

RAN 6101/18-01



361.552

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I.P.C.  
CLASE C07 A 01  
SUBCLASE D N

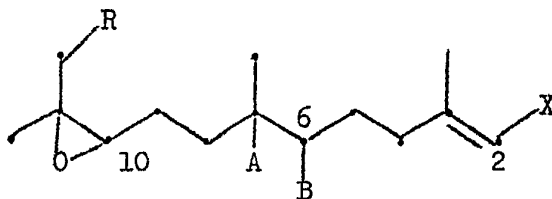
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE COMPUESTOS EPÓXIDOS"  
a favor de la firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., entidad  
suiza, residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

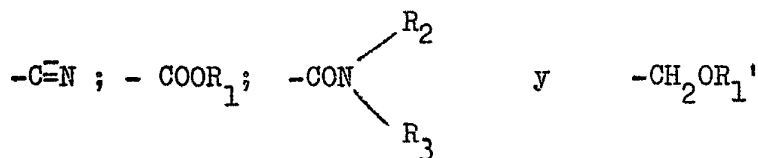
Este invento se refiere a un procedimiento para  
la producción de compuestos epóxidos de la fórmula general



I

en la que R representa hidrógeno o alquilo inferior; X re-  
5. presenta uno de los grupos

POOR  
QUALITY



- donde  $\text{R}_1$  representa hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o di-(alquilo inferior)-aminoalquilo,  $\text{R}_1'$  representa alquilo inferior, fenilo o di-(alquilo inferior)aminoalquilo y  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  representan, individualmente, hidrógeno o alquilo inferior o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que puede contener un átomo de oxígeno, de nitrógeno o de azufre como otro heteroátomo más; y A y B denotan, individualmente, hidrógeno o, juntos, un enlace de carbono a carbono o un puente de oxígeno, con la salvedad de que cuando R representa hidrógeno y A y B juntos representan un enlace de carbono a carbono,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_1'$  representan un grupo alquílico provisto de 2 átomos de carbono a lo menos, fenilo o di-(alquilo inferior)-aminoalquilo.

- Un grupo alcóxicarbonílico X significa principalmente un grupo alcóxicarbonílico inferior que tiene 6 átomos de carbono a lo sumo; por ejemplo, un grupo metoxi-, etoxi- o isopropoxi-carbonílico, en especial el grupo metoxicarbonílico. Un grupo aminocarbonílico X puede estar monosustituido o bisustituido por alquilo inferior con 6 átomos de carbono a lo sumo, por ejemplo por metilo,



- etilo o isopropilo, y especialmente por metilo. Los grupos dialquilaminoalquílicos  $R_1$  y  $R_1'$  también contiene grupos alquílicos inferiores con 6 átomos de carbono a lo sumo; por ejemplo, metilo, etilo e isopropilo. Los substituyentes  $R_2$  y  $R_3$  pueden, junto con el átomo de nitrógeno unido, representar un grupo heterocíclico saturado de 6 o 6 miembros, optativamente provisto de un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre como otro heteroátomo más. Los ejemplos de tales grupos incluyen pirrolidino, piperidino, pirimidino y morfolino.

10. Cuando X significa un grupo alcoximetilénico, el radical alcoílico significa principalmente un grupo alcoílico inferior con 6 átomos de carbono a lo sumo; por ejemplo, un grupo metoxílico, etoxílico o isopropoxílico, y en especial el grupo metoxílico. Un substituyente alquílico inferior R denota alquilo inferior con 6 átomos de carbono a lo sumo; por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo.

Los ejemplos representativos de los compuestos obtenidos por el procedimiento de este invento incluyen:

20. el éster metílico de ácido 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-trideca-2,6-dien-1-oico,  
el éster etílico del ácido 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-trideca-2,6-dien-1-oico,  
la amida de ácido 10,11-epoxi-N,N-diethyl-3,7,11-trimetil-dodec-2-cis/trans-en-1-oico,



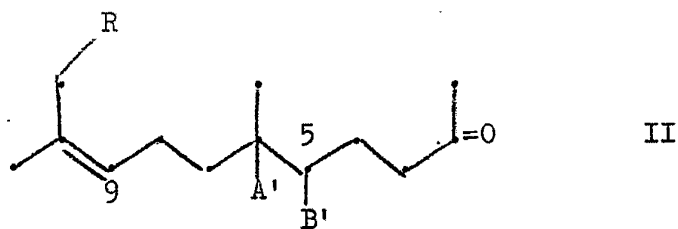
la amida de ácido 10,11-epoxi-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-2-cis/trans,6-trans-dodecadien-1-oico,

la amida de ácido 10,11-epoxi-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-2-cis/trans,6-cis-dodecadien-1-oico y

5. la amida de ácido 6,7;10,11-diepoxi-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-6,7-trans-dodec-2-cis/trans-en-1-oico.

De acuerdo con el procedimiento de este invento, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

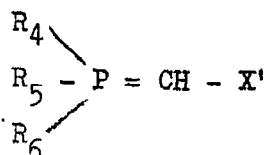
10.



15.

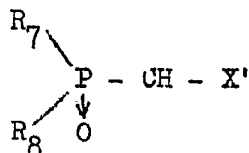
en la que R tiene el significado que se ha expuesto antes, mientras que A' y B' denotan, individualmente, hidrógeno o, juntos, un enlace de carbono a carbono, con un fosforano de la fórmula general

= 5 =



III

5. o con un óxido de fosfina de la fórmula general



IV

10.

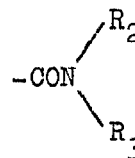
donde X' representa uno de los grupos

15.

$-C \equiv N$ ;

$-COOR'_1$

y



20.

en los que  $R'_1$  representa alquilo inferior, fenilo o di-(alquilo inferior)-aminoalquilo,  $R_2$  y  $R_3$  representan, individualmente, hidrógeno o alquilo inferior o, junto con el átomo de nitrógeno unido, un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que optativamente contienen un átomo de oxígeno, de



nitrógeno o de azufre como un heteroátomo más;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan arilo o dialquilamino, y

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representan arilo, alcoxilo o ariloxilo,

5. se transforma, si se desea, un grupo alcoxicarbonílico presente en un grupo aminocarbonílico y el producto obtenido se convierte en un epóxido; o bien se convierte en un epóxido un compuesto de la fórmula general II y se le hace reaccionar con un óxido de fosfina de la fórmula IV; o bien se hace
10. reaccionar un compuesto de la fórmula II con acetileno; se hidrogena parcialmente el producto obtenido y, o bien se le somete a una reordenación alílica en presencia de un alcohol y un ácido, o bien se le convierte en un haluro primario con reordenación alílica y luego, o bien se hace reaccionar
15. con un alcoholato de metal alcalino y se convierte el producto obtenido en un epóxido, o bien se hace reaccionar con un alcanoato de metal alcalino y el producto obtenido se convierte en un epóxido y se hidroliza por cualquier orden de sucesión y luego se hace reaccionar con un haluro de alquilo
20. el alcohol primario obtenido; y, si se desea, se saponifica un compuesto de la fórmula I obtenido en el que X denote un grupo alcoxicarbonílico.

Los compuestos de partida de la fórmula II empleados en el procedimiento de este invento son, en parte, com-

25. puestos conocidos, que pueden prepararse de manera ya de sí



conocida. Substancias de partida características son, por ejemplo:

- la 6,10-dimetil-undeca-5,9-dien-2-ona (geranilacetona),
- la 6,10-dimetil-dodeca-5,9-dien-ona y
- 5. la 6,10-dimetil-undec-9-en-2-ona (citronelilacetona).

