

RAM 5201/23

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE C-07 A-01
SUBCLASE D N



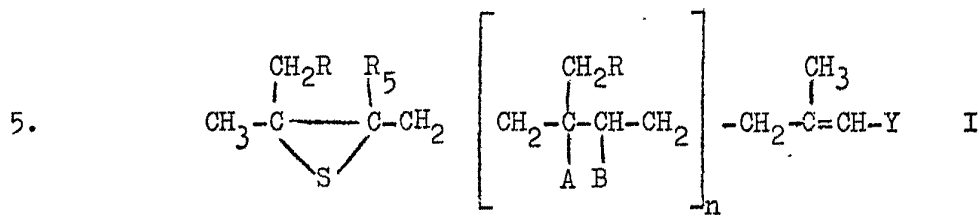
371941 PATENTE
DE
INVENCION

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento atañe a compuestos de la fórmula

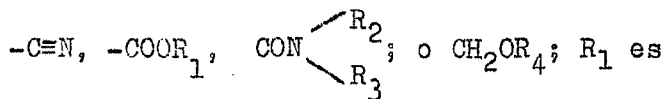


10. en la que A y B son hidrógeno o, tomados juntos,
forman un enlace doble de carbono a carbono o un

371941



punte de azufre; R es hidrógeno o alquilo infe-
rior; R₅ es metilo o hidrógeno; Y es un grupo



- 5. hidrógeno, alquilo inferior o fenilo o bencilo substituido optativamente con alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior o halógeno; R₂ y R₃ son hidrógeno o alquilo inferior o tomados junto con el átomo de nitrógeno unido a ellos, formar
- 10. un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que pueden contener, como otro heteroátomo más, a lo sumo un átomo de oxígeno, de nitrógeno o de azufre; R₄ es hidrógeno, alquilo inferior, alcancilo infe-
rior, aroilo inferior, benzoilo substituido por
- 15. alquilo inferior, amino-alquilo inferior, amino(mono- o di-alquilo inferior-substituido)-
-alquilo inferior o bencilo o fenilo substituido optativamente con alquilo inferior, alcoxilo infe-
rior, metilendioxilo, alcoxicarbonilo inferior,
- 20. alcancilo inferior, aroilo inferior o halógeno;
y n es un número entero por valor de 0 a 1,

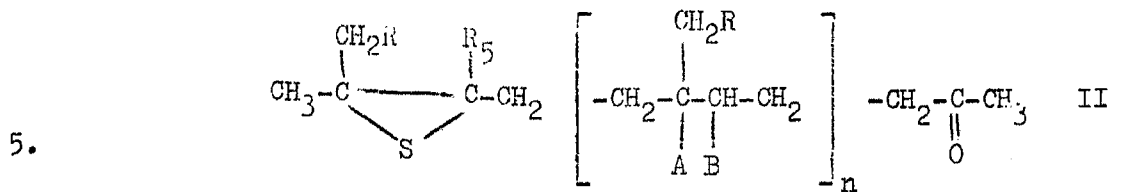
que son útiles para perturbar el equilibrio hormonal de las plagas, tales como los insectos, y a un procedimiento para la preparación de dichos compuestos de la fórmula I.

- 25. El procedimiento para la preparación de los com-

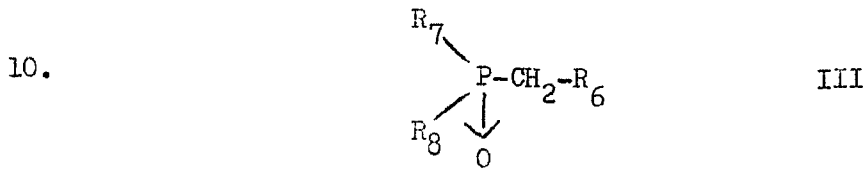
371041



puestos de la fórmula I comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

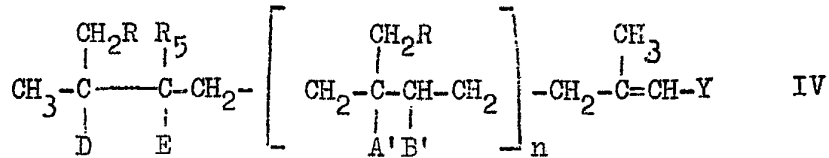


en la que R, R₅, A, B y n tienen el mismo significado que antes,
con el óxido de fosfina de la fórmula



