



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

251214

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE CETONAS INSATURADAS",
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, SOCIETE
ANONYME, domiciliada en BASILEA (Suiza).

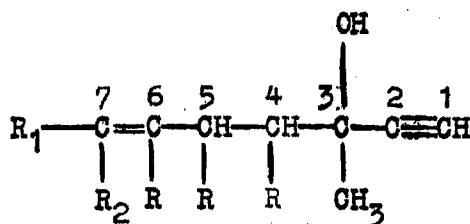
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a un procedimiento para la
fabricación de cetonas insaturadas.

Más particularmente, se refiere a un nuevo procedimien-
to para la obtención de cetonas insaturadas provistas de una
5. pluralidad de enlaces dobles, del tipo de la alfa- y beta-iso-
nona y sus derivados hidrocarbilsustituídos.

El procedimiento establecido por este invento compren-
de el hacer reaccionar un alcohol propargílico, representado
por la fórmula general



I

251214

en la cual

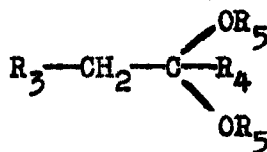
R_1 representa un radical alquilo provisto de uno a cinco átomos de carbono o el radical fenilo,

R_2 representa el radical metilo,

5. R_1 y R_2 tomados juntos representan un radical de tetrametileno o pentametileno y cada

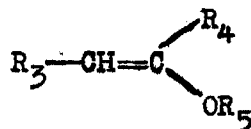
R representa hidrógeno o el radical metilo,

con un cetal representado por la fórmula general



II

o un éter enólico representado por la fórmula general



III

10. en la cual

R_3 representa hidrógeno, un radical alquilo inferior o alqueno inferior,

R_4 y R_5 representan un radical alquilo inferior y

R_3 y R_4 tomados juntos representan un puente de polimetileno,

15. en presencia de un agente de condensación ácida y, si se desea después de la isomerización, el someter el producto reaccional a ciclización por tratamiento con ácido.

= 3 =



251214

En la descripción que sigue, varios aspectos del invento se describen haciendo referencia al diagrama de circulación siguiente:

251214

31

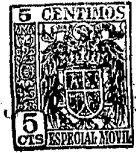
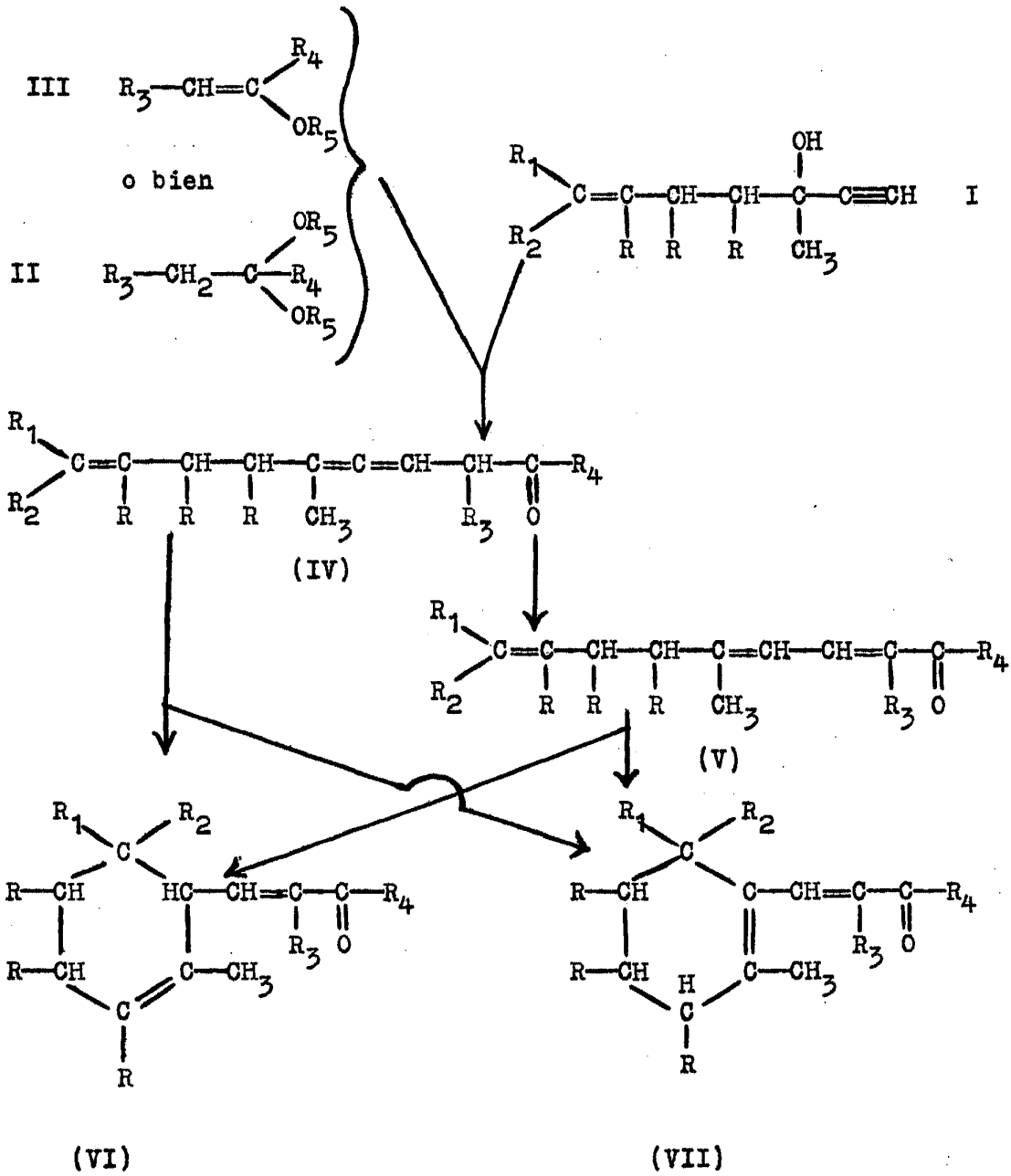