- Los fosforanos de la fórmula III preparables a partir de las respectivas sales de fosfonio pueden llevar radicales arílicos o dialquilamínicos. Los radicales arílicos denotados por  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  incluyen todos los radicales arílicos comunmente conocidos; por ejemplo, radicales mononucleares tales como fenilo, fenilo substituído (como toluilo, xililo, mesitilo y p-metoxi-fenilo) y radicales polinucleares (como naftilo, antrilo, fenantrilo y azulilo).
- 10.

- Los radicales dialquilamínicos  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son preferentemente radicales dialquilamínicos inferiores, con 4 átomos de carbono a lo sumo cada uno; por ejemplo, dimetil-, dietil- y di-isopropil-amino.
- 15.

- La reacción del compuesto de partida de la fórmula II con un fosforano de la fórmula III se efectúa preferentemente en presencia de una cantidad catalítica de un ácido orgánico (de preferencia, ácido acético o ácido benzoico) y en presencia de un disolvente (como benceno, tolueno, dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano o dioxano), a temperatura desde la ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente.
- 20.
- 25.



El óxido de fosfina de la fórmula IV puede llevar radicales arílicos, alcoxílicos o ariloxílicos. Los radicales arílicos denotados por los símbolos  $R_7$  y  $R_8$  pueden, igual que los radicales  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  de los fosforanos de la fórmula III, ser radicales arílicos mononucleares o polinucleares, substituídos o insubstituídos. Respecto a los radicales alcoxílicos, se prefieren los radicales alcoxílicos inferiores con 4 átomos de carbono a lo sumo (por ejemplo, metoxilo, etoxilo e isopropoxilo). Respecto a los radicales ariloxílicos, se prefieren especialmente los grupos fenoxílicos (que pueden estar substituídos una o varias veces por diversos grupos, por ejemplo por alquilo, alcoxilo, halógeno, nitro o dialquilamino).

5.  
10.  
15.

La reacción de un compuesto de partida de la fórmula II (que puede estar epoxidado) con un óxido de fosfina de la fórmula IV se efectúa normalmente en presencia de una base, de preferencia en presencia de un disolvente orgánico inerte. Así, por ejemplo, esta reacción puede efectuarse en presencia de hidruro sódico en benceno, tolueno, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano; o en presencia de un alcoholato de metalalcalino en un alcohol (por ejemplo, metilato sódico en metanol), a temperatura desde 0° hasta la ambiente. Según una modalidad preferida,

20.

25.



el compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con un óxido de fosfina de la fórmula IV, en presencia de unos 2 moles de hidruro sódico en dioxano absoluto, y el exceso de hidruro sódico se descompone, por ejemplo, mediante adición de etanol absoluto.

- 5.
- Los compuestos de la fórmula I en los que X representa un grupo amídico terciario son asequibles por condensación de un compuesto de la fórmula II con un (terciamido-metil)-fosforano de la fórmula III. Los compuestos de la
10. fórmula I en los que X representa un grupo amídico terciario o un grupo amídico primario o secundario pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II directamente con una amida de la fórmula IV y epoxidándolo, o bien primeramente epoxidándolo y luego haciéndolo reaccionar con
15. una amida de la fórmula IV, o bien saponificando de manera conocida (por ejemplo, mediante tratamiento con sosa caustica acuosoalcohólica) un éster obtenido por reacción de un compuesto de la fórmula II con un éster de los compuestos III o IV, transformando el ácido libre obtenido, por acción de
20. un agente halogenante (por ejemplo, cloruro de tionilo), en el haluro de ácido y haciendo reaccionar éste con amoníaco o con una amina monosustituída o disustituída, para obtener la amida deseada, y epoxidando ésta.



- Los compuestos de la fórmula I en los que X representa un grupo alcoximetilénico pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con acetileno, de manera ya de sí conocida (por ejemplo, en presencia de amida sódica en amoníaco líquido), hidrogenando parcialmente, con ayuda de un catalizador parcialmente desactivado (por ejemplo, con ayuda de un catalizador de plomo-paladio parcialmente desactivado con quinolina), el compuesto triple insaturado obtenido y, o bien sometiendo el producto obtenido a una reordenación alílica en presencia de un alcohol en medio ácido, o bien convirtiéndolo en un haluro primario, con reordenación alílica, por halogenación.
- 5.
- 10.

- Este compuesto halogenado puede entonces hacerse reaccionar con un alcoholato de metal alcalino y epoxidarse con ayuda de un perácido o con N-bromosuccinimida-agua. Sin embargo, el compuesto halogenado puede también hacerse reaccionar con un alcanoato de metal alcalino y el producto epoxidarse con ayuda de un perácido o con N-bromosuccinimida-agua y luego saponificarse, o bien primeramente saponificarse y luego epoxidarse utilizando un perácido. En ambos casos, el alcohol primario obtenido puede luego eterificarse por reacción con un haluro de alquilo (por ejemplo, yoduro de etilo) en presencia de una base (de preferencia, hidruro sódico), en un disolvente como el dioxano, el tetrahidrofurano o el 1,2-dimetoxietano, o en presencia de un alcoholato de metal alcalino en un alcohol y a temperatura de 0°C hasta la ambiente.
- 15.
- 20.
- 25.



- El compuesto de partida de la fórmula II o el producto formado por reacción de un compuesto de la fórmula II con un fosforano de la fórmula III o un óxido de fosfina de la fórmula IV puede epoxidarse por tratamiento con un agente oxidante (de preferencia, por tratamiento con N-bromosuccinimida-agua o con un perácido orgánico). Agentes oxidantes particularmente aptos, además de N-bromosuccinimida-agua, son, por ejemplo, el ácido peracético, el ácido perbenzoico, el ácido m-cloroperbenzoico y el ácido perftálico. La epoxidación
5. se efectúa convenientemente disolviendo el compuesto en cuestión en un disolvente inerte (de preferencia, un hidrocarburo halogenado, como el cloruro de metileno, o cloroformo) y tratándolo con el agente oxidante a temperatura desde 0°C hasta la ambiente; o suspendiendo el compuesto en cuestión en agua, tratándolo
10. con una cantidad suficiente de un disolvente inerte (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano), para obtener una solución concentrada homogénea, y añadiendo a esta solución N-bromosuccinimida por porciones y a temperatura desde 0°C hasta la ambiente. La bromhidrina resultante
15. puede ser convertida con facilidad en un epóxido por reacción con álcali (especialmente, por reacción con etilato sódico en etanol). La ventaja particular de este método radica en que solo se oxida el enlace doble terminal del polieno terpenoide .
- 20.
25. Los compuestos de la fórmula I son aptos para combatir las plagas, lo mismo que los endoparásitos y los



- ectoparásitos. En contraste con la mayoría de los agentes  
pesticidas conocidos hasta ahora, los cuales matan, tullen  
o ahuyentan los animales actuando como venenos por contacto  
o por ingestión, los compuestos de la fórmula I obtenibles  
5. por el procedimiento de este invento afectan al sistema  
hormonal del organismo de los animales. En los insectos,  
se perturba, por ejemplo, la transformación en imago. La  
sucesión de las generaciones queda interrumpida y los anima-  
les son exterminados indirectamente. Estos compuestos re-  
10. sultan prácticamente atóxicos para los vertebrados: la  
toxicidad de los compuestos de la fórmula I en los vertebra-  
dos es superior a 1000 mg por kg de peso corporal. Además,  
los nuevos compuestos se degradan con facilidad, lo que  
excluye el riesgo de acumulación. Los compuestos pueden  
15. emplearse por lo tanto sin vacilar para combatir las plagas  
y los parásitos en el hombre, los animales, las plantas,  
los provisiones y los géneros textiles.