15. donde R₆ es -C≡N, -COOR'₁ o -CON $\begin{array}{l} \diagup \text{R}_2 \\ \diagdown \text{R}_3 \end{array}$; R'₁ es alquilo inferior o fenilo o bencilo sustituidos optativamente con alquilo inferior, alcoxilo inferior o halógeno; R₇ y R₈ son alcoxilo inferior o fenoxilo o bien fenoxilo sustituido con alcoxilo inferior, nitro o halógeno; y R₂ y R₃ tienen el mismo significado que antes,
20. o bien episulfurar un compuesto de la fórmula

371941



5. en la que R₅, R, Y y n tienen el mismo significado que antes; A' es hidrógeno o hidroxilo; B' es hidrógeno o halógeno; o bien A' y B', tomados juntos, forman un enlace doble de carbono a carbono o un puente de oxígeno o de azufre; D es hidroxilo; y E es halógeno o, tomado junto con D, forma un puente de oxígeno,
10. esterificar o eterificar, si se desea, el compuesto de la fórmula IV anterior en que Y es -CH₂OH y D y E forman un puente de azufre, para formar el respectivo éster o éter de la fórmula IV anterior, y saponificar, si se desea,
15. un éster de la fórmula I anterior resultante.

En la forma como se usa en toda esta solicitud, la expresión "alquilo inferior" comprende los grupos hidrocarburos saturados, lo mismo de cadena lineal que de cadena ramificada, que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc. La expresión "alcoxilo inferior" comprende los grupos alcoxicos inferiores que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, como

20.



371941

metoxilo, propoxilo, etoxilo, etc. La expresión "alcoxicarbonilo inferior", según se usa en toda esta solicitud, comprende los grupos alcoxicarbonílicos inferiores en que el sustituyente alcoxílico inferior contiene de 1 a 6 átomos

5. de carbono. Ejemplos de grupos alcoxicarbonílicos inferiores son metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo e isopropoxi-carbonilo, dándose la preferencia a los grupos metoxi-carbonílico y etoxi-carbonílico.

- La expresión "amino(substituido por alquilo inferior)-alquilo inferior" comprende, en la forma como se usa en toda esta solicitud, lo mismo los grupos de mono-(amino substituido por alquilo inferior)-alquilo inferior que los grupos de di-(amino substituido por alquilo inferior)-alquilo inferior en que la fracción o las fracciones de alquilo inferior contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Entre los grupos preferidos de amino(substituido por alquilo inferior)-alquilo figuran monometilamino-metilo, dimetilamino-etilo, monoetilamino-propilo, dietilamino-metilo, monoisopropilamino-propilo y diisopropilamino-etilo. En la forma

15. como se usa en esta solicitud, la expresión "halógeno" incluye todos los cuatro halógenos, como bromo, cloro, flúor y yodo, dándose la preferencia al fluor, el cloro y el bromo. La expresión "alcanoiloxilo inferior" incluye, en la forma como se usa en toda la descripción, los grupos
20. alcanoiloxílicos inferiores que contienen de 1 a 6 átomos
- 25.

371041



de carbono, como acetiloxilo, formiloxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, etc. La expresión "aróilo inferior", en la forma como se usa en toda esta solicitud, se deriva de ácidos carboxílicos aromáticos con 10 átomos de carbono a

5. lo sumo, de preferencia el ácido benzoico o el ácido p-etilbenzoico; por ejemplo, benzoilo o p-etilbenzoilo.

La expresión "alcanoilo inferior" se deriva de ácido carboxílico alifático con 6 átomos de carbono a lo sumo e incluye grupos tales como acetilo, propionilo, butirilo, formilo,

10. etc.

Cuando, en el compuesto de la fórmula I anterior, R_2 y R_3 forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con el átomo de nitrógeno unido a ellos, el anillo puede contener un heteroátomo más, tal como nitrógeno, oxígeno

15. o azufre. Entre las fracciones de anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros formadas por R_2 y R_3 en conjunción con el átomo de nitrógeno unido a ellos se incluyen pirrolidino, piperidino y morfolino.

