214 mmol) Diazoessigsäureethylester in 50 mL Diglyme umgesetzt. Nach Verseifung und Decarboxylierung in Gegenwart von 2 molaren Äquivalenten 50%iger Natronlauge wurden 32 g Rohprodukt erhalten mit einem GC-Gehalt an
30 Cyclotridecan-1-on von 84%. Nach fraktionierter Destillation wurden in einer

ersten Fraktion 2,3 g Cyclododecan-1-on zurückgewonnen und in einer zweiten Fraktion 24 g mit einem Gehalt an Cyclotridecan-1-on von 97%.

Beispiel 4:

Analog zu Beispiel 2 wurden 30 g (142 mmol) Cyclotetradecan-1-on in 40 mL Diglyme, 2,04 g BF_3 -Etherat (14 mmol) und 21 g (185 mmol) Diazoessigsäureethylester in 45 mL Diglyme umgesetzt. Nach Verseifung und Decarboxylierung in Gegenwart von 2 molaren Äquivalenten 50%iger Natronlauge wurden 33 g Rohprodukt erhalten mit einem GC-Gehalt an Cyclopentadecan-1-on von 82%. Das so erhaltene Cyclopentadecan-1-on hatte nach Aufreinigung sehr gute parfümistische Qualität.

Beispiel 5:

Analog zu Beispiel 2 wurden 30 g (127 mmol) (E,Z)-8-Cyclohexadecenon in 50 mL Diglyme, 6,36 mmol $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{OBF}_4$ (1M in CH_2Cl_2) ("Meerweinsalz"), 152 mmol Diazoessigsäureethylester in 180 mL Diglyme umgesetzt. Nach Verseifung und Decarboxylierung in Gegenwart von 2 molaren Äquivalenten 50%iger Natronlauge wurden 35 g Rohprodukt erhalten mit einem GC-Gehalt an (E,Z)-8- und (E,Z)-9-Cycloheptadecen-1-on von insgesamt 86%.

Beispiele 6-9 (einstufige Reaktionsführung; Variation der Lewis-Säure):

Die Reaktionsführung entsprach der aus Beispiel 2, jedoch wurden statt BF_3 -Etherat gleiche molare Mengen der folgenden Lewis-Säuren eingesetzt:

Bortrifluorid-Essigsäure-Komplex (Beispiel 6)

Bortrifluorid-Dimethylether-Komplex (Beispiel 7)

Triethyloxonium-tetrafluoroborat (Beispiel 8)

Titanchlorid TiCl_4 (Beispiel 9).

Die jeweiligen Ergebnisse der Reaktionsführung waren sehr ähnlich zu denen aus Beispiel 2.

**Beispiel 10 (einstufige Reaktionsführung; Variation des Verdünnungs-
mittels):**

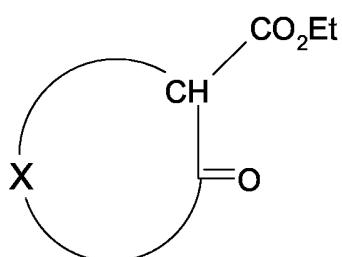
- 5 Die Reaktionsführung entsprach der aus Beispiel 2, jedoch wurde das Verdünnungsmittel variiert. Als Verdünnungsmittel wurden eingesetzt:

Gemische aus Toluol und Diglyme sowohl für das 8-Cyclohexadecenon als auch den Diazoessigsäureethylester. Das Mischungsverhältnis Toluol:Diglyme wurde dabei zwischen 3:1 und 1:3 variiert. Die Resultate der Reaktionsführung
10 entsprachen jeweils im Wesentlichen den Resultaten aus Beispiel 2.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung eines 2-Oxo-cycloalkan- bzw. 2-Oxo-cycloalkencarbonsäureethylesters der Formel (I)

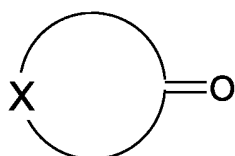
5



(I)

mit folgendem Schritt:

Umsetzen von Diazoessigsäureethylester mit einem Cycloalkanon oder
10 Cycloalkenon der Formel (II)



(II)

wobei

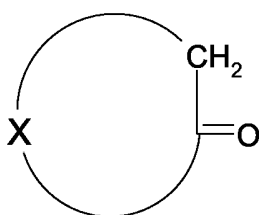
X eine gesättigte oder eine ein- oder mehrfach ungesättigte C₉-C₁₉-Kette
15 darstellt, die gegebenenfalls durch einen C₁-C₄-Alkylrest substituiert ist,

in Gegenwart einer Lewis-Säure

zu dem 2-Oxo-cycloalkan- bzw. 2-Oxo-cycloalkencarbonsäureethylester der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass

die molare Menge an eingesetzter Lewis-Säure im Bereich von 0,01 bis 0,5 Äquivalenten liegt, bezogen auf die Menge an Cycloalkanon oder Cycloalkenon der Formel (II).