DIAGRAMA DE CIRCULACION



251214



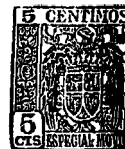
- Los cetales de la fórmula general II constituyen una clase conocida de compuestos y pueden prepararse a base de las cetonas correspondientes por cetalización según métodos conocidos de por sí. Los éteres enólicos de la fórmula general III constituyen también una clase conocida de compuestos y pueden obtenerse por pirólisis acídica de los correspondientes cetales II, con lo que se lleva a cabo la eliminación de un mol de alcohol R_5OH , también de acuerdo con métodos conocidos de por sí. En realizaciones específicas de los acetales II y los éteres enólicos III, los símbolos R_3 , R_4 y R_5 incluyen radicales alquilo inferiores tales como metilo, etilo, propilo, isobutilo y similares. Adicionalmente, los símbolos R_3 y R_4 juntos pueden representar un puente de polimetileno, por ejemplo un radical de trimetileno o tetrametileno. Como representantes típicos de compuestos incluidos entre los cetales de la fórmula II y los correspondientes éteres enólicos de la fórmula III, cabe mencionar los siguientes:

	<u>Cetales</u>	<u>Eteres enólicos</u>
	2,2-di(alcoxi)-propano (inferior)	2-alcoxi-propeno-(1) inferior
20.	2,2-di(alcoxi)-butano (inferior)	2-alcoxi-buteno-(2) inferior
	2,2-di(alcoxi)-pentano (inferior)	2-alcoxi-penteno-(2) inferior
	3,3-di(alcoxi)-pentano (inferior)	3-alcoxi-penteno-(3) inferior
	4-metil-2,2-di(alcoxi)-pentano (inferior)	4-metil-2-alcoxi-penteno-(2) inferior
25.	1,1-di-(alcoxi)-ciclohexano (inferior)	1-alcoxi-ciclohexeno-(1) in- ferior

Se escogen con ventaja los compuestos metoxi, etoxi o butoxi como realizaciones específicas de los alcoxicetales inferiores y éteres enólicos de la lista anterior.

30. Los alcoholes propargílicos 1,1-disustituídos de la

251214

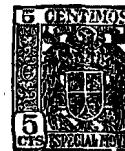


fórmula general I precedente constituyen una clase conocida de compuestos y pueden prepararse según métodos conocidos de por sí, por ejemplo mediante condensación de acetileno con la cetona pertinente. Representantes típicos de los alcoholes propargílicos 1,1-disustituídos aptos para empleo en el invento que aquí se expone son, entre otros:

- 5. 3,7-dimetil-octen-(6)-in-(1)-ol-(3)
- 3,6,7-trimetil-octen-(6)-in-(1)-ol-(3)
- 3,4,7-trimetil-octen-(6)-in-(1)-ol-(3)
- 10. 3,7-dimetil-nonen-(6)-in-(1)-ol-(3)
- 3,7,9-trimetil-decen-(6)-in-(1)-ol-(3)
- 3-metil-6-ciclohexiliden-hexin-(1)-ol-(3)
- 3-metil-7-fenil-octen-(6)-in-(1)-ol-(3).

- En una etapa inicial de los procesos de este invento,
- 15. se condensa un cetal de la fórmula general II - o, de preferencia, un éter enólico de la fórmula general III - con un alcohol propargílico terciario de la fórmula general I, en presencia de un agente de condensación acídica. Agentes adecuados de condensación acídica son, por ejemplo, los ácidos minerales
 - 20. fuertes, como el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y similares; sales de reacción ácida, como el bisulfato potásico y similares; ácidos orgánicos fuertes, como el ácido p-toluensulfónico, el ácido oxálico y el ácido tricloracético; y "ácidos Lewis", como el cloruro de zinc o el eterato etílico de trifluoruro bórico. La reacción puede llevarse a cabo sin disolvente
 - 25. o con él. Si se emplea un disolvente, son materiales adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos tales como el benceno, el tolueno, el hexano, el heptano, el isooctano (2,2,4-trimetil-pentano) y el éter de petróleo. Según un modo particular de realización,
 - 30. se separa por destilación una parte del disolvente durante la