20. Cuando R_1 , en el compuesto de la fórmula I anterior, es un fenilo o bencilo, substituido o nó, a tenor de una modalidad preferida del invento, el compuesto de la fórmula I tiene la fórmula:



371041

alcoxilo inferior, hidrógeno, metilendioxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, fenilo-alquilo inferior, alcancilo inferior, halógeno, benzoilo o alquilo inferior-benzoilo.

5. Cuando R_4 y R_{10} son alquilo inferior-benzoilo, los radicales preferidos son toluilo y p-etilbenzoilo.

- Los compuestos de la fórmula I anterior son útiles para combatir a las plagas, tales como los insectos, que incluyen *Tenebrio molitor*, *Tineola biselliella*, *Carpocapsa pomonella*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Calandra granaria*, etc.
10. En contraste con la mayoría de los agentes pesticidas conocidos, que exterminan, incapacitan o repelen a las plagas actuando como venenos por contacto y venenos por ingestión, los compuestos de la fórmula I anterior, lo mismo que sus
15. mezclas, impiden la maduración y la proliferación de estas plagas por trastornar su equilibrio hormonal. En los insectos, por ejemplo, queda perturbada la transformación a imago. Además, se interrumpe la sucesión de las generaciones y los insectos son exterminados indirectamente.

20. Los compuestos de la fórmula I anterior son prácticamente atóxicos para los vertebrados. La toxicidad de estos compuestos en los vertebrados es mayor de 1,000 mg por kg de peso corporal. Además, estos compuestos se degradan fácilmente y por lo tanto queda excluido el
25. riesgo de acumulación. En consecuencia, se los puede usar

- 9 -
371941



sin temor ni peligro para combatir las plagas en los animales, las plantas, los alimentos y los géneros textiles.

- Por lo general, para combatir a los animales invertebrados, los compuestos de la fórmula I anterior
5. se aplican al material que ha de protegerse (por ejemplo, alimentos, piensos, géneros textiles y plantas) en cantidad de un 0,01% a 0,1% en peso del material que ha de protegerse. Normalmente se prefiere utilizar los compuestos de las fórmulas I anterior en una composición
 10. con un vehículo inerte apropiado. Puede utilizarse cualquier vehículo inerte convencional. La composición que contiene una cantidad eficaz de los compuestos de la fórmula I anterior debe aplicarse al material que haya de protegerse de modo que proporcione una concentración
 15. de un 0,01% a 0,1% del compuesto de la fórmula I anterior sobre dicho material.

- Los compuestos de la fórmula I anterior pueden usarse, por ejemplo, en forma de emulsiones, suspensiones, agentes de espolvoreo, soluciones o aerosoles. En casos especiales, los materiales que hayan de protegerse
20. (por ejemplo, alimentos, semillas, géneros textiles, etc.) pueden también impregnarse directamente con el compuesto apropiado o con una solución de él. Además, los compuestos pueden usarse asimismo en forma que únicamente los
 25. desprenda por acción de influencias externas (por ejemplo,

371941



contacto con la humedad) o dentro del propio cuerpo del animal.

Los compuestos de la fórmula I anterior pueden usarse como soluciones aptas para rociar sobre el mate-

5. rial que haya de protegerse, las cuales pueden prepararse disolviendo o dispersando estos compuestos en un disolvente tal como las fracciones de aceite mineral, aceites de alquitrán de hulla, aceites de origen vegetal o animal, hidrocarburos (por ejemplo, naftalen-cetonas, como la metiletilcetona (o hidrocarburos clorados) como tetracloroetileno, tetraclorobenceno, etc). Los compuestos de la fórmula I anterior pueden prepararse también en formas apropiadas para la dilución con agua, a fin de formar líquidos acuosos, tales como, por ejemplo, concentrados de emulsión, pastas o polvos. Los compuestos de la fórmula I anterior pueden combinarse con vehículos sólidos para formar polvos de espolvoreo o de esparcimiento; por ejemplo, con talco, caolín, bentonita, carbonato cálcico, fosfato cálcico, etc. Las composiciones que contienen el compuesto de la fórmula I anterior pueden incluir, si se desea, emulgentes, agentes dispersantes, agentes humectantes u otras substancias activas, tales como fungicidas, bactericidas, nematocidas, fertilizantes, etc.

20. Entre los compuestos de la fórmula I que son especialmente aptos para exterminar los insectos e impedir su proliferación se cuentan:
- 25.