2. Verfahren zur Herstellung eines Cycloalkanons oder Cycloalkenons der Formel (III)

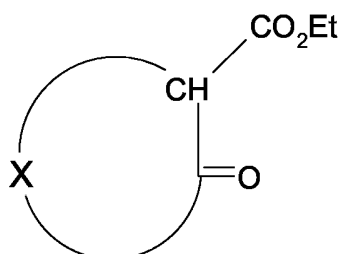


10

(III)

mit folgenden Schritten:

(a) Herstellen eines 2-Oxo-cycloalkan- bzw. 2-Oxo-cycloalkencarbonsäureethylesters der Formel (I)



15

(I)

gemäß Anspruch 1,

(b) Fragmentieren des in Schritt (a) gebildeten 2-Oxo-cycloalkan- bzw. 2-Oxo-cycloalkencarbonsäureethylesters der Formel (I) unter Bildung des Cycloalkanons oder Cycloalkenons der Formel (III),

5 wobei

X eine gesättigte oder eine ein- oder mehrfach ungesättigte C₉-C₁₉-Kette darstellt, die gegebenenfalls durch einen C₁-C₄-Alkylrest substituiert ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei X eine gesättigte oder eine ein- oder mehrfach ungesättigte C₁₁-C₁₇-Kette, vorzugsweise C₁₂-C₁₅-Kette bedeutet,
10 die gegebenenfalls durch einen C₁-C₄-Alkylrest substituiert ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei der C₁-C₄-Alkylrest ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Methyl und Ethyl.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

15 -(CH₂)₁₂-

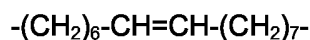
-(CH₂)₁₃-

-(CH₂)₁₄-

-CH(CH₃)-(CH₂)₁₁-

-CH₂-CH₂-CH=CH-(CH₂)₆-CH=CH-CH₂-CH₂-

20 und



6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-5, wobei die Lewis-Säure eine auf Basis von Bor, Titan, Eisen, Zink oder Aluminium ist.
7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei die Lewis-Säure ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Bortrifluorid-Diethylether-Komplex, Bortrifluorid-Essigsäure-Komplex, Bortrifluorid-Dimethylether-Komplex, Triethyloxonium-tetrafluoroborat und Titanchlorid.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei 0,01 bis 0,25 molare Äquivalente der Lewis-Säure eingesetzt werden, vorzugsweise 0,02 bis 0,1 Äquivalente, bezogen auf die Menge an Cycloalkanon oder Cycloalkenon der Formel (II).
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei 1 bis 2 molare Äquivalente Diazoessigsäureethylester eingesetzt werden, vorzugsweise 1,1 bis 1,5 molare Äquivalente Diazoessigsäureethylester, bezogen auf die Menge an Cycloalkanon oder Cycloalkenon der Formel (II).
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei das Umsetzen von Diazoessigsäureethylester mit einem Cycloalkanon oder Cycloalkenon der Formel (II) in Gegenwart eines Verdünnungsmittels erfolgt, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:
- offenkettige oder cyclische Dialkyl- bzw. Alkylarylether,
- aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe mit 6 bis 15 Kohlenstoffatomen,
- chlorierte Kohlenwasserstoffe und
- deren Gemische.

11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei das Verdünnungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

Diglyme,

Toluol und

5 deren Gemischen.

12. Verfahren nach Anspruch 2 oder einem der Ansprüche 3 bis 11, soweit auf Anspruch 2 rückbezogen, wobei die Fragmentierung des 2-Oxo-cycloalkan- bzw. 2-Oxo-cycloalkencarbonsäureethylesters gemäß Schritt (b) erfolgt, indem der Ester verseift und das resultierende Produkt decarboxyliert wird, vorzugsweise in
10 Gegenwart einer starken Base.

13. Verfahren nach Anspruch 2, nach einem der Ansprüche 3 bis 11, soweit auf Anspruch 2 rückbezogen, oder nach Anspruch 12, wobei die Reaktionsführung einstufig ist.