- Estos compuestos son especialmente aptos para  
combatir animales invertebrados. Como se expone con mayor  
20. precisión más adelante, en general una concentración de  
sustancia activa de 0,01 a 0,1% es ya suficiente para  
asegurar el efecto deseado.

- Las sustancias activas pueden emplearse, por  
ejemplo, en forma de emulsiones, suspensiones, agentes de  
25. espolvoreo, soluciones o aerosoles. En casos especiales,



- la materia que ha de protegerse (por ejemplo, alimentos, semillas o géneros textiles) puede también impregnarse directamente con la substancia activa en cuestión o con una solución de la substancia activa. La substancia activa puede, además, emplearse también en una forma que sólo desprendan la substancia activa por acción de influencias externas (por ejemplo, al contacto con la humedad) o únicamente dentro del propio cuerpo del animal. Asimismo es posible utilizar los compuestos de la fórmula I en mezcla con otros agentes pesticidas conocidos.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento.

EJEMPLO 1.

- Se mezclan 39,2 g de 6,10-dimetil-undec-9-en-2-ona (citronelil-acetona) con una solución de 44,8 g de óxido de (etoxicarbonilmetil)-dietoxi-fosfina en 200 cc de etanol absoluto, se enfría hasta 0-5°C y se trata la mezcla a gotas con una solución de 4,6 g de sodio en 100 cc de etanol absoluto. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente por 2 horas y luego se la vierte en hielo y se la extrae a fondo con éter. Los extractos etéreos, combinados, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El éster etílico residual de ácido 3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,10-dien-1-oico se purifica por destilación; punto de ebullición:



- 20 g del éster etílico de ácido 3,7,11-trimetil-  
-dodeca-2-cis/trans-10-dien-1-oico se disuelven en 200 cc  
de cloruro de metileno, se enfría la solución hasta 0-5°C  
y se la trata poco a poco con 16 g de ácido m-cloroperbenzóico.  
5. Se agita la mezcla a 0° por 45 minutos, se la sacude dos  
veces con sosa cáustica 1-n y con agua helada, se la lava  
luego con agua hasta neutralidad, se la seca sobre sulfato  
sódico y se la evapora. El éster etílico residual de ácido  
10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-dodec-2-cis/trans-en-1-oico  
10. hierve a 122-124°C/0,1 Torr después de rectificación.

EJEMPLO 2.

- Se mezclan 32,8 g de 6,10-dimetil-dodeca-5,9-dien-  
-2-ona cis/trans (geranilacetona E) con una solución de  
33 g de óxido de (metoxicarbonil-metil)-dietoxi-fosfina en  
15. 350 cc de dimetilformamida. Se enfría la mezcla reaccional  
hasta 0-1°C, se la trata a gotas con una solución de 3,6 g  
de sodio en 38 cc de metanol absoluto, se la agita a 40°C  
por tres horas y luego se la vierte en hielo y se la extrae  
a fondo con éter de petróleo (de punto de ebullición bajo).  
20. Los extractos combinados se lavan hasta neutralidad con una  
solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre  
sulfato sódico y se evaporan. El éster metílico residual  
de ácido 3,7,11-trimetil-trideca-2,6,10-trien-1-oico  
cis/trans se purifica por destilación. Punto de ebullición:



1112/0,2 Torr.

- 20 g del éster metílico de ácido 3,7,11-trimetil-  
-trideca-2,6,10-trien-1-oico cis/trans se disuelven en  
300 cc de cloruro de metileno, se enfría la solución hasta  
5. 0° y se la trata poco a poco con 15,8 g de ácido m-cloroper-  
benzoico. Se agita la mezcla a 0° por 90 minutos, se la  
sacude dos veces con sosa cáustica l-n y con agua helada,  
se la lava luego con agua hasta neutralidad, se la seca sobre  
sulfato sódico y se la evapora. El éster metílico residual  
10. de ácido 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-trideca-2,6-dien-1-oico  
cis/trans hierve a 107-108°C/0,04 Torr después de doble rec-  
tificación.

EJEMPLO 3.

- Se introducen en el curso de 25 minutos, a 20-25°C,  
15. 18,8 g de óxido de (etoxicarbonil-metil)-dietoxifosfina en  
una suspensión constituida por una dispersión al 56,7% de  
3,39 g de hidruro sódico en aceite mineral y 120 cc de éter  
dietílico. Tan pronto como cesa el desprendimiento de  
hidrógeno, se añaden a gotas, a 20-25°C y en el curso de  
20. 30 minutos, 17,9 g de 9,10-epoxi-6,10-dimetil-dodec-5-en-2-  
-ona en 20 cc de éter dietílico. Se agita la mezcla reaccio-  
nal a 20-30°C por 2 horas y luego se la vierte en agua y  
se la extrae con éter. Se lava con agua la fase etérea, se  
la seca sobre sulfato sódico, se la filtra y se la evapora  
25. bajo presión reducida. El éster etílico residual de ácido



10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-trideca-2,6-dien-1-oico se purifica por rectificación.

De manera análoga, cuando se emplea

5. - 9,10-epoxi-6,10-dimetil-dodec-5-en-2-ona  
o 5,6;9,10-diepoxi-6,10-dimetil-dodec-2-ona,

por reacción con óxido de (ciano-metil)-dietoxi-fosfina se obtiene

10. 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-trideca-2,6-dien-1-nitrilo o 6,7;10,11-diepoxi-3,7,11-trimetil-tridec-2-en-1-nitrilo.

EJEMPLO 4.

15. Se disuelven en 100 cc de benceno absoluto 19,6 g de 6,10-dimetil-undec-9-en-2-ona (citronelilacetona) junto con 35 g de (etoxicarbonil-metil)-trifenil-fosforano y 3 g de ácido benzoico. Se calienta la mezcla reaccional en condiciones de reflujo durante 22 horas, bajo capa de nitrógeno, y luego se la evapora, se la recoge en 500 cc de metanol al 80% y se la extrae a fondo con hexano. Los extractos combina-
20. dos se lavan con una solución acuosa saturada de hidrocarbonato sódico, enfriada a la temperatura del hielo, y con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El éster etílico residual de ácido 3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans, 10-dien-1-oico se purifica por destilación. Punto de ebul-
25. llición: 89-90°C/0,02 Torr.



15 g del éster etílico de ácido 3,7,11-trimetil-  
-dodeca-2-cis/trans,10-dien-1-oico se introducen en 500 cc  
de sosa cáustica etanólicoacuosa al 50%, 0,5-n y se agita  
a la temperatura ambiente por 5 días. A continuación se  
5. diluye la mezcla reaccional con 1000 cc de agua, se la  
extrae con éter por dos veces, se acidifica la solución  
acuosoalcalina con ácido clorhídrico 3-n y se la extrae a  
fondo con éter. Los extractos combinados se lavan hasta  
neutralidad con una solución acuosa saturada de cloruro  
10. sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evaporan. El  
ácido 3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,10-dien-1-oico  
residual se purifica por destilación. Punto de ebullición:  
128°C/0,1 Torr.

14,8 g del ácido 3,7,11-trimetil-dodeca-2-  
15. -cis/trans,10-dien-1-oico se mezclan con 4,92 g de piri-  
dina y 50 cc de éter absoluto y, a gotas y refrigerando con  
hielo, se trata la mezcla con 9,5 g de cloruro de tionilo.  
Al hacerse esto, la temperatura interna no debe exceder de  
6°C. A continuación se agita la mezcla reaccional a 35°C  
20. por 30 minutos, se separan por filtración los sólidos que  
se han segregado y se los lava con agua. Se evapora la fase  
etérea, se recoge el residuo en unos 100 cc de éter y, a  
gotas y refrigerando con hielo, se trata con 21,9 g de  
dietilamina en 40 cc de éter. Al cabo de 30 minutos, se  
25. vierte la mezcla en hielo y se la extrae a fondo con éter.