251214



reacción, con lo cual se elimina, junto con el disolvente, una parte del alcohol formado por la reacción de condensación. Se ha revelado especialmente ventajoso añadir a la mezcla reaccionante un agente fijador de alcoholes, por ejemplo un exceso de éter enólico. En otro modo de realización, el éter enólico empleado como reactivo puede formarse en el medio reaccional antes de la reacción de condensación con el alcohol propargílico terciario. El producto de la reacción de condensación es la cetona alénica representada por la fórmula general IV. Según las condiciones de reacción que se obtienen, la cetona alénica de la fórmula IV experimenta transposición al isómero de la fórmula general V, en mayor o menor grado, incluso en la etapa inicial de condensación del procedimiento.

Otra etapa de los procesos de este invento consiste en efectuar la transposición de la cetona alénica IV, o en completar su transposición si ya ha sido isomerizada en parte, de manera que se produzca la cetona alfa-beta, gamma-delta, doblemente insaturada de la fórmula V. Tal transposición o isomerización puede llevarse a efecto por tratamiento con agentes ácidos o básicos o por la influencia del calor. Por ejemplo, puede lograrse una transposición prácticamente completa calentando la cetona alénica durante breve tiempo a temperatura entre 100°C aproximadamente y 180°C aproximadamente, de preferencia a 150°C aproximadamente; o bien calentando la cetona alénica con ácido, de preferencia ácido acético; o bien (este es el método más preferido) tratando la cetona alénica con una solución diluida de hidróxido metálico alcalino o hidróxido metálico alcalino-térreo, de preferencia con hidróxido sódico metanólico diluido, a temperatura ambiente por ejemplo.

Un modo ventajoso de realización de un procedimiento en

251214



5. dos etapas para la preparación de compuestos de la fórmula general V comprende el refluir las materias de partida II (o III) y I, disueltas en isooctano, en presencia de ácido p-toluensulfónico, y el tratar el producto de condensación así obtenido, en solución en metanol, con hidróxido sódico a temperatura ambiente.

10. Si se desea, la reacción puede llevarse también a cabo de tal manera que, incluso en la etapa de condensar el alcohol propargílico disubstituido con el cetal II o el éter enólico III en presencia de catalizador ácido, se realice también una extensa isomerización, de manera que la cetona doblemente insaturada alfa-beta, gamma-delta se forme prácticamente en una operación de etapa única. Las condiciones deseables para tal procedimiento son: un período de reacción algo prolijo y el empleo de mayores cantidades del agente de condensación ácida de lo que de otro modo sería necesario para la preparación de la cetona alénica. Por ejemplo, mientras el 1 por mil de ácido p-toluensulfónico (calculado a base del cetal o, respectivamente, del éter enólico empleado) basta en la mayoría de los casos para la formación de la cetona alénica, se ha comprobado que el empleo del 1% aproximadamente al 5% aproximadamente de ácido p-toluensulfónico resulta ventajoso cuando se efectúa la isomerización simultánea de la cetona alénica formada a cetona doblemente insaturada alfa-beta, gamma-delta. Un procedimiento adecuado para ese modo de realización de etapa única comprende, por ejemplo, el disolver los dos materiales de partida en tolueno en presencia de ácido p-toluensulfónico como agente de condensación y el calentar durante un período de tiempo bastante prolongado a temperatura elevada, con lo que se forma una mezcla de productos IV y V en la cual predomina el V.

15.

20.

25.

30.

251214



Por la adición de polvo de cobre o sales cúpricas puede aumentarse el rendimiento de producto V, en condiciones idénticas en todo lo demás.

5. Teniendo en cuenta la sensibilidad al oxígeno de los materiales de partida, los productos intermedios y los productos finales, es adecuado efectuar todas las reacciones en una atmósfera inerte, bajo nitrógeno por ejemplo. Se ha comprobado, además, que es ventajoso agregar a la mezcla de reacción antioxidantes, por ejemplo hidroquinona, butoxianisol y similares.

10. Se ha visto que es ventajoso seguir la reacción de vez en cuando por medio de métodos analíticos de control. Haciéndolo así, puede interrumpirse la reacción tan pronto como se halla presente en su máximo rendimiento la cetona deseada. La amplitud de la reacción, así como el grado de formación del compuesto IV o V deseado, pueden determinarse por ejemplo por medio de espectros ultravioleta e infrarrojo. La desaparición del alcohol propargílico disustituído empleado como material de partida puede determinarse también ensayando con nitrato de plata para averiguar la presencia del radical acetilénico.

15. El aislamiento y la purificación de las cetonas insaturadas así formadas pueden llevarse a cabo según métodos conocidos de por sí. Se ha descubierto que en muchos casos un método de purificación particularmente eficaz es la partición entre éter de petróleo y mezclas de metanol/agua.