371941

- el éter (6,7-epitio-3,7-dimetil-2-octenil)-metílico;
- el éster etílico de ácido 6,7-epitio-3,7-dimetil-2-octenoico;
- el éter (10,11-epitio-3,7,11-trimetil-2,6-dodecadienil)-
5. -metílico;
- el éter (alfa-fenil-p-tolil)-(10,11-epitio-3,7,11-trimetil-2-cis/trans,6-cis-dodecadienílico);
- el éter (10,11-epitio-7-etil-3,11-dimetil-2,6-tridecadienil)-metílico;
10. la amida de ácido 10,11-epitio-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-2,6-dodecadienoico;
- el éster etílico de ácido 10,11-epitio-3,7,11-trimetil-2,6-dodecadienoico;
- el éster etílico de ácido 10,11-epitio-3,7,11-trimetil-2,6-tridecadienoico;
15. el éster etílico de ácido 10,11-epitio-7-etil-3,11-dimetil-2,6-tridecadienoico;
- el éster etílico de ácido 10,11-epitio-3,7,10,11-tetrametil-2,6-dodecadienoico y
20. el nitrilo de 10,11-epitio-3,7,11-trimetil-2,6-dodecadieno.

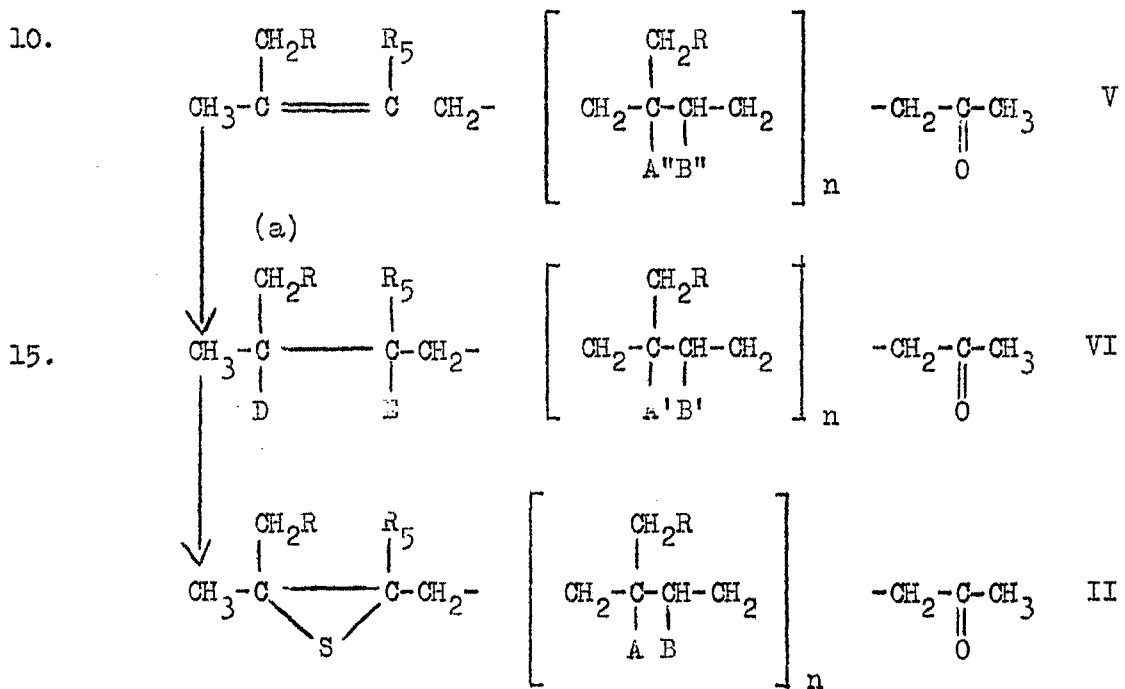
371941



Entre los compuestos de la fórmula II que se producen de acuerdo con este invento están incluidos:

- la 5,6-epitio-6-metil-heptan-2-ona;
- la 9,10-epitio-6,10-dimetil-undec-5-en-2-ona
- 5. la 9,10-epitio-6,10-dimetil-dodec-5-en-2-ona;
- la 9,10-epitio-6-etil-10-metil-dodec-5-en-2-ona y
- la 9,10-epitio-6,9,10-trimetil-undec-5-en-2-ona.