Los extractos combinados se lavan con una solución saturada de hidrocarbonato sódico, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. La amida residual de ácido N,N-dietil-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,10-dien-1-oico se purifica por destilación. Punto de ebullición: 130°C/0,05 Torr.

10. 16,1 g de la amida de ácido N,N-dietil-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,10-dien-1-oico se disuelven en 160 cc de cloruro de metileno, se enfría la solución hasta 0° y se la trata poco a poco con 11,4 g de ácido m-cloroperbenzoico. Se agita la mezcla a 0° por una hora y luego se la lava con sosa cáustica 1-n, enfriada con hielo, y a continuación con solución saturada de sal común, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. La amida residual de ácido 10,11-epoxi-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-dodec-2-cis/trans-en-1-oico hierve a 150°C/0,06 Torr, después de rectificación.

De manera análoga, cuando se emplea:

- ácido 3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,10-dien-1-oico, cloruro de tionilo y amoníaco;

20. se obtiene

- amida de ácido 3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,10-dien-1-oico y de ésta, por epoxidación, amida de ácido 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-dodec-2-cis/trans-en-1-oico.



Punto de ebullición: 180°, C/0,05 Torr (destilación en tubo de bolas),

o cuando se emplea

- 6,10-dimetil-dodeca-9-en-ona

5. y a continuación se epoxida, se obtiene amida de ácido 10,11-epoxi-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-trideca-2-en-1-oico.

#### EJEMPLO 5

- Se lavan dos veces con 50 cc de hexano 9,6 g de hidru-  
10. ro sódico (al 50% en aceite mineral) y, después de añadir 70 cc de dioxano absoluto, se tratan, a 10-12°C, con 19,5 g de dietilfosfonoacetamida en 50 cc de dioxano y a continuación se agita por 1½ horas a la temperatura ambiente. Luego se enfría la mezcla reaccional hasta 10-12°C y a esta temperatura se la  
15. trata a gotas con 19,4 g de 6,10-dimetil-undeca-5-trans-9-dien-2-ona (trans-geranilacetona). Después de agitar por 20 horas a la temperatura ambiente, se trata la mezcla cuidadosamente con 6 cc de ácido acético glacial, para destruir el exceso de hidruro sódico, y luego se la vierte en 500 cc de solución de  
20. cloruro sódico, se la extrae con éter y se la elabora. La amida de ácido 3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans,10-trien-1-oico (20,6 g), obtenida por cromatografía con hexano/acetato de etilo (1:1) sobre gel de sílice, seguida por destilación en alto vacío, hierve, después de la destilación, a 127-129°C/  
25. 0,001 Torr. El compuesto puede ser transformado por epoxida-



ción de la amida de ácido 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans-dien-1-oico.

De manera análoga, con el uso de

5. - hidruro sódico (al 50% en aceite mineral), dietilfosfono-N-isobutil-acetamida y 6,10-dimetil-undeca-5-trans-9-dien-2-ona (trans-geranilacetona),  
puede obtenerse amida de ácido N-isobutil-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans,10-trien-1-oico, de punto de ebullición 137-139°C/0,005 Torr; por epoxidación de ésta, la
10. amida de ácido 10,11-epoxi-N-isobutil-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans, 6-trans-dien-1-oico; con el uso de  
- hidruro sódico (al 50% en aceite mineral), dietilfosfono-N,N-dietilacetamida y 6,10-dimetil-undeca-5-trans-9-dien-2-ona (trans-geranilacetona),
15. puede obtenerse amida de ácido N,N-dietil-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans,10-trien-1-oico, de punto de ebullición 115-117°C/0,015 Torr; y por epoxidación de ésta de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 6 amida de ácido 10,11-epoxi-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans-
20. -6-trans-dien-1-oico.

#### EJEMPLO 6

- A 7,3 g de la amida de ácido N,N-dietil-3,7,11-trimetil-2-cis/trans,6-trans,10-didecatrien-1-oico (obtenido según el Ejemplo 5) en 50 cc de tetrahidrofurano y
25. 10 cc de agua destilada se añaden a gotas y a 0 -5°C 4,7 g de



N-bromosuccinimida y luego se agita la mezcla reaccional a esta temperatura por 6 horas. A continuación se vierte la mezcla en una solución saturada de cloruro sódico, se la extrae con hexano y se la elabora. Por cromatografía con hexano/acetato de etilo (1:1) sobre gel de sílice se obtiene

5. amida pura de ácido N,N-dietil-10-bromo-11-hidroxi-3,7,11-trimetil-2-cis/trans,6-dodecadien-1-oico.

A 2,22 g de este compuesto en 3 cc de metanol absoluto se añade a gotas una solución de 131 mg de sodio en 3 cc de metanol absoluto a temperatura de 0° a 3°C. Se agita la mezcla por  $\frac{1}{2}$  hora, se la vierte en 250 cc de solución saturada de cloruro sódico, se la extrae con hexano y se la elabora.

10. La amida purificada de ácido 10,11-epoxi-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-2-cis/trans,6-trans-dodecadien-1-oico obtenida por

15. destilación hierve a 140°C/0,015 Torr.

De manera análoga, con el uso de

- 6,10-dimetil-undeca-5-cis-9-dien-2-ona (cis-geranilacetona), se obtiene la respectiva 2-cis/trans,6-cis-amina y de éste, pasando por el compuesto 2-cis/trans,6-cis-bromohidrina, se obtiene:
- 20. -la amida de ácido 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-2-cis/trans,6-cis-dodecadien-1-oico,
- la amida de ácido 10,11-epoxi-N-isobutil-3,7,11-trimetil-2-cis/trans,6-cis-dodecadien-1-oico y



- la amida de ácido 10,11-epoxi-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-2-cis/trans,6-cis-dodecadien-1-oico, de punto de ebullición 140-145°C/0,005 Torr (destilación en tubo de bolas),  $n_D^{20} = 1,4924$ ;
- 5. o con el uso de:
  - 6,10-dimetil-dodeca-5,9-dien-2-ona, se obtiene
  - la amida de ácido 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-trideca-2,6-dien-1-oico,
- 10.
  - la amida de ácido 10,11-epoxi-N-isobutil-3,7,11-trimetil-trideca-2,6-dien-1-oico, y
  - la amida de ácido 10,11-epoxi-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-trideca-2,6-dien-1-oico.

15. EJEMPLO 7.

Se añaden en porciones y a 5°C 4,7 g de N-bromo-succinimida a una solución homogénea de 4,86 g de 6,10-dimetil-undeca-5-trans-9-dien-2-ona (trans-geranilacetona), 10 cc de agua destilada y 50 cc de tetrahydrofurano. Se agita la mezcla reaccional a 5°C durante 3 horas y luego a la temperatura ambiente por 19 horas, se la vierte en una solución saturada de cloruro sódico, se la extrae con hexano y se la elabora. Por cromatografía con hexano/acetato de etilo (1:1) sobre gel de sílice se obtienen 2,8 g de



trans-9-bromo-10-hidroxi-6,10-dimetil-5-undecen-2-ona pura,  
de punto de ebullición 104-107°C/0,001 Torr (descomposición),  
 $n_D^{20} = 1,500$ .