20. En otra etapa, la cetona alélica obtenida como producto IV o bien la cetona doblemente insaturada alfa-beta, gamma-delta obtenida como producto V se ciclizan por tratamiento con agentes ácidos de ciclización. Según la naturaleza de los agentes ciclizantes específicos que se empleen, se producen de ese

30.



251214

- modo cetonas cíclicas dotadas de estructura alfa-ionónica (fórmula general VI) o estructura beta-ionónica (fórmula general VII). De esta manera pueden obtenerse cetonas cíclicas de la fórmula general VI tratando las cetonas de la fórmula general V con ácido fosfórico siruposo a temperatura ambiente o a temperaturas moderadamente elevadas, o bien tratando dichas cetonas V con trifluoruro bórico a baja temperatura. Por otra parte, empleando ácido sulfúrico concentrado como agente ciclizante, se obtienen productos de ciclización que poseen predominantemente la estructura beta-ionónica de la fórmula general VII. Los productos de las fórmulas VI y VII constituyen clases conocidas de compuestos, útiles como odorantes y como intermediarios para productos farmacéuticos.
5. V con ácido fosfórico siruposo a temperatura ambiente o a temperaturas moderadamente elevadas, o bien tratando dichas cetonas V con trifluoruro bórico a baja temperatura. Por otra parte, empleando ácido sulfúrico concentrado como agente ciclizante, se obtienen productos de ciclización que poseen predominantemente la estructura beta-ionónica de la fórmula general VII.
10. Los productos de las fórmulas VI y VII constituyen clases conocidas de compuestos, útiles como odorantes y como intermediarios para productos farmacéuticos.

- El invento se explica con mayor detalle en los Ejemplos siguientes, que tienen por objeto ilustrarlo sin por eso limitarlo. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.
15. siguientes, que tienen por objeto ilustrarlo sin por eso limitarlo. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

E J E M P L O 1.

- a) A una solución de 200 g de 3,7-dimetil-octen-(6)-in-(1)-ol-(2) en 160 g de éter isopropenílico - 2-etoxi-propeno-(1);
20. preparado a base de catal dietílico de acetona por reflujo con proporciones equimolares de anhídrido acético y piridina - en un litro de éter de petróleo de alto punto de ebullición (escala de ebullición, de 80° a 110°), se añaden 100 mg de ácido p-toluensulfónico. La mezcla reaccional se refluje durante 15
25. horas bajo nitrógeno. Luego se enfría la mezcla reaccional, se la lava con solución de bicarbonato sódico y se evapora el disolvente en vacío de bomba de agua a 50°, obteniéndose 210 g de un aceite amarillo dotado de un índice de refracción $n_D^{20} = 1,4742$ y que tiene solamente absorción débil ($E_1^1 = < 50$) en la zona ultravioleta en torno a las 290 milimicras. Por destilación en
30. ultravioleta en torno a las 290 milimicras. Por destilación en



251214

- alto vacío se obtiene de este producto bruto 6,10-dimetil-undecatrien-(4,5,9)-ona-(2) pura (punto de ebullición, 67-69°/0,04 mm; $n_D^{20} = 1,4875$). Por tratamiento con 4-fenil-semicarbacida en solución metanólica se obtiene la fenilsemicarbazona, la cual, después de recristalización de metanol, funde a 84-86°.
5. b) 20 g de 6,10-dimetil-4,5,9-undecatrien-(4,5,9)-ona-(2) pura, 200 cc de metanol y 20 cc de solución 3n de hidróxido sódico se dejan reposar a la temperatura ambiente durante una hora. Luego se regula a 7 el pH de la solución por la adición de ácido acético, se evapora el metanol en vacío de bomba de agua a 40°, se recoge en éter de petróleo el aceite que se ha separado y se aparta por destilación el éter de petróleo. De esta manera se obtienen 20 g de pseudoionona bruta, la cual, a juzgar por su índice de refracción ($n_D^{20} = 1,5138$) y absorción ultravioleta (en etanol a 291-292 milimicras, $E_1^1 = 940$), tiene una pureza de 72% aproximadamente. Por destilación en alto vacío se obtiene pseudoionona pura dotada de punto de ebullición a 76-78°/0,02 mm, $n_D^{20} = 1,5311$ y absorción ultravioleta a 291 milimicras de $E_1^1 = 1300$. Este producto proporciona una semicarbazona que funde a 124-126° (absorción ultravioleta en etanol a 298 milimicras, $E_1^1 = 2280$).
- 10.
- 15.
20. c) Se disuelven en 25 cc de benceno 50 g de 6,10-dimetil-undecatrien-(4,5,9)-ona-(2) purificada y se mezclan, con refrigeración a 15-20°, con 400 g de ácido fosfórico al 84%. Luego se agita la mezcla reaccional durante 30 minutos más, a 20°, y a continuación durante 15 minutos a 35°. Seguidamente se vierte la mezcla en agua helada y la alfa-ionona bruta que se ha formado se extrae con éter de petróleo. La solución de éter de petróleo se lava una vez con agua y una vez con solución de bicarbonato sódico y luego se evapora en vacío de bomba de agua
- 25.
- 30.

