

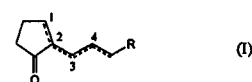


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 49/647, 45/74, 45/67, 69/738	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/41789 (43) Date de publication internationale: 27 décembre 1996 (27.12.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/IB96/00499 (22) Date de dépôt international: 28 mai 1996 (28.05.96) (30) Données relatives à la priorité: 1676/95-5 8 juin 1995 (08.06.95) CH (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): FIRMENICH S.A. [CH/CH]; Case Postale 239, 1, route des Jeunes, CH-1211 Genève 8 (CH). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): NAEF, Ferdinand [CH/CH]; 6, chemin Charles-Poluzzi, CH-1227 Carouge (CH). DECORZANT, René [CH/CH]; 3, avenue du Gros-Chêne, CH-1213 Onex (CH). (74) Mandataire: SALVATERRA-GARCIA, Maria de Lurdes; Firmenich S.A., Case postale 239, CH-1211 Genève 8 (CH).		(81) Etats désignés: CN, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>

(54) Title: PROCESS FOR OBTAINING UNSATURATED CYCLOALIPHATIC KETONES**(54) Titre:** PROCEDE POUR L'OBTENTION DE CETONES CYCLOALIPHATIQUES INSATUREES**(57) Abstract**

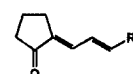
The invention concerns cycloaliphatic ketones of formula (I) which have two conjugated double bonds in positions 1 and 3, or 2 and 4, as shown by the dashed lines, and in which formula R defines a C₁-C₃ alkyl radical. The cycloaliphatic ketones are used as intermediate products in the preparation of jasmonic derivatives and are obtained by an addition reaction between cyclopentanone and an aldehyde of formula (II) of which the double bond has the configuration (E) and in which R has the meaning given above, to provide a dienic cyclopentanone of formula (Ia) E,E. The resulting cyclopentanone is optionally subjected to a heat treatment to give a cyclopentenone of formula (Ib) Z. 2-(E,2'Z)-but-2'-enylidene-cyclopentanone, 2-(1'Z)-but-1'-enyl-cyclopent-2-enone, 2-(E,2'E)-pent-2'-enylidene-cyclopentanone, 2-(Z,2'E)-pent-2'-enylidene-cyclopentanone, 2-(1'Z)-pent-1'-enyl-cyclopent-2-enone, dimethyl [2-(pent-(1'Z)-enyl)-3-oxo-1-cyclopentyl]-malonate malonic esters and dimethyl [2-(but-(1'Z)-enyl)-3-oxo-1-cyclopentyl]-malonate malonic esters are novel chemical compounds.



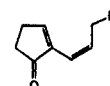
(I)



(II)



(Ia)



(Ib)

(57) Abrégé

Les cétones cycloaliphatiques de formule (I) possédant deux doubles liaisons conjuguées dans les positions 1 et 3, ou 2 et 4, telles qu'indiquées par les pointillés, et dans laquelle R sert à définir un radical alkyle de C₁ à C₃, produits intermédiaires utiles pour la préparation de dérivés jasmoniques, sont obtenues par une réaction d'addition entre la cyclopentanone et un aldéhyde de formule (II), dont la double liaison est de configuration (E) et dans laquelle R a le sens indiqué ci-dessus, pour fournir une cyclopentanone diénique de formule (Ia) E,E et l'on soumet, le cas échéant, la cyclopentanone ainsi formée à un traitement thermique pour donner une cyclopentenone de formule (Ib) Z. Les 2-(E,2'Z)-but-2'-énylidène-cyclopentanone, 2-(1'Z)-but-1'-ényl-cyclopent-2-énone, 2-(E,2'E)-pent-2'-énylidène-cyclopentanone, 2-(Z,2'E)-pent-2'-énylidène-cyclopentanone et 2-(1'Z)-pent-1'-ényl-cyclopent-2-énone, ainsi que les esters maloniques [2-(pent-(1'Z)-ényl)-3-oxo-1-cyclopentyl]-malonate de diméthyle et [2-(but-(1'Z)-ényl)-3-oxo-1-cyclopentyl]-malonate de diméthyle, sont des entités chimiques nouvelles.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

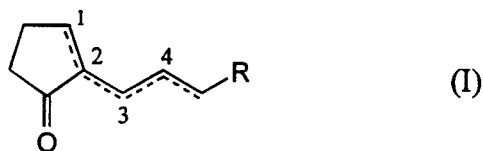
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

Procédé pour l'obtention de cétones
cycloaliphatiques insaturées

Domaine technique

La présente invention a trait au domaine de la synthèse organique. En particulier,
5 elle concerne un procédé pour la préparation de cétones cycloaliphatiques insaturées de
formule



possédant deux doubles liaisons conjuguées dans les positions 1 et 3, ou 2 et 4, telles
qu'indiquées par les pointillés, et dans laquelle R sert à définir un radical alkyle de C1 à
10 C3.