5. A una solución de 50,9 g de la trans-9-bromo-10-  
-hidroxi-6,10-dimetil-5-undecen-2-ona en 87,5 cc de metanol  
absoluto se añade a gotas, en un período de 45 minutos y  
a temperatura de 0°C a 3°C, una solución de 4,3 g de sodio  
en 87,5 cc de metanol absoluto. Se agita la mezcla reac-  
cional por 30 minutos y luego se la vierte en 1000 cc de  
10. solución saturada de cloruro sódico, se la extrae con hexano  
y se la elabora. La trans-9,10-epoxi-6,10-dimetil-5-  
-undecen-2-ona pura (29,4 g) obtenida por destilación  
hierve a 79-80°C/0,08 Torr;  $n_D^{20} = 1,4638$ .

15. Se lavan dos veces con 50 cc de hexano absoluto  
y 5,47 g de hidruro sódico (al 50% en aceite mineral) y,  
después de añadir 30 cc de dioxano absoluto, se tratan a  
gotas y a 10-12°C con 11,2 g de dietilfosfonoacetamida en  
30 cc de dioxano absoluto (disuelto en caliente). Se agita  
20. la mezcla reaccional a la temperatura ambiente por 1½  
horas y a continuación se la trata a gotas y a 10-12°C con  
12 g de trans-9,10-epoxi-6,10-dimetil-5-undecen-2-ona. Se  
agita la mezcla a la temperatura ambiente por 20 horas, se  
la trata, mientras se refrigera con hielo, con 5 cc de etanol  
absoluto, para destruir el exceso de hidruro sódico, se la  
25. extrae con éter y se la elabora. La amida de ácido 10,11-



-epoxi-3,7,11-trimetil-2-cis/trans,6-trans-dodecadien-1-  
-oico (11 g), obtenida después de cromatografía sobre gel  
de sílice con acetato de etilo como eluyente y de destilación  
en alto vacío, hierve a 155°C/0,005 Torr.

5. De manera análoga, con el uso de

- hidruro sódico (al 50% en aceite mineral), dietilfosfono-  
-N-isobutil-acetamida y trans-9,10-epoxi-6,10-dimetil-  
-5-undecen-2-ona,

10. se obtiene amida de ácido 10,11-epoxi-N-isobutil-3,7,11-  
-trimetil-2-cis/trans,6-trans-dodecadien-1-oico, de punto  
de ebullición 162°C/0,01 Torr; con el uso de

- hidruro sódico (al 50% en aceite mineral), dietilfosfono-  
-N,N-dietil-acetamida y trans-9,10-epoxi-6,10-dimetil-  
15. -5-undecen-2-ona,

se obtiene amida de ácido 10,11-epoxi-N,N-dietil-3,7,11-  
-trimetil-2-cis/trans,6-trans-dodecadien-1-oico, de punto  
de ebullición 140°C/0,015 Torr; con el uso de

20. - 6,10-dimetil-undeca-5-cis-9-dien-2-ona (cis-generanilace-  
tona)

pasando por la cis-9,10-epoxi-6,10-dimetil-5-undecen-2-ona  
(epóxido de cis-geranilacetona),

se obtuvo amida de ácido 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-2-





- solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El éster etílico residual de ácido 3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis(22%)/trans(78%),6-trans,10-trien-1-oico se purifica por destilación. Punto de ebullición: 125-126°C/0,04 Torr. El compuesto puede ser transformado por epoxidación en el éster etílico de ácido 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis(22%)/trans(78%),6-trans-dien-1-oico.

De manera análoga, cuando se emplea

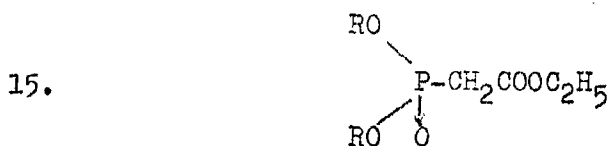
10. - 6,10-dimetil-undeca-5,9-dien-2-ona,  
por reacción con óxido de (ciano-metil)-dietoxi-fosfina y epoxidación consecutiva se obtiene 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2,6-dien-1-nitrilo o 6,7;10,11-diepoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-en-1-nitrilo.
15. EJEMPLO 9.

- Se lavan dos veces con 100 cc de hexano 19,2 g de hidruro sódico (al 50% en aceite mineral), se enfría hasta 0-10°C y, después de añadir 200 cc de tetrahidrofurano absoluto, se trata a gotas con 44,8 g de óxido de (etoxicarbonil-metil)-dietoxi-fosfina. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente por 1½ horas, se la combina gradualmente, a 5-15°C, con 38,8 g de 6,10-dimetil-undeca-5-trans-9-dien-2-ona (trans-geranilacetona), se la agita por 20 horas a la temperatura ambiente y luego se la trata cuidadosamente y



- mientras se refrigera con hielo con 30 cc de etanol absoluto, para destruir el exceso de hidruro sódico. Luego se vierte la mezcla reaccional en 2000 cc de solución saturada de cloruro
5. sódico, se la extrae con éter, se la lava, se la seca y se la evapora. El éster etílico residual de ácido 3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis(30%)/trans (70%),6-trans,10-trien-1-oico hierve, después de destilación, a 115-117°C/0,2 Torr; rendimiento, 68%. El compuesto puede ser transformado por epoxidación en el éster
10. etílico de ácido 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis(30%)/trans(70%),6-trans-dien-1-oico.

De manera análoga, por reacción de geranilacetona con varios óxidos de fosfina de la fórmula general



- en tetrahidrofurano que contiene hidruro sódico, se obtiene éster etílico de ácido 3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans, 6-trans,10-trien-1-oico o éster etílico de ácido 10,11-epoxi-
20. -3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans-dien-1-oico, respectivamente con el contenido 2-cis/trans siguiente:



R	cis	trans	Rendimiento de mezcla 2-cis/trans	
5.	fenilo	40	60	75%
	2-cloro-fenilo	42	58	60%
	2-fluoro-fenilo	44	56	65%
10.	2-bromo-fenilo	44	56	64%
	2-metoxi-fenilo	32	68	69%
15.	2,4-dicloro-fenilo	45	55	73%
	4-nitro-fenilo	46	54	59%
	3-nitro-fenilo	44	36	65%
20.	2,6-dicloro-fenilo	26	74	30%



Los disolventes preferidos son el tetrahidrofurano, el dioxano y el 1,2-dimetoxietano.

EJEMPLO 10.

- Se agitan 45 g de éster etílico de ácido 3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans,10-trien-1-oico en 1500 cc de sosa cáustica etanólicoacuosa al 50%, 0,5-n, a 50°C y por 48 horas. A continuación se diluye la mezcla reaccional con 3000 cc de agua, se la extrae dos veces con éter, se acidifica la solución acuosoalcalina con ácido clorhídrico 2-n, mientras se refrigera con hielo, y se la extrae a fondo con éter. Los extractos combinados se lavan hasta neutralidad con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El ácido 3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans,10-trien-1-oico residual se purifica por destilación; punto de ebullición: 129-130°C/0,1 Torr.

- 33,8 g del ácido 3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans,10-trien-1-oico se mezclan con 11,4 g de piridina y 120 cc de éter absoluto y, mientras se refrigera con hielo, se trata la mezcla a gotas con 23,8 g de cloruro de tionilo. Al hacerse ésto, la temperatura interna no debe exceder de 6°C. A continuación se calienta la mezcla reaccional a 35°C por 30 minutos, se separan por filtración los sólidos que se han segregado y se los lava con éter. Se eva-



- para la fase etérea, se recoge el residuo otra vez en unos 250 cc de éter absoluto y se la trata a gotas y mientras se refrigera con hielo con 50 g de dietilamina en unos 100 cc de éter absoluto. Al cabo de una hora se clarifica la solución filtrándola y a continuación se la lava con ácido clorhídrico 2-n frío, con una solución acuosa saturada de hidrocárbonato sódico y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se la seca sobre sulfato sódico y se la evapora. La amida residual de ácido N,N-dietil-3,7,11-trimetil-dodeca-
5. -2-cis/trans,6-trans,10-trien-1-oico se purifica por destilación. Punto de ebullición: 123°C/0,05 Torr.

15. 15 g de la amida de ácido N,N-dietil-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans,10-trien-1-oico se disuelven en 150 cc de cloruro de metileno, se enfría la solución hasta 0° y se la trata poco a poco con 23,8 g de ácido m-cloroperbenzoico. Se agita la mezcla a 0° por una hora y luego se la vierte en sosa cáustica l-n, enfriada a la temperatura de hielo, y se la separa. El extracto se lava con sosa cáustica l-n y con solución saturada de sal común, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. La amida residual de ácido 6,7;10,11-diepoxi-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-6,7-trans-dodec-2-cis/trans-en-1-oico hierve a 159°C/0,15 Torr después de rectificación.

De manera análoga, cuando se emplea:



- 6,10-dimetil-dodeca-5,9-dien-2-ona

se obtiene

amida de ácido 10,11-epoxi-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-  
-trideca-2,6-dien-1-oico,

5. o amida de ácido 6,7;10,11-diepoxi-N,N-dietil-3,7,11-  
-trimetil-tridec-2-en-1-oico.

EJEMPLO 11.

10. Se condensa cis-geranilacetona con acetiluro sódico en amoníaco líquido, de manera ya de sí conocida. A continuación, el trans-dehidronerolidol resultante se hidrogena parcialmente convirtiéndolo en cis-nerolidol.

15. 300 g del 3,7,11-trimetil-dodeca-1,6-cis,10-trien-3-ol (cis-nerolidol) se mezclan con 810 cc de éter de petróleo (de gama de ebullición 40-45°C) y 31,5 cc de piridina y se trata la mezcla, a gotas, a temperatura de -5 a 0°C y en el curso de 2 horas, con 159 g de tribromuro de fósforo en 180 cc de éter de petróleo (de gama de ebullición 40-45°C). Se agita todavía la mezcla reaccional a temperatura de -5 a 0°C por 30 minutos, se la vierte luego en hielo y, transcurridos 30 minutos más, se la trata con 1500 cc de éter. Se separa la fase de éter de petróleo/éter, se la lava sucesivamente con agua y con una solución acuosa saturada de hidrocarbonato sódico, se la seca sobre sulfato sódico y se la evapora, al principio a 30°C y con presión reducida, y luego en alto vacío. El 1-bromo-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-
- 20.
- 25.



-cis,10-trieno bruto residual puede elaborarse todavía de la manera siguiente, sin más purificación:

A) convirtiéndolo en 1-metoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-cis,10-trieno, o

5. B) convirtiéndolo en 1-acetoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-cis,10-trieno.

A) Se añaden a gotas, mientras se refrigera con hielo, 350 g de 1-bromo-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-cis,10-trieno a una solución de 32 g de sodio en 640 cc de metanol absoluto. Al hacerse ésto, la temperatura interna no debe exceder de 20°C. A continuación se agita la mezcla reaccional a la temperatura ambiente por 16 horas, se la calienta a temperatura de ebullición en condiciones de reflujo por una hora, se la enfría, se la vierte en hielo y se extrae a fondo con éter de petróleo (de gama de ebullición 40-45°C). Los extractos combinados se lavan hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El 1-metoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-cis,10-trieno residual se purifica por destilación. Punto de ebullición: 95-97°C/0,1 Torr.

20. B) Se calientan en condiciones de reflujo durante 24 horas, en 2400 cc de acetona, 363 g de 1-bromo-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-cis,10-trieno junto con 208 g de acetato cálcico anhidro. Se separa por filtración el bromuro cálcico que se precipita con el enfriamiento y se

25.



evapora el filtrado. El 1-acetoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-cis,10-trieno residual (226 g) hierve, después de destilación, a 116-119°C/0,03 Torr.

La mezcla de 1-etoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-

5. -cis/trans,6-cis,10-trieno puede separarse, mediante destilación fraccionada, en 1-etoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis,6-cis,10-trieno y 1-étoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-trans,6-cis,10-trieno; y el 1-acetoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-cis,10-trieno puede ser separado en:
10. 1-acetoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis,6-cis,10-trieno y 1-acetoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-trans,6-cis,10-trieno y convertido en el respectivo

- éter etílico de 2-cis,6-cis- o 2-trans,6-cis-10,11-epoxi-farnesilo, acetato de 2-cis,6-cis- o 2-trans,6-cis-10,11-epoxi-farnesilo
15. epoxi-farnesilo

y compuesto de 2-cis,6-cis- o 2-trans,6-cis-10,11-epoxi-farnesol.

- Se enfrían hasta 0°C 5,4 g de 1-etoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-trans,6-cis,10-trieno en 100 cc de cloruro de metileno, se tratan en porciones con 4,4 g de ácido m-cloroperbenzoico, se agita a 0°C por 1½ horas y luego se lava sucesivamente con sosa cáustica 1-n y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El 10,11-epoxi-1-etoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-trans,6-cis-dieno residual se diso-
- 20.



cia en el respectivo compuesto 6,7-epoxídico por destilación fraccionada de porciones; punto de ebullición, 93-94,5°C/, 0,05 Torr.

5. El 1-etoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-trans,6-cis,10-trieno puede también convertirse, con ayuda de N-bromosuccinimida, en el respectivo compuesto 10,11-epoxídico.

#### EJEMPLO 12

10. A una solución homogénea de 26,4 g de 1-acetoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-cis,10-trieno, 715 cc de tetrahidrofurano y 200 cc de agua se añaden en porciones, a temperatura de 0 a 3°C y en el curso de 30 minutos 19,6 g de N-bromosuccinimida. Se agita la mezcla durante 5 horas, se la vierte en una solución saturada de cloruro sódico, se la extrae con hexano y se la elabora. Por cromatografía con 15. hexano/éter al 15%, sobre <sup>gel</sup>de sílice, se obtienen 22,5 g de 10-bromo-11-hidroxi-1-acetoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-cis-dieno puro.

20. A una solución de 20,7 g del 10-bromo-11-hidroxi-1-acetoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-cis-dieno en 60 cc de metanol absoluto se añade a gotas, a temperatura de 0 a 3°C y en un período de 30 minutos, una solución de 2,64 g de sodio disueltos en 60 cc de metanol absoluto. Se agita la mezcla por 30 minutos a 2°C y por 2 1/4 horas a la temperatura ambiente, se la vierte en solución de cloruro



sódico, se la extrae con hexano, se la elabora y se la destila. Se obtienen 12,8 g de 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-cis-dien-1-ol, de punto de ebullición 99-101°C/0,001 Torr.

5. El mismo compuesto puede prepararse también a partir de 1-acetoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-cis,10-trieno, por epoxidación con un perácido para formar 10,11-epoxi-1-acetoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-cis-dieno, que luego se saponifica para convertirlo en el alcohol primario deseado.

10. EJEMPLO 13.

- Se lavan dos veces 2,4 g de hidruro sódico (al 50% en aceite mineral) con 20 cc de hexano, se enfría hasta unos 10-12°C después de la adición de 50 cc de dioxano absoluto y se trata a gotas con 11,9 g de 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-cis-dien-1-ol. Se agita la mezcla por 2 horas a la temperatura ambiente, se la enfría hasta unos 10-15°C, se la trata a gotas con 8 g de yoduro de etilo, se la agita a la temperatura ambiente por 16 horas y luego se la vierte en una solución saturada de cloruro sódico, se la extrae con hexano y se la elabora, Por cromatografía con hexano/acetato de etilo al 15%, sobre gel de sílice, y destilación consecutiva, se obtienen 10,5 g de 10,11-epoxi-1-ctoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-



-cis-dieno puro, de punto de ebullición 93°C/0,05 Torr;  $n_D^{20} = 1,4710$ .

Si en este Ejemplo 13 se reemplaza el yoduro de etilo por 9 g de yoduro de propilo, se obtiene de manera análoga el 10,11-epoxi-1-propoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-cis-dieno;  $n_D^{20} = 1,4703$ .

De manera análoga, a partir de - trans-geranilacetona, pasando por el trans-nerolidol, se obtiene 10. 1-bromo-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans, 10-trieno, que puede ser convertido en 1-etoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans,10-trieno o 1-acetoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans,10-trieno por tratamiento con metilato sódico o acetato potásico, respectivamente. 15.

Estos dos compuestos, si es necesario, después de separar la mezcla 2-cis/trans por rectificación, pueden epoxidarse por tratamiento con perácidos o mediante oxidación terminal con N-bromosuccinimida, para formar 10,11-epoxi-1-etoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans-dieno y 10,11-epoxi-1-acetoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans-dieno, respectivamente, y a continuación hidrolizarse a 10-11-epoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans-dien-1-ol y etericarse con hidruro sódico y yoduro de etilo a 10,11-epoxi-1-etoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans-dieno; 20. 25.



o, partiendo de 6,10-dimetil-dodeca-5,9-dien-2-ona, se obtiene de manera análoga el 3,7,11-trimetil-trideca-1,6,10-trien-3-ol, y de éste puede obtenerse 10,11-epoxi-trimetil-trideca-2,6-dien-1-ol, 10,11-epoxi-1-metoxi (o respectivamente 1-etoxi)-3,7,11-5. trimetil-trideca-2,6-dieno y 6,7;10,11-diepoxi-1-metoxi (o respectivamente 1-etoxi)-3,7,11-trimetil-tridec-2-eno, respectivamente.

Las pruebas que se describen en los ejemplos que siguen se efectuaron con los siguientes miembros representativos de la 10. clase de compuestos preparables según este invento:

A = amida de ácido 10,11-epoxi-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-dodec-2-cis/trans-en-1-oico

15. B = amida de ácido 6,7;10,11-diepoxi-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-6,7-trans-dodec-2-cis/trans-en-1-oico.

#### EJEMPLO 14

Se empapan en una solución acetónica de sustancia activa unos discos de material de lana (de 30 mm de diámetro) y se guardan con 10 larvas cada uno de la polilla 20. de la ropa (*Tineola biselliella*). Las larvas depositadas sobre el material de lana no tratada se transforman en orugas, las cuales se acrisalidan sin perturbaciones y luego forman polillas. Las larvas depositadas sobre los discos de lana tratados quedan perturbadas en la formación de orugas y la ninfación.



	mg de substancia activa por disco de lana	Número de oru- gas v̄i- vien- tes	Número de mu- das	Número de po- lillas	Coefficien- te de daño
5.	A	10 1	0 3	22 47	0 35
	B	10 1	1 9	14 23	0 60
	C	10 1	22 14	107 13	0 70
10.	Control	0	1	17	9 80

EJEMPLO 15.

15.

Se rocian con una suspensión acuosa de la substancia activa unos huevos de la polilla de la ropa (Tineola biselliella). Luego se determina el coeficiente de eclosión de las orugas.



	Concentración de substancia activa, %	Coefficiente de eclosión, %
B	0,1	3
	0,01	17
Control	0	95

5.

EJEMPLO 16.

10. Se imbiben con una solución acetónica de substancia activa unas tiras de cartón ondulado (de 20 x 50 mm) y se guardan con larvas a punto de ninfar de la mariposa tortrícida de la manzana (Carpocapsa pomonella). Las larvas depositadas sobre cartón no tratado se deslizan hacia las cavidades del cartón ondulado, se encapullan y sueltan la mariposa al cabo de 14 días. Las larvas puestas en cartón tratado 15. quedan perturbadas en la formación de orugas y en la ninfa-ción.

	mg de substancia activa por tira de cartón	Número de orugas y ninfas		Número de mariposas	
		normales	muertas	normales	deformadas
20.	10	0	5	0	0
A	1	2	5	0	1
	0,1	1	1	0	5
	10	1	0	8	1
B	1	0	2	6	0
	25. Control	0	0	15	0



EJEMPLO 17.

Se rocian con una solución acetónica al 1% de sustancia activa unos huevos de dorífera o escarabajo de la patata (Leptinotarsa decemlineata).

5.	Substancia activa	Coefficiente de eclosión %
	-----	-----
	B	0
	Control	100

EJEMPLO 18.

10.

Se rocian con una suspensión acuosa de la sustancia activa unos escarabajos jóvenes de la patata (Leptinotarsa decemlineata) y se los alimenta con hojas de patata. Luego se determina el número de huevos puestos por los animales tratados y los animales no tratados, así como el número de animales que salen de los huevos.

15.



	Concentración de sustancia activa %	Número de huevos	Número de escarabajos salidos de los huevos
--	---	---------------------	--

	B	0,25	9	4
5.	C	0,25	87	68
	Control	0	376	368

EJEMPLO 19.

10.

Se empapan con una solución acetónica de sustancia activa unas partidas de 100 g cada una de grano de trigo, que luego se secan y se infectan con  $10^0$  gorgojos del trigo (Calandra granaria). Al cabo de 14 días se separan los

15.

gorgojos por cribado y se los somete a observación por 6 semanas. Los gorgojos alimentados con granos no tratados se reproducen normalmente. Los gorgojos alimentados con granos que contienen sustancia activa manifiestan evidentes perturbaciones del desarrollo.



	Mg de substancia activa por 1 g de trigo	Factor de repro- ducción
	-----	-----
	A                    5 0,5	0 0,1
5.	B                    5 0,5	0,1 0,15
	C                    5 0,5	3,2 0,1
10.	Control            0	6,2

EJEMPLO 20.

Se rocian con una solución acetónica de substancia activa unos discos de hoja de habichuela enana con huevos y hembras del ácaro hilador (Tetranychus urticae). Al cabo de 4 días se determina la mortalidad de los animales, y al cabo de 7 días, la actividad ovicida.

= 43 =



	Concentración de substancia activa, %	Mortalidad de los animales huevos	
	-----	-----	-----
5. B	0,1	100	100
	0,01	100	100
	0,001	50	30
C	0,1	100	100
	0,01	60	40
	0,01	30	0
Control	0	0	0

EJEMPLO 21.

10.

Se infectan intensamente con mosca verde (Neomyzus circumflexus) unas plantas jóvenes de haba y se las rocía con una solución acetónica de substancia activa. Al cabo de 2 días se determina la mortalidad de la mosca.



	Concentración de substancia activa, %	Mortalidad	
5.	A	0,1 0,01	15 8
	B	0,1 0,01	100 48
	C	0,1 0,01	64 16
	Control	0	5

EJEMPLO 22.

10.

Se depositan en una mezcla constituida por salvado, leche en polvo, levadura y la substancia activa unas larvas, a punto de ninfar, de mosca doméstica (Musca domestica). Las larvas forman ninfas y al cabo de unos días sueltan las moscas. Las larvas que se han depositado en terreno desprovisto de substancia activa se desarrollan normalmente y no manifiestan

15.

ninguna perturbación en la puesta de los huevos. Las larvas en terreno provisto de substancia activa tienen mayor mortalidad.

= 45 =



	<u>mg de sustancia activa por cml de alimento lar- val</u>	<u>Coefficien te de eclo sion, %</u>	<u>Puesta de hue- vos</u>
A	5	35	0
B	5 0,05	0 20	0 0
Control	0	78	46

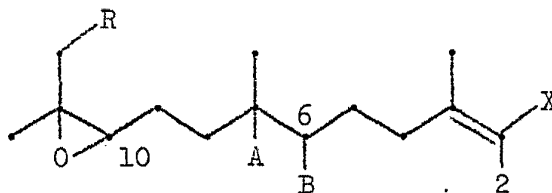


REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 17796/67 del 18 de Diciembre de 1967.

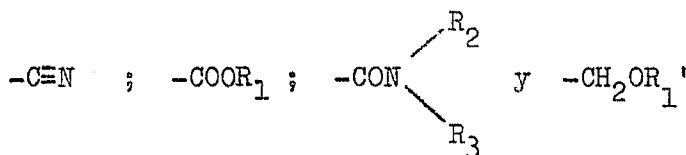
1. Procedimiento para la producción de compuestos epóxidos de la fórmula general

5.



en la que R representa hidrógeno o alquilo inferior; X representa uno de los grupos

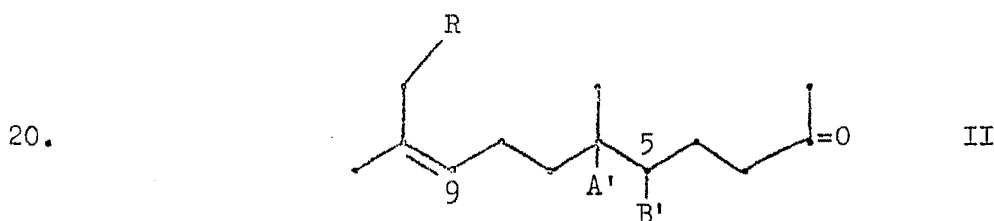
10.



donde R<sub>1</sub> representa hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o di-(alquilo inferior)-aminoalquilo,



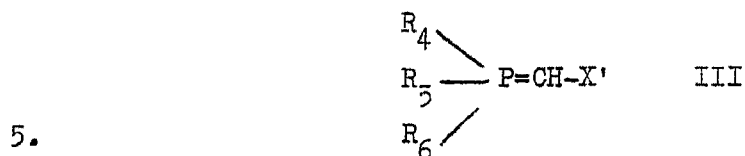
5.  $R'_1$  representa alquilo inferior, fenilo o di-(alquilo inferior)-aminoalquilo y  $R_2$  y  $R_3$  representan, individualmente, hidrógeno o alquilo inferior o, junto con el átomo de nitrógeno unido, un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, el cual puede contener un átomo de oxígeno, de nitrógeno o de azufre como un heteroátomo más; y A y B denotan, individualmente, hidrógeno o, juntos, un enlace de carbono a carbono o un puente de oxígeno, con la salvedad de que cuando R representa hidrógeno y A y B juntos representan un enlace de carbono a carbono,  $R_1$  y  $R'$  representan un grupo alquílico con 2 átomos de carbono a lo menos, fenilo o di-(alquilo inferior)-aminoalquilo,
10. caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general
- 15.



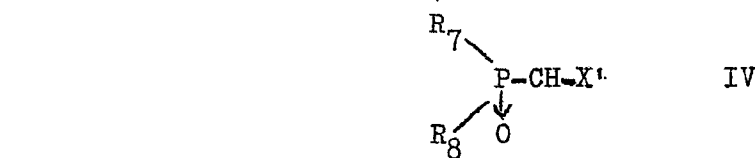
25. en la que R tiene el mismo significado que antes, mientras que A' y B' representan, individualmente, hidrógeno o, juntas, un enlace de



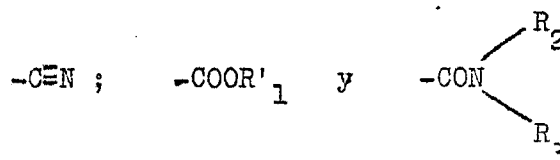
carbono a carbono,  
con un fosforano de la fórmula general



o con un óxido de fosfina de la fórmula general



donde X' denota uno de los grupos



15. donde R'<sub>1</sub> representa alquilo inferior, fenilo o di-(alquilo inferior)-aminoalquilo, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, individualmente, hidrógeno o alquilo inferior, o junto con el átomo de nitrógeno unido, un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, el cual puede contener un átomo de oxígeno, de nitrógeno o de azufre como



un heteroátomo más,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  representan arilo o dialquilamino y  $R_7$  y  $R_8$  representan arilo, alcoxi-  
lo o ariloxilo,

5. transformarse, si se desea, un grupo alcoxicarbonílico presente en un grupo aminocarbonílico y convertirse el producto obtenido en un epóxido; o por convertirse un compuesto de la fórmula general II en un epóxido y hacerse reaccionar con un óxido de fosfina de la fórmula general IV; o por ponerse en
10. reacción un compuesto de la fórmula II con acetileno, hidrogenarse parcialmente el producto obtenido y, o bien someterse a una reordenación alílica en presencia de un alcohol y un ácido, o bien convertírsele en un haluro primario con reordenación alílica y luego, o bien hacerse reaccionar con
15. un alcoholato de metal alcalino y convertirse en un epóxido el producto obtenido, o bien hacerse reaccionar con un alcanoato de metal alcalino y convertirse el producto obtenido en un epóxido e hidrolizarse (en cualquier orden) y después hacerse reaccionar con un haluro de alquilo el alcohol primario obtenido; y por saponificarse, si se desea, un compuesto
20. de la fórmula I en el que X denote un grupo alcoxicarbonílico.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar citronelilacetona con un alcoxicarbo



nil-fosforano de la fórmula III o con óxido de fosfina de la fórmula IV, saponificarse el éster obtenido, halogenársele, tratársele con amoníaco o con una mono- o di-alquilamina (de preferencia, dietilamina) y convertírsele en un epóxido.

5. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar citronelilacetona con dietilfosfono-N,N-dietilacetamida y convertirse en un epóxido la amida de ácido N,N-dietílico obtenida.
10. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar geranilacetona con un alcóxi-carbonil-fosforano de la fórmula III o con óxido de fosfina de la fórmula IV, saponificarse el éster obtenido, halogenársele, tartársele con amoníaco o con una mono- o di-alquilamina (de preferencia, con dietilamina) y convertírsele en un epóxido.
15. 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar geranilacetona con dietilfosfono-N,N-dietilacetamida y convertirse en un epóxido la amida de ácido N,N-dietílico obtenida.
20. 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar geranilacetona con acetileno e hidrogenarse parcialmente, halogenarse el nerolidol obtenido, tratársele con un alcoholato de metal alcalino y convertírsele en un epóxido.



5. 7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar geranilacetona con acetileno e hidrogenarse parcialmente, halogenarse el nerolidol obtenido, tratársele con un alcanoato de metal alcalino (de preferencia, acetato potásico), convertirse el producto obtenido en un epóxido, hidrolizarse el epoxiacetato y hacerse reaccionar el alcohol obtenido con un haluro de alquilo, en presencia de una base (de preferencia, en presencia de hidruro sódico) en un disolvente inerte (de preferencia, dioxano).
10. 8. Procedimiento para la producción de compuestos epóxidos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 51 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara,

Madrid, a 17 de Diciembre de 1968

p.a.

JAME ISERN

P. P.

Firmado: ROQUE LANZ HERRERO