251214

31



- a 40°. Así se obtienen 48,1 g de alfa-ionona bruta ($n_D^{20} = 1,5103$), la cual por destilación en alto vacío se libra de impurezas resinosas (punto de ebullición, 70-75°/0,06 mm; $n_D^{20} = 1,4969$; absorción ultravioleta en etanol a 226 milimicras). Según el
5. espectro del infrarrojo, la preparación comprende un 90% de alfa-ionona. Por reacción con 4-fenilsemicarbacida se obtiene una fenilsemicarbazona dotada de un punto de fusión de 184-186°.
- d) Por ciclización de la pseudoionona pura del Ejemplo 1,
- b) en condiciones semejantes a las del Ejemplo 1, c), se obtiene alfa-ionona dotada de un índice de refracción $n_D^{20} = 1,4998$
10. y un máximo ultravioleta a 225-226 milimicras. La fenilsemicarbazona funde a 183-185°.
- e) Se disuelven en 13 cc de éter de petróleo 10 g de pseudoionona bruta del Ejemplo 1 b) y se agitan a 0° durante 10
15. minutos con una mezcla de 14 cc de ácido sulfúrico concentrado y 30 cc de éter de petróleo. Luego se vierte la mezcla sobre hielo y se separa la capa de éter de petróleo. Se lava la solución de éter de petróleo con agua y con solución de bicarbonato sódico y luego se expulsa el éter de petróleo. Quedan
20. 9,6 g de beta-ionona bruta en forma de aceite oscuro. Destilando en alto vacío, se extrae un aceite amarillo a 0,1 mm entre 88 y 90° ($n_D^{20} = 1,5183$), el cual, a juzgar por su absorción ultravioleta en etanol (máximo principal a 295 milimicras), contiene un 86% de beta-ionona. La semicarbazona obtenida de este aceite funde a 148-150° y absorbe en el espectro ultravioleta a 280 milimicras $E_1^1 = 890$.

E J E M P L O 2.

- a) 400 g de 3,6,7-trimetil-octen-(6)-in-(1)-ol-(3), 320 g de éter etílico de isopropenilo y 2 g de ácido tricloracético
30. se refluyen bajo nitrógeno durante 15 horas y con agitación,

251214



- en un matraz colocado en baño de aceite caldeado a 90° . El producto bruto obtenido se recoge en éter de petróleo y se lava con solución de bicarbonato de sodio. Después de evaporación del éter de petróleo, se obtienen 451 g de un aceite amarillo
5. dotado de un índice de refracción de $n_D^{20} = 1,4824$, que tiene sólo muy débil absorción en la zona ultravioleta alrededor de las 290 milimicras. Por destilación fraccional en alto vacío se obtiene de ese aceite 6,9,10-trimetil-undecatrien-(4,5,9)-ona-
10. -(2) pura (punto de ebullición, $84-85^{\circ}/0,06$ mm; $n_D^{20} = 1,4907$; punto de fusión de la 4-fenil-semicarbazona: $62-64^{\circ}$). Esta preparación no absorbe en la zona ultravioleta y muestra una banda alénica típica en la infrarroja a 5,05 milimicras, así como una banda C=O a 5,80 milimicras. El mismo compuesto puede obtenerse empleando, en vez de éter etílico de isopropenilo,
15. una cantidad estequiométricamente equivalente de cetil dietílico de acetona, en condiciones idénticas por lo demás a las expuestas en este párrafo.
- b) El producto bruto antes mencionado, o en su lugar 6,9,10-trimetil-undecatrien-(4,5,9)-ona-(2) pura, puede isomerizarse a 6,9,10-trimetil-undecatrien-(3,5,9)-ona-(2) (seudoirona) procediendo según las indicaciones del Ejemplo 1 b); punto de ebullición del producto de pseudoirona purificado, $80-83^{\circ}/0,03$ mm; $n_D^{20} = 1,5316$; absorción ultravioleta en etanol a 292 milimicras, $E_1^1 = 1160$. El producto forma una semicarbazona dotada de
20. $158-161^{\circ}$ de punto de fusión y una absorción ultravioleta en etanol a 297 milimicras de $E_1^1 = 1920$.
- c) Por ciclización de 6,9,10-trimetil-undecatrien-(4,5,9)-ona-(2) pura, el producto del Ejemplo 2 a), con ácido fosfórico según las indicaciones del Ejemplo 1 c), se obtiene un
30. producto bruto que posee un índice de refracción de $n_D^{20} = 1,4990$,