Technique antérieure

Les composés de formule (I) sont des composés utiles à titre d'intermédiaires
pour la préparation de dérivés jasmoniques dotés de propriétés odorantes fort appréciées
parmi lesquels il convient de mentionner tout particulièrement le dihydrojasmonate de
15 méthyle (Hédione[®], marque enregistrée de Firmenich SA). Depuis sa découverte, ce
dernier composé a fait l'objet de nombreuses synthèses [voir Edouard P. Demole, dans
Fragrance Chemistry, Ed. E. Theimer, Academic Press, 1982] et l'intérêt que lui portent les
parfumeurs s'est accru ces dernières années suite à la mise au point de méthodes de
préparation permettant l'obtention de l'isomère cis préférentiel.

20 La méthode employée pour la préparation industrielle du dihydrojasmonate de
méthyle est caractérisée par une première étape qui consiste en l'addition aldolique entre le
pentanal et la cyclopentanone [voir brevet US 3,158,644 et Helv. Chim. Acta 20, 1474
(1937)], une réaction qui conduit à la formation de 2-pentylidényl-cyclopentanone, lequel
composé est ensuite isomérisé en 2-pentyl-cyclopent-2-énone. Ce dernier composé, une

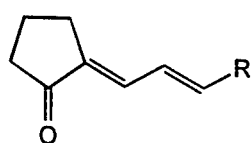
fois additionné de malonate diméthylique et décarboxylé, conduit à un mélange de dihydrojasmonate de méthyle essentiellement constitué par l'isomère cyclanique trans.

Le cis-dihydrojasmonate de méthyle a été par contre préparé suivant la littérature par hydrogénation du 3-oxo-2-pentyl-cyclopent-2-ène-acétate de méthyle en présence de méthylate d'aluminium [DE-OS 2 162 820]. D'autres méthodes font état de distillation isomérisante du composé trans en présence d'un carbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux. L'inconvénient majeur de tels procédés réside dans le fait qu'ils ne permettent d'obtenir le composé désiré que sous forme de mélange dont le contenu en l'isomère cis ne dépasse généralement pas 30%.

10 Exposé de l'invention

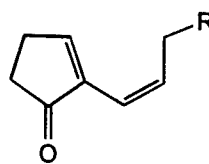
La présente invention apporte une solution nouvelle au problème posé par une préparation industrielle tout à la fois simple et économique tant du dihydrojasmonate de méthyle, sous forme d'isomère cis ou trans, que de son homologue inférieur ou nor-méthyl dihydrojasmonate.

15 Le procédé de l'invention est dirigé vers la préparation d'une cyclopentanone diénique de formule (I), plus particulièrement sous leur forme isomérique de formule



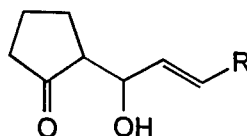
(Ia) E,E

et

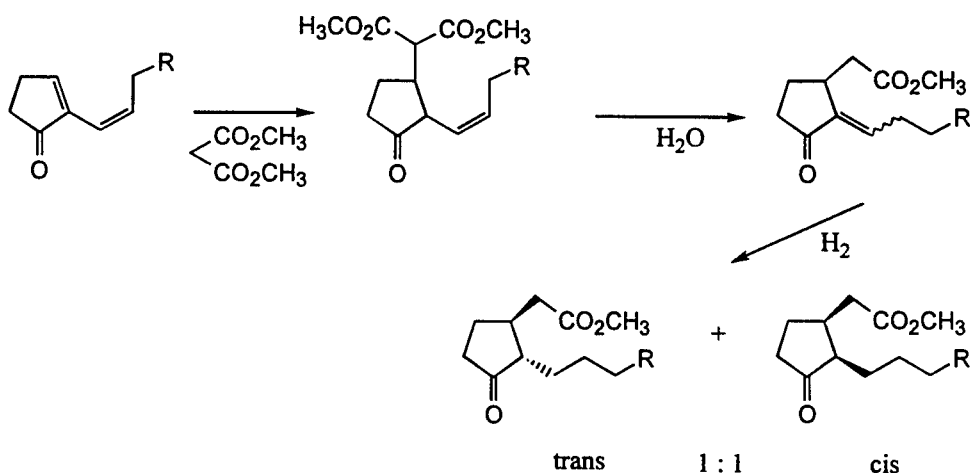


(Ib) Z

Nous avons constaté que l'addition aldolique en milieu basique d'un aldéhyde de formule $R-CH=CH-CHO$, dont la double liaison est de configuration (E), sur la cyclopentanone donnait lieu à la formation des diénones (Ia) et non pas, comme on aurait pu s'y attendre, aux carbinols allyliques de formule



Lorsque les cétones diéniques (Ia), dont la configuration est de type (E,E), sont soumises à traitement thermique à une température comprise entre environ 200° et 450°C, elles se transforment en leurs isomères (Ib) possédant une double liaison endocyclique et une liaison double en position 1 de la chaîne latérale de configuration (Z). Or, c'est précisément dans cette configuration particulière que les composés obtenus par le procédé de l'invention réagissent de préférence avec le malonate de diméthyle pour l'étape suivante du procédé pour l'obtention du dihydrojasmonate de méthyle, ou de son homologue inférieur, suivant le schéma réactionnel que voici :

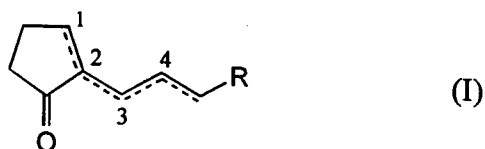


10 Tant l'addition du malonate de diméthyle que sa décarboxylation ont lieu selon des méthodes analogues à celles décrites dans la littérature [voir brevet US 3,158,644 et DE-OS 2 162 820].