Los compuestos de la fórmula II anterior pueden prepararse pasando por el esquema de reacción siguiente:



371041



donde R, n , R₅, A', B', A, B, D y E tienen el mismo significado que antes; mientras que A'' y B'' son hidrógeno o, tomados juntos, forman un enlace doble de carbono a carbono.

5. De acuerdo con este invento, en la etapa (a) el compuesto de la fórmula V anterior puede ser convertido en el compuesto de la fórmula VI anterior, o bien mediante tratamiento del compuesto de la fórmula V anterior con una N-halosuccinimida y agua, o bien mediante tratamiento del
10. compuesto de la fórmula V con perácidos orgánicos. El tratamiento del compuesto de la fórmula V con una N-halosuccinimida y con agua oxida selectiva y exclusivamente el enlace doble terminal, dando origen a las halohidrinas de la fórmula VI, en las que D es hidroxilo y E es halógeno. Por otra
15. parte, cuando el compuesto de la fórmula V anterior en que A'' y B'' forman un enlace doble de carbono a carbono se epoxida con un perácido orgánico, puede efectuarse la epoxidación de uno o más de los enlaces dobles dentro del compuesto de la fórmula V según las condiciones que se utilicen.
20. El compuesto de la fórmula V se convierte en el compuesto de la fórmula VI en que D es hidroxilo y E es halógeno por tratamiento del compuesto de la fórmula V con una N-halosuccinimida (de preferencia, N-bromosuccinimida) y agua, para oxidar selectiva y exclusivamente el enlace terminal, dando origen a las respectivas halohidrinas. La forma-
- 25.

374041



ción de estas halohidrinas se realiza a temperatura de 0 a 30°C. El uso de N-halosuccinimida y agua para hidroxihalogenar los compuestos de la fórmula V hidroxihalogenada selectivamente el enlace doble terminal sin afectar a ningún otro enlace doble. Además del agua, puede añadirse un disolvente orgánico inerte. Puede utilizarse cualquier disolvente orgánico inerte convencional, pero el disolvente preferido es el tetrahidrofurano.

- 5.
10. Si se desea, la halohidrina de la fórmula VI anterior puede ser convertida en el respectivo compuesto epoxídico por tratamiento de la halohidrina con una base. Esta reacción se efectúa de preferencia en el mismo medio de reacción que se haya utilizado para formar la halohidrina. La formación del óxido a partir de la halohidrina se realiza a temperatura de 0 a 30°C. Para convertir el compuesto de la fórmula VI en que D es hidroxilo y E es halógeno en el compuesto de la fórmula VI en que D y E forman un puente de oxígeno, puede utilizarse cualquiera de las bases convencionales, tales como un metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino o un alcoholato de metal alcalino (como metilato sódico, etilato sódico, etc.).
- 15.
- 20.

25. El compuesto halohidráulico de la fórmula VI en que A' y B' forman un enlace de carbono a carbono puede ser convertido en el compuesto halohidráulico de la fórmula VI en que A' y B' forman un puente de oxígeno por tratamiento

374041



del compuesto de la fórmula VI con un perácido orgánico, de la manera que se expone a continuación. De este modo se produce un compuesto de la fórmula VI en el que D es hidroxilo, E es un halógeno y A' y B' forman un puente de oxígeno.

- 5.
- El compuesto de la fórmula V anterior se convierte en el epóxido de la fórmula VI, o sea en el que D y E y/o A' y B' forman un puente de oxígeno, por tratamiento del compuesto de la fórmula V con un perácido orgánico. En esta
10. reacción puede utilizarse cualquier perácido orgánico convencional. Entre los perácidos orgánicos convencionales que pueden utilizarse se incluyen el ácido peracético, el ácido perbenzoico, el ácido 3-cloroperbenzoico y el ácido perftálico. Esta reacción se lleva a cabo de ordinario en un
15. disolvente orgánico inerte. Puede utilizarse cualquier disolvente orgánico inerte convencional. Entre los disolventes orgánicos inertes que pueden utilizarse, se prefieren los hidrocarburos halogenados, como el cloruro de metileno y el cloroformo. Generalmente, esta reacción se efectúa a
20. temperatura de 0 a 30° aproximadamente.

- El uso de 1 mol aproximadamente de un perácido orgánico por mol del compuesto de la fórmula V en que A'' y B'' forman un enlace doble de carbono a carbono produce una