251214³¹



- que absorbe en la zona ultravioleta a 221 milimicras y que a juzgar por su espectro infrarrojo contiene alfa-irona como fracción principal. La preparación forma una fenilsemicarbazona que funde a 61-63°.
5. d) Isomerizando 6,9,10-trimetil-undecatrien-(4,5,9)-ona-(2) según las indicaciones del Ejemplo 1 b) con solución metanólica de hidróxido sódico, se obtiene pseudoirona que, después de purificación a 88-92/0,07 mm, presenta un índice de refracción de $n_D^{20} = 1,5269$ y absorbe en la zona ultravioleta (etanol) a 293 milimicras $E_1^1 = 1000$. La semicarbazona obtenida de esa materia funde a 158-161° y absorbe en la zona ultravioleta en etanol a 297 milimicras $E_1^1 = 1920$.
10. e) Por tratamiento de pseudoirona con ácido sulfúrico según las indicaciones del Ejemplo 1 a), se obtiene beta-irona bruta que destila en alto vacío (0,02 mm) entre 73 y 78° y posee un índice de refracción de $n_D^{20} = 1,5138$; máximos ultravioleta a 220 y 293 milimicras en etanol. A juzgar por el espectro infrarrojo el producto obtenido contiene 90-95% de beta-irona. La semicarbazona obtenida de ese producto funde a
15. 171-173° y absorbe en la zona ultravioleta en etanol a 276 milimicras $E_1^1 = 850$.
20. EJEMPLO 3.
- a) 15,2 g de 3,7-dimetil-octen-(6)-in-(1)-ol-(3), 15,0 g de 2-etoxi-buteno-(2) y 150 mg de bisulfato potásico en 100 cc de tolueno se refluyen durante dos horas bajo nitrógeno. Se lava la solución reaccionante con solución de bicarbonato sódico y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío de bomba de agua a 40°. El residuo (21,0 g; $n_D^{23} = 1,4748$) muestra solamente débil absorción en el ultravioleta a 275 milimicras ($E_1^1 = 30$) y, según demuestra su espectro infrarrojo, con-
- 25.
- 30.

251214



- tiene, además de un 10% del material de partida, 70-80% de 3,6,10-trimetil-undecatrien-(4,5,9)-ona-(2), la cual se purifica por destilación en alto vacío: punto de ebullición, 95-97°/0,07 mm; $n_D^{25} = 1,4831$. El mismo producto se obtiene empleando 200 mg de cloruro de zinc o 0,1 cc de eterato etílico del trifluoruro bórico como agente de condensación, en lugar de bisulfato potásico, en condiciones idénticas en lo demás; o bien refluendo los materiales de partida en presencia de 0,35 g de ácido oxálico, empleando como disolvente éter de petróleo de alto punto de ebullición (zona de ebullición, 80 a 110°).
5. b) Se disuelven 10,0 g de 3,6,10-trimetil-undecatrien-(4,5,9)-ona-(2) purificada en 100 cc de metanol y se agregan 10 cc de solución 3n de hidróxido sódico. Luego se deja reposar la mezcla durante una hora a 20°. Por extracción con éter de petróleo, lavado con agua, secado sobre sulfato sódico y evaporación del disolvente en el vacío se obtienen 9,5 g de un producto bruto dotado de $n_D^{22} = 1,5193$, máximo de absorción ultravioleta en solución de éter de petróleo a 282 milimicras $E_1^1 = 1070$. La 3,6,10-trimetil-undecatrien-(3,5,9)-ona-(2) pura (isometilseudonona) que se obtiene de ese producto por destilación, presenta las siguientes características: punto de ebullición 105°/0,005 mm; $n_D^{26} = 1,5277$; máximo de absorción ultravioleta en solución de éter de petróleo a 283 milimicras $E_1^1 = 1225$.
10. c) 10 g de 3,6,10-trimetil-undecatrien-(4,5,9)-ona-(2) obtenida según la parte a) de este Ejemplo se disuelven en 50 cc de ácido acético glacial y se calientan durante cinco horas a 70°C. Por extracción con éter de petróleo se obtienen 9,6 g de isometilseudonona bruta, la cual se purifica tal como se ha expuesto en la parte b) precedente de este Ejemplo.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

251214



- d) Se calientan bajo nitrógeno durante 5 minutos a 150° 5 g de 3,6,10-trimetil-undecatrien-(4,5,9)-ona-(2) obtenida según la parte a) de este Ejemplo, con lo que la temperatura en el recipiente de reacción sube a unos 180° a consecuencia de la reacción exotérmica. A juzgar por su espectro ultravioleta, el producto de la reacción contiene más del 80% de isometilseudoionona.
- 5.
- e) Se disuelven en 4 cc de benceno absoluto 7 g de 3,6,10-trimetil-undecatrien-(4,5,9)-ona-(2) y se hace reaccionar con 54 g de ácido fosfórico al 84% en un período de 15 minutos, mientras se agita y se mantiene a 20° la temperatura de la reacción enfriando con agua. A continuación se agita la mezcla durante 30 minutos a 20-25° y por último durante 15 minutos a 30-35°. Al final de este tiempo se vierte la mezcla reaccional sobre 100 g de hielo y se extrae con éter de petróleo. Se lava el extracto con solución de bicarbonato sódico por dos veces y con agua por tres veces, se seca sobre sulfato sódico y luego se elimina el disolvente en vacío de bomba de agua a 45°. Así se obtienen 6,3 g de isometil-alfa-ionona bruta ($n_D^{24} = 1,507$), que se purifica por destilación en alto vacío: punto de ebullición 86-87°/0,5 mm; $n_D^{24} = 1,5004$; máximo de absorción ultravioleta en éter de petróleo a 229 milimicras. La semicarbazona funde a 199-200°.
- 10.
- f) La ciclización de la isometilseudoionona obtenida según la parte b) de este Ejemplo, empleando ácido fosfórico siruposo como agente ciclizante y benceno como disolvente, se efectúa según el procedimiento de la parte e) de este Ejemplo con lo que se obtiene un producto bruto ($n_D^{24} = 1,5007$), que a juzgar por su espectro infrarrojo, contiene un 80% de isometil-alfa-ionona.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