Quant à l'hydrogénation, elle peut être conduite en présence de palladium sur charbon actif pour fournir un mélange équimoléculaire de dihydrojasmonate ou de 15 nor-dihydrojasmonate de méthyle, sous leurs formes isomériques trans et cis.

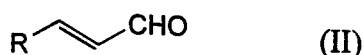
Un des intérêts majeurs de l'approche synthétique suggérée par la présente invention réside dans le fait que, grâce aux cétones cycloaliphatiques préparées par le procédé décrit, l'on peut préparer, par le choix judicieux de la méthode d'hydrogénation, aussi bien des mélanges riches en l'isomère cis que ceux contenant essentiellement 20 l'isomère trans.

La présente invention a donc pour objet un procédé pour l'obtention de cétones cycloaliphatiques de formule

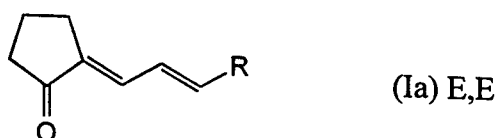


possédant deux doubles liaisons conjuguées dans les positions 1 et 3 ou 2 et 4 telles qu'indiquées par les pointillés, et dans laquelle R sert à définir un radical méthyle ou éthyle, le procédé étant caractérisé en ce qu'on additionne à la cyclopentanone, en présence

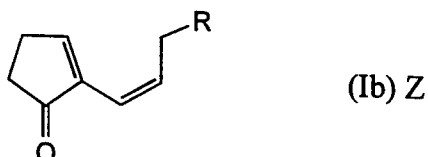
5 d'un agent basique, un aldéhyde de formule



dont la double liaison est de configuration (E) et dans laquelle R a le sens indiqué ci-dessus, pour fournir une cyclopentanone diénique de formule



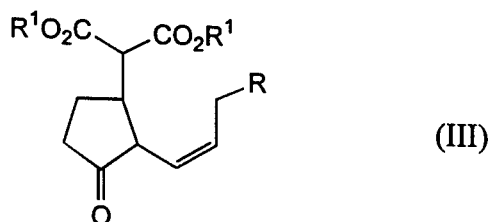
10 et l'on soumet, le cas échéant, la cyclopentanone ainsi formée à un traitement thermique pour donner une cyclopenténone de formule



Parmi les composés (Ia) et (Ib) ainsi obtenus, certains constituent des entités chimiques nouvelles. Tel est le cas de la 2-(E,2'Z)-but-2'-énylidène-cyclopentanone, de la

15 2-(1'Z)-but-1'-ényl-cyclopent-2-énone, de la 2-(E,2'E)-pent-2'-énylidène-cyclopentanone, de la 2-(Z,2'E)-pent-2'-énylidène-cyclopentanone et de la 2-(1'Z)-pent-1'-ényl-cyclopent-2-énone, lesquels composés font également l'objet de l'invention.

La présente invention a également trait aux diesters carboxyliques de formule



dans laquelle R a le sens indiqué plus haut à la formule (I) et R¹ représente un alkyle inférieur. Il s'agit de composés nouveaux obtenus à l'aide de méthodes similaires à celles connues par addition de malonate de dialkyle sur une cyclopentanone de formule (Ib) en présence d'un agent basique tel un alkoxyde d'un métal alcalin.

5 Tel qu'illustré à l'aide du schéma réactionnel donné plus haut, les diesters (III) sont des composés intermédiaires utiles pour la préparation de dérivés jasmoniques parfumants.

 Selon le procédé de l'invention, l'addition de l'aldéhyde (II) sur la cyclopentanone a lieu en présence d'un agent basique. Comme agent basique, on utilise de
10 préférence un hydroxyde ou un alkoxyde de métal alcalin, tel par exemple l'hydroxyde ou le méthylate de sodium. Il s'agit de bases courantes pour ce type de réaction.

 L'étape suivante, qui consiste en l'isomérisation des cyclopentanones diéniques (Ia) obtenus, essentiellement sous forme d'isomères de configuration (E,E), en leurs isomères (Ib) de configuration (1'Z), s'effectue par traitement thermique. La
15 température préférentielle pour un tel traitement se situe entre environ 200° et 450°C.

 La réaction a lieu dans un four ordinaire ou tout simplement dans un tube, de préférence en quartz, chauffé à la température choisie et le cas échéant balayé par un courant de gaz inerte, l'azote ou l'argon par exemple. Le produit de départ est introduit
20 graduellement à l'une des extrémités du tube, tandis qu'à l'autre extrémité le produit désiré est recueilli par condensation des vapeurs résultantes. Sa purification peut s'effectuer par l'une des méthodes usuelles, telle la chromatographie sur colonne ou la distillation fractionnée.

 Les aldéhydes (E)-insaturés, employés comme produits de départ dans le procédé d'obtention de cétones cycloaliphatiques (I) selon l'invention, sont des produits
25 commerciaux d'origines diverses [voir par exemple : Fluka AG, Buchs, Suisse].

 L'invention est illustrée de manière plus détaillée par les exemples suivants dans lesquels les températures sont indiquées en degrés centigrades et les abréviations ont le sens usuel dans l'art.

Manières de réaliser l'invention

Exemple 1

2-(E,2'E)-Pent-2'-énylidène-cyclopentanone

- a. 180 ml de soude caustique 1M ont été ajoutés goutte à goutte à 450 g (5,36 moles) de cyclopentanone maintenus sous agitation à environ 5-10°. Le mélange devient jaune au cours de l'addition. A cette même température, on a ensuite additionné en 1h30 au mélange réactionnel 150 g (1,78 moles) de (E)-pent-2-éнал. La réaction est exothermique et la coloration passe du jaune au brun. L'agitation a été maintenue pendant 4h supplémentaires tandis que la température est portée à environ 20°. Le mélange a été extrait à l'éther (3x300 ml) et les extraits organiques ont été lavés avec une solution aqueuse d'HCl, neutralisés avec du NaHCO₃, de l'eau et enfin séchés. Par évaporation et distillation du résidu obtenu (525 g), on a obtenu 227 g d'une fraction à Eb. 87°/0,5-0,7 hPa.

Le contenu en la cétone diénique désirée est de 88% (rend. 74%).

- 15 RMN (¹H, 360MHz, CDCl₃) : 1,06(t, J=7,5Hz, 3H) ; 1,96(txt, J=8 et 7,5Hz, 2H) ;
2,23(qxd, J=7,5 et 6Hz, 2H) ; 2,34(t, J=8Hz, 2H) ; 2,69(t finement divisé,
J=7,5Hz, 2H) ; 6,17(dxd, J=15 et 10,5Hz, 1H) ; 6,24(txd, J=15 et 6Hz, 1H) ; 6,92
(d finement divisé, J=10,5Hz, 1H) δ ppm
- RMN (¹³C, 90,5MHz, CDCl₃) : 207,9(s) ; 147,4(d) ; 134,9(s) ; 131,9(d) ; 125,9(d) ;
20 38,6(t) ; 27,1(t) ; 26,5(t) ; 19,9(t) ; 13,0(q) δ ppm
- SM : 150(M⁺, 13) : 135(2), 121(100), 107(2), 91(10), 79(25), 77(15), 65(5), 55(4),
39(8), 27(4).

2-(1'Z)-Pent-1-ényl-cyclopent-2-énone

- b. 215 g (pureté 88%) de 2-(E,2'E)-pent-2'-énylidène-cyclopentanone ont été introduits dans une colonne en quartz de 100 x 0,8 cm chauffée à 350° et balayée par un flux d'azote de 6 l/h. L'introduction a lieu au moyen d'une seringue à une vitesse d'environ 12-15g/h. Le produit résultant est récupéré à 20°.

La colonne a été ensuite rincée avec 30 ml de cyclohexane et le condensat est concentré sous vide pour fournir un mélange 7:3 de 2-(1'Z)-pent-1-ényl-cyclopent-2-énone et de

produit de départ. Par distillation sur résidu, on a obtenu 192 g d'un mélange contenant 60% de 2-(1'Z)-pent-1'-ényl-cyclopent-2-énone accompagné par 23% de produit de départ ainsi qu'une certaine quantité (12%) de deux de ses isomères de configuration, soit un rendement de 73%.

- 5 Le mélange obtenu peut être utilisé sans purification pour l'étape suivante. Le cas échéant, le 2-(1'Z)-pent-1'-ényl-cyclopent-2-énone peut être purifié par distillation fractionnée ou par chromatographie sur colonne.

Les données spectrales d'un échantillon purifié par chromatographie sur colonne de silice (Chromagel 35-70 μ ; 57 g) et un mélange de cyclohexane/éther 95:5 étaient les suivantes :

10

RMN (^1H , 360MHz, CDCl_3) : 0,94(t, J=7,5Hz, 3H) ; 1,47(qxt, J=7,5 et 7,5Hz, 2H) ;
2,19(txd finement divisé, J=7,5 et 7Hz, 2H) ; 2,40(m, 2H) ; 2,67(m, 2H) ;
5,80(txd, J=12 et 7Hz, 1H) ; 6,04(d finement divisé, J=12Hz, 1H) ; 7,53(t, J=3Hz, 1H) δ ppm

15

RMN (^{13}C , 90,5MHz, CDCl_3) : 208,9(s) ; 158,0(d) ; 141,1(s) ; 136,9(d) ; 117,6(d) ;
33,9(t) ; 31,8(t) ; 26,9(t) ; 22,7(t) ; 13,9(q) δ ppm

SM : 150(M^+ , 77) : 135(34), 121(73), 117(17), 108(25), 91(54), 79(100), 77(62), 65(22),
55(24), 39(32), 27(19).

Exemple 2

- 20 [2-(Pent-(1'Z)-ényl)-3-oxo-1-cyclopentyl]-malonate de diméthyle

37,5 g (pureté 74% ; 0,25 moles) de 2-(1'Z)-pent-1'-ényl-cyclopent-2-énone ont été ajoutés goutte à goutte et sous agitation à 5-10° (2h) sur un mélange de 33 g (0,25 moles) de malonate de méthyle, 80 ml de méthanol et 1,7 g de méthylate de sodium à 30% dans le méthanol.

- 25 L'agitation est poursuivie pendant 4h à 5-10° avant que le mélange soit acidifié par l'addition de 10 ml d'acide acétique et concentré sous vide à 55°/200 hPa.

Le mélange concentré est dilué dans de l'eau et de l'éther. La phase organique est lavée à l'eau (2x), séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée à l'aide d'un évaporateur rotatif pour fournir 73 g de produit brut.

Par distillation, on a obtenu 32,2 g du diester désiré ayant Eb. 120-145°/0,5 hPa (rend. 45%).

Un échantillon analytique a été obtenu par chromatographie sur colonne de silice (Chromagel 35-70 μ ; 60 g) ; éluant : cyclohexane/éther 9:1 à 1:1.

5 Ses caractères analytiques étaient les suivants :

RMN (^1H , 360MHz, CDCl_3) : 0,92(t, J=7,5Hz, 3H) ; 1,40(qxt, J=7,5 et 7,5Hz, 2H) ;
1,76(m, 1H) ; 2,00(m, 2H) ; 2,28(m, 2H) ; 2,45(m, 1H) ; 2,63(m, 1H) ; 3,10(dxd,
J=11 et 10Hz, 1H) ; 3,49(d, J=7Hz, 1H) ; 3,70(s, 3H) ; 3,75(s, 3H) ; 5,03(dxd
finement divisé, J=11 et 10Hz, 1H) ; 5,75(txd, J=11 et 7Hz, 1H) δ ppm

10 RMN (^{13}C , 90,5MHz, CDCl_3) : 215,7(s) ; 168,6(s) ; 168,3(s) ; 136,2(d) ; 124,1(d) ;
54,1(d) ; 52,6(d) ; 52,5(q) ; 52,4(q) ; 43,3(d) ; 37,4(t) ; 29,9(t) ; 24,9(t) ; 22,8(t) ;
13,9(q) δ ppm

SM : 282(M^+ , 6) : 264(1), 251(2), 233(1), 219(9), 205(1), 191(5), 177(3), 163(4), 151(95),
150(100), 133(93), 121(46), 117(13), 109(28), 101(19), 93(37), 79(63), 67(27),
15 59(37), 55(32), 41(30), 27(21).

Exemple 3

2-(E,2'E)-But-2'-énylidène-cyclopentanone

a. 200 ml de soude caustique 1M ont été ajoutés goutte à goutte à 504 g (6 moles) de
20 cyclopentanone maintenus sous agitation à environ 20°. Le mélange devient jaune au
cours de l'addition.

140 g (2 moles) de crotonaldéhyde ont été ensuite ajoutés goutte à goutte à 5-10° en
1 1/2h et la coloration du mélange passe au brun clair, tandis que l'agitation a été
poursuivie pendant 3h supplémentaires en maintenant la température du mélange à 20°.
Après extraction à l'éther (3x300 ml), on a séparé la phase organique et les extraits
25 étherés combinés ont été lavés à l'HCl (1N), neutralisés avec du NaHCO_3 , lavés avec
une solution aqueuse saturée de NaCl et enfin séchés sur du MgSO_4 .

Par évaporation dans un évaporateur rotatif sous vide, on a obtenu 562 g de concentrat
qui ont été ensuite distillés pour fournir une fraction de 207 g à Eb. 56-73°/0,6 hPa. Une
nouvelle distillation sur une colonne de type Widmer a fourni une fraction ayant

Eb. 60-62°/0,6 hPa de 179 g de la cyclopentanone désirée ayant une pureté de 88% (rend. 58%).

Ses caractères analytiques étaient les suivants :

5 RMN (^1H , 360MHz, CDCl_3) : 1,89(d, J=5Hz, 3H) ; 1,96(txt, J=8 et 7Hz, 2H) ; 2,34(t, J=8Hz, 2H) ; 2,68(t finement divisé, J=7Hz, 2H) ; 6,20(m, 2H) ; 6,90(d finement divisé, J=8Hz, 1H) δ ppm

RMN (^{13}C , 90,5MHz, CDCl_3) : 207,8(s) ; 140,6(d) ; 134,7(s) ; 131,6(d) ; 128,3(d) ; 38,6(t) ; 27,0(t) ; 19,9(t) ; 19,1(q) δ ppm

10 SM : 136(M^+ , 29) : 121(100), 107(3), 103(1), 91(12), 79(59), 74(1), 65(10), 55(4), 51(10), 39(19), 27(10)

Parmi les composés secondaires figurait la 2-(E,2'Z)-but-2'-énylidène-cyclopentanone dont les caractères spectraux étaient les suivants :

15 RMN (^1H , 360MHz, CDCl_3) : 1,90(d, J=8Hz, 3H) ; 1,96(m, 2H) ; 2,36(t, J=8Hz, 2H) ; 2,68 (t finement divisé, J=6Hz, 2H) ; 6,11 (m, 2H) ; 7,27(d finement divisé, J=12Hz, 1H) δ ppm

RMN (^{13}C , 90,5MHz, CDCl_3) : 208,0(s) ; 137,1(d) ; 136,5(s) ; 126,0(d) ; 125,8(d) ; 38,7(t) ; 26,9(t) ; 19,8(t) ; 14,1(q) δ ppm

SM : 136(M^+ , 29) : 121(100), 107(4), 103(1), 91(11), 79(45), 65(5), 51(3), 39(4), 27(1)

ainsi que la 2-(Z,2'E)-but-2'-énylidène-cyclopentanone :

20 RMN (^1H , 360MHz, CDCl_3) : 1,85(d finement divisé, J=8Hz, 3H) ; 1,90(txt, J=8 et (8Hz, 2H) ; 2,34(t, J=8Hz, 2H) ; 2,63(t, J=8Hz, 2H) ; 5,99(dxq, J=8 et J=16Hz, 1H) ; 6,33(d, J=12Hz, 1H) ; 7,53(dxd finement divisé, J=8, 12 et 16Hz, 1H) δ ppm

25 RMN (^{13}C , 90,5MHz, CDCl_3) : 207,8(s) ; 139,0(d) ; 136,3(d) ; 132,4(s) ; 128,0(d) ; 40,6(t) ; 31,8(t) ; 20,5(t) ; 18,6(q) δ ppm

SM : 136(M^+ , 19) : 121(100), 107(3), 103(1), 91(10), 79(29), 65(4), 51(3), 39(3), 27(1)

b. 2-(1'Z)-but-1'-ényl-cyclopent-2-énone

85 g (pureté 88%) de 2-(E,2'E)-but-2'-énylidène-cyclopentanone ont été introduits dans une colonne en quartz, de 100 cm de longueur et 0,8 cm de diamètre, chauffée à 350° et balayée par un flux d'azote de 6 l/h.

30

La vitesse d'introduction était de 12-15 g/h. Le produit a été recueilli à 20°. Le condensat se présente sous forme d'un mélange 7:3 de 2-(1'Z)-but-1'-ényl-cyclopent-2-énone et de produit de départ.

La colonne en quartz a été rincée avec 30 ml de cyclohexane et le condensat a été concentré sous vide. Par distillation répétée sur colonne Widmer, on a obtenu 58 g de la cétone désirée ayant une pureté de 68%, Eb. 84-86°/4 hPa.

Le produit a été purifié par distillation.

Les caractères analytiques du produit obtenu étaient les suivants :

RMN (^1H , 360MHz, CDCl_3) : 1,05(t, J=7,5Hz, 3H) ; 2,23(qxd finement divisé, J=7,5 et 7Hz, 2H) ; 2,41(m, 2H) ; 2,68(m, 2H) ; 5,78(txd, J=12 et 5Hz, 1H) ; 6,00(d finement divisé, J=12Hz, 1H) ; 7,52(t, J=3Hz, 1H) δ ppm

RMN (^{13}C , 90,5MHz, CDCl_3) : 209,0(s) ; 158,2(d) ; 141,0(s) ; 138,6(d) ; 117,0(d) ; 33,9(t) ; 26,9(t) ; 23,0(t) ; 13,9(q) δ ppm

SM : 136(M^+ , 99), 121(74), 117(15), 107(23), 103(10), 91(54), 79(100), 77(70), 74(3), 65(27), 55(18), 51(23), 39(44), 27(19).

Exemple 4

[2-But-(1'Z)-ényl]-3-oxo-1-cyclopentyl]-malonate de diméthyle

32 g (0,24 moles) de 2-(1'Z)-but-1'-ényl-cyclopent-2-énone (pureté 71%) ont été ajoutés goutte à goutte sous agitation à 5-10° en 75 min à un mélange de 31 g (0,24 moles) de malonate de diméthyle dans 80 ml de méthanol et 1,7 g de méthylate de sodium à 30% dans le méthanol.

L'agitation a été poursuivie pendant 4 h à 5-10°.

Le mélange réactionnel a été acidifié par addition de 10 ml d'acide acétique avant d'être concentré au moyen d'un évaporateur rotatif à 55°/200 hPa.

Le concentrat obtenu a été dilué dans de l'eau et de l'éther, puis la phase organique a été lavée à l'eau (2x), séchée sur du MgSO_4 et concentrée pour fournir 68 g de résidu.

Une distillation de ce produit a fourni l'ester malonique désiré à Eb. 130°/0,5 hPa.

Un échantillon analytique a été purifié par redistillation.

Ses caractères analytiques étaient les suivants :

- RMN (^1H , 360MHz, CDCl_3) : 0,99(t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H) ; 1,75(m, 1H) ; 2,05(m, 2H) ; 2,27(m, 2H) ; 2,43(m, 1H) ; 2,63(m, 1H) ; 3,09(dxd, $J=11$ et 10Hz , 1H) ; 3,49(d, $J=7\text{Hz}$, 1H) ; 3,70(s, 3H) ; 3,75(s, 3H) ; 4,99(dxd finement divisé, $J=11$ et 10Hz , 1H) ; 5,73(txd, $J=11$ et 7Hz , 1H) δ ppm
- 5 RMN (^{13}C , 90,5MHz, CDCl_3) : 215,7(s) ; 168,6(s) ; 168,3(s) ; 137,8(d) ; 123,5(d) ; 54,2(d) ; 52,6(d) ; 52,5(q) ; 52,4(q) ; 43,2(d) ; 37,4(t) ; 25,0(t) ; 21,1(t) ; 14,2(q) δ ppm
- SM : 268(M^+ , 3) : 237(1), 219(2), 205(10), 193(2), 187(2), 177(5), 163(3), 149(5), 137(100), 136(78), 133(46), 121(17), 107(8), 101(9), 93(20), 79(20), 69(10), 59(16), 10 55(8), 41(5), 29(4).

Exemple 5

En procédant comme indiqué aux exemples précédents mais en faisant réagir l'hex-2-éнал sur la cyclopentanone, on a obtenu la 2-(E,2'E)-hex-2'-énylidène-cyclopentanone dont les caractères analytiques étaient les suivants :

- 15 RMN (^1H , 360MHz, CDCl_3) : 0,93(t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H) ; 1,46(qxt, $J=7,5$ et $7,5\text{Hz}$, 2H) ; 1,96(txt, $J=8$ et 8Hz , 2H) ; 2,18(txd, $J=7,5$ et 7Hz) ; 2,34(t, $J=8\text{Hz}$) ; 2,68(t finement divisé, $J=8\text{Hz}$, 2H) ; 6,18(m, 2H) ; 6,90(d finement divisé, $J=8\text{Hz}$, 1H) δ ppm
- RMN (^{13}C , 90,5MHz, CDCl_3) : 207,9(s) ; 145,9(d) ; 134,8(s) ; 131,9(d) ; 127,0(d) ; 38,6(t) ; 35,5(t) ; 27,0(t) ; 22,1(t) ; 19,9(t) ; 13,7(q) δ ppm
- 20 SM : 164(M^+ , 10) : 149(1), 135(3), 121(100), 107(3), 91(13), 79(19), 77(21), 65(7), 55(5), 51(5), 39(12), 27(11)

Le composé ainsi obtenu a été traité comme indiqué à l'Exemple 3.b pour fournir la 2-(1'Z)-hex-1'-éthyl-cyclopent-2-énone :

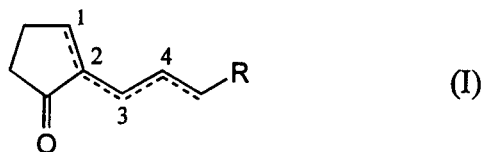
- RMN (^1H , 360MHz, CDCl_3) : 0,91(t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H) ; 1,35(m, 2H) ; 1,42(m, 2H) ; 2,23(txd finement divisé, $J=7,5$ et 7Hz , 2H) ; 2,43(m, 2H) ; 2,68(m, 2H) ; 5,81(txd, $J=12$ et 7Hz, 1H) ; 6,03(d finement divisé, $J=12\text{Hz}$, 1H) ; 7,53(t, $J=3\text{Hz}$, 1H) δ ppm
- 25 RMN (^{13}C , 90,5MHz, CDCl_3) : 209,0(s) ; 158,0(d) ; 141,1(s) ; 137,2(d) ; 117,4(d) ; 33,9(t) ; 31,6(t) ; 29,4(t) ; 26,9(t) ; 22,4(t) ; 13,9(q) δ ppm

SM : 164(M⁺, 60) : 149(9), 135(42), 121(68), 117(15), 108(32), 96(34), 91(59), 79(100),
77(65), 65(24), 55(19), 39(40), 27(28)

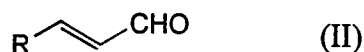
Enfin, la transformation de ce composé en [2-hex-(1'Z)-ényl]-3-oxo-1-cyclopentyl]-malonate de diméthyle est obtenue conformément à l'Exemple 4.

5 Son spectre RMN était le suivant :

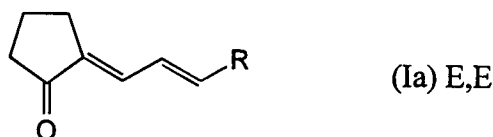
RMN (¹H, 360MHz, CDCl₃) : 0,90(t, J=7,5Hz, 3H) ; 1,34(m, 4H) ; 1,75(m, 1H) ; 2,03(m, 2H) ; 2,27(m, 2H) ; 2,44(m, 1H) ; 2,64(m, 1H) ; 3,10(dxd, J=11 et 10Hz, 1H) δ ppm

REVENDICATIONS**1. Procédé pour l'obtention de cétones cycloaliphatiques de formule**

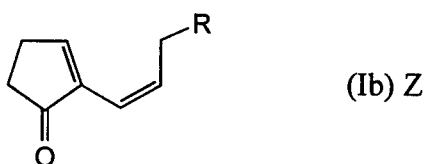
possédant deux doubles liaisons conjuguées dans les positions 1 et 3, ou 2 et 4, telles
 5 qu'indiquées par les pointillés, et dans laquelle R sert à définir un radical alkyle de C1 à
 C3, caractérisé en ce qu'on additionne à la cyclopentanone, en présence d'un agent basique,
 un aldéhyde de formule



dont la double liaison est de configuration (E) et dans laquelle R a le sens indiqué
 10 ci-dessus, pour fournir une cyclopentanone diénique de formule



et l'on soumet, le cas échéant, la cyclopentanone ainsi formée à un traitement thermique
 pour donner une cyclopenténone de formule

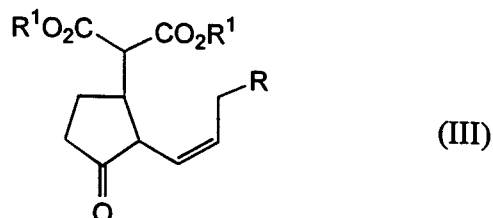


15 **2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le traitement
 thermique de la cyclopentanone diénique de formule (Ia) E,E s'effectue à une température
 comprise entre environ 200° et 450°C.**

**3. Composés de formule (Ia) et (Ib) tels que définis à la revendication 1,
 appartenant au groupe que voici :**

- 20 2-(1'Z)-but-1'-ényl-cyclopent-2-énone,
 2-(E,2'E)-hex-2'-énylidène-cyclopentanone,
 2-(E,2'E)-pent-2'-énylidène-cyclopentanone et
 2-(1'Z)-pent-1'-ényl-cyclopent-2-énone.

4. Utilisation d'une cyclopenténone de formule (Ib) Z telle que définie à la revendication 1, à titre de produit de départ pour la préparation de diesters carboxyliques de formule



- 5 dans laquelle R représente un radical alkyle de C1 à C3 et R^1 définit un alkyle inférieur, caractérisé en ce que ladite cyclopenténone (Ib) Z est soumise à une réaction d'addition avec un malonate dialkyle.
5. Composés de formule (III) telle que définie à la revendication 4.
6. A titre de composé selon la revendication 5,
- 10 le [2-(pent-(1'*Z*)-ényl)-3-oxo-1-cyclopentyl]-malonate de diméthyle,
 le [2-(but-(1'*Z*)-ényl)-3-oxo-1-cyclopentyl]-malonate de diméthyle, et
 le [2-(hex-(1'*Z*)-ényl)-3-oxo-1-cyclopentyl]-malonate de diméthyle.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 96/00499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07C49/647 C07C45/74 C07C45/67 C07C69/738

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 61, 1983, OTTAWA CA, pages 288-297, XP000579894 E. PIERS ET AL.: "Five-membered ring spiro-annulation via thermal rearrangement of enol silyl ethers of 2-(cyclopropylmethylene)cycloalkanones. A formal total synthesis of some spirovetivane-type sesquiterpenoids" see page 294; figure 22 -----	3
A	US,A,2 069 861 (A. ST. PFAU) 9 February 1937 see the whole document -----	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 September 1996

Date of mailing of the international search report

20-09-1996

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonnevalle, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 96/00499

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-2069861	09-02-37	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der : Internationale No
PCT/IB 96/00499

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07C49/647 C07C45/74 C07C45/67 C07C69/738		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07C		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 61, 1983, OTTAWA CA, pages 288-297, XP000579894 E. PIERS ET AL.: "Five-membered ring spiro-annulation via thermal rearrangement of enol silyl ethers of 2-(cyclopropylmethylene)cycloalkanones. A formal total synthesis of some spirovetivane-type sesquiterpenoids" voir page 294; figure 22 ---	3
A	US,A,2 069 861 (A. ST. PFAU) 9 Février 1937 voir le document en entier -----	1
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <h2 style="text-align: center;">5 Septembre 1996</h2>	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <h2 style="text-align: center;">20-09-1996</h2>	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé <h2 style="text-align: center;">Bonnevalle, E</h2>	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De: e Internationale No

PCT/IB 96/00499

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-2069861	09-02-37	AUCUN	