251214

EJEMPLO 4.

- a) 200 g de 3,7-dimetil-octen-(6)-in-(1)-ol-(3), 320 g de 2-etoxi-buteno-(2) y 1 g de bisulfato potásico se refluyen bajo nitrógeno durante dos horas en un matraz que se ha puesto en baño de aceite calentado a 100°. Luego se enfría la mezcla reaccional y se la sacude con solución de bicarbonato sódico. Se evapora a 50° la mezcla sobrenadante en vacío de bomba de agua. El destilado que resulta contiene principalmente, según investigación por cromatografía gaseosa, 2,2-dietoxi-butano, el cual puede volver a elaborarse para convertirlo en 2-etoxi-buteno-(2). El aceite que permanece en el matraz, 290 g, presenta un índice de refracción n_D^{20} de 1,4748 y, según indica el análisis titrimétrico con nitrato de plata, retiene a lo sumo el 10% del compuesto acetilénico. Por destilación del residuo en alto vacío se obtiene 3,6,10-trimetil-undecatrien-(4,5,9)-ona-(2) pura con un rendimiento del 90% aproximadamente, calculado a base del 3,7-dimetil-octen-(6)-in-(1)-ol-(3).
- b) Por ciclización de la 3,6,10-trimetil-undecatrien-(4,5,9)-ona-(2) obtenida en la parte a) de este Ejemplo con ácido fosfórico, según las indicaciones del Ejemplo 3 e), se obtiene isometil-alfa-ionona.

EJEMPLO 5.

- a) 10 g de 3,6,7-trimetil-octen-(6)-in-(1)-ol-(3) y 10 g de 3-etoxi-penteno-(3) - punto de ebullición 108-111°; $n_D^{25} = 1,4107$; preparado a base de cetal dietílico de pentanona-(3) por tratamiento con bisulfato potásico - se disuelven en 100 cc de isooctano y 100 mg de ácido sulfúrico concentrado se agregan a la solución. Luego se refluye bajo nitrógeno durante 30 horas la mezcla reaccional. A continuación se enfría ésta, se la lava con solución de bicarbonato sódico y con agua y se evapora

251214



- en vacío de bomba de agua a 40° . El producto resultante presenta $n_D^{22} = 1,5066$ y, de acuerdo con sus espectros ultravioleta e infrarrojo, comprende principalmente una mezcla de 4,7,10-11-tetrametil-dodecatrien-(5,6,10)-ona-(3) y 4,7,10,11-tetrametil-dodecatrien-(4,6,10)-ona-(3).
5. b) 5 g de la mezcla obtenida en la parte a) de este Ejemplo se disuelven en 5 cc de éter de petróleo y se vierten lentamente en una mezcla de 8 cc de ácido acético glacial y 16 g de ácido sulfúrico concentrado mientras que se agita a -5° . Se remueve la mezcla reaccional durante 15 minutos a -5° , 20 minutos a 10° y luego se vierte sobre hielo. Por extracción con éter de petróleo, se obtienen 4,5 g de iso-n-dimetil-beta-irona bruta; $n_D^{24} = 1,5119$; punto de ebullición, $78-80^{\circ}/0,02$ mm; máximo de absorción ultravioleta en éter de petróleo en solución, a 283 milimicras.
10. 15. E J E M P L O 6.
- a) 16,6 g de 3,6,7-trimetil-octen-(6)-in-(1)-ol-(3) y 15,0 g de 2-etoxi-buteno-(2) se disuelven en 200 cc de tolueno y se agregan 200 mg de cloruro de zinc. Luego se refluje la mezcla reaccional durante 3 horas bajo nitrógeno y se la trabaja tal como se ha expuesto en el Ejemplo 1 a). Se obtienen 21,2 g de producto de reacción, $n_D^{22} = 1,4872$, que a juzgar por su espectro infrarrojo contiene un 60% de 3,6,9,10-tetrametil-undecatrien-(4,5,9)-ona-(2) y un 10% de 3,6,9,10-tetrametil-undecatrien-(3,5,9)-ona-(2). Se calienta esta mezcla bajo nitrógeno a 160° durante 10 minutos. Por destilación en alto vacío de la mezcla reaccional, se obtiene isometilseudoirona pura: punto de ebullición, $105-108^{\circ}/0,03$ mm; $n_D^{22} = 1,5317$; máximo de absorción ultravioleta en éter de petróleo a 283 milimicras, $E_1^1 =$
20. 25. 30. 1220.

251214



- b) 10,7 g de isometilseudoirona se disuelven en 25 cc de benceno absoluto y se tratan con gas trifluoruro bórico a 5°, agitando y enfriando, hasta que se han captado unos 3 g de gas. Luego se agita la mezcla reaccional durante 15 minutos a 15° y se la vierte sobre hielo. Se extrae la mezcla con éter de petróleo, se lava la fase orgánica con solución de hidróxido sódico y con agua y se seca sobre carbonato potásico. Luego se elimina el disolvente en el vacío. Destilando el residuo en alto vacío, se obtienen 8,1 g de isometil-alfa-irona; punto de ebullición, 80-82°/0,1 mm; $n_D^{22} = 1,5050$; máximo de absorción ultravioleta en éter de petróleo, a 229,5 milimicras.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 7.

- Se disuelven en 100 cc de tolueno 10 g de 3,6,7-trimetil-octen-(6)-in-(1)-ol-(3) y 10 g de 2-etoxi-buteno-(2), se agregan 200 mg de ácido p-toluensulfónico y 200 mg de polvo de cobre y se refluje bajo nitrógeno durante 24 horas la mezcla reaccional. Después de elaborar la mezcla reaccional, se obtienen 12,7 g de un producto dotado de $n_D^{23} = 1,5159$, el cual se cicliza a isometil-beta-irona siguiendo las indicaciones del Ejemplo 5; punto de ebullición, 77-79°/0,3 mm; $n_D^{25} = 1,5109$; máximo de absorción ultravioleta en solución de eter de petróleo a 284 milimicras.
- 15.
- 20.

- La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.
- 25.

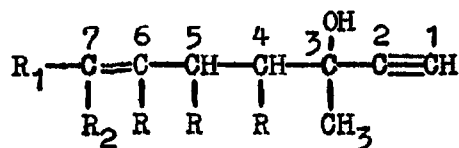
251214



N O T A

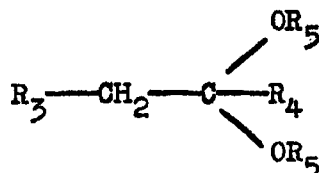
Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones con prioridades suizas núms. 62 489 del 1 de Agosto de 1958 y 67 219 del 12 de Diciembre de 1958, existiendo en ambas unidad de invención:

5. 1. Procedimiento para la fabricación de cetonas insaturadas, que comprende el hacer reaccionar un alcohol propargílico representado por la fórmula general

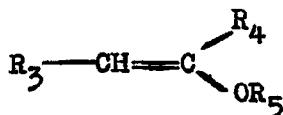


en la cual

10. R_1 representa un radical alquilo provisto de uno a cinco átomos de carbono o el radical fenilo,
 R_2 representa el radical metilo,
 R_1 y R_2 tomados juntos representan un radical de tetrametileno o pentametileno y cada
 R representa hidrógeno o el radical metilo,
15. con un cetal representado por la fórmula general



o un éter enólico representado por la fórmula general





251214

en la cual

R_3 representa hidrógeno, un radical alquilo inferior o alqueno inferior,

R_4 y R_5 representan un radical alquilo inferior, y

5. R_3 y R_4 tomados juntos representan un puente de polimetileno, en presencia de un agente de condensación acídica, y si se desea después de la isomerización, el someter el producto reaccional a ciclización por tratamiento con ácido.

10. 2. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, que comprende el empleo de un ácido mineral fuerte, como por ejemplo ácido sulfúrico, en calidad de agente acídico de condensación.

15. 3. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, que comprende el empleo de una sal de reacción acídica, por ejemplo el bisulfato potásico, en calidad de agente acídico de condensación.

20. 4. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, que comprende el empleo de ácidos orgánicos fuertes, como por ejemplo el ácido p-toluensulfónico, el ácido oxálico o el ácido tricloracético, como agente acídico de condensación.

5. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, que comprende el empleo de un "ácido Lewis", como por ejemplo el cloruro de zinc o el trifluoruro bórico, como agente acídico de condensación.

25. 6. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, en el cual la reacción del alcohol propargílico con el éter enólico se efectúa en presencia de un agente fijador de alcoholes.

30. 7. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 6, que comprende el empleo de un exceso de éter enólico

251214 31



en calidad de agente fijador de alcoholes.

8. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 7, en el cual se hace reaccionar 3,7-dimetil-octen-(6)-in-(1)-ol-(3) o bien 3,6,7-trimetil-octen-(6)-in-(1)-ol-(3) con un éter alquílico inferior de isopropenilo.
- 5.

9. Procedimiento para la fabricación de cetonas insaturadas.

- Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintidós hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.
- 10.

Madrid, a 31 de Julio de 1959.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE SOCIETE ANONYME.

p. a.

[Handwritten signature]

tr:SB
R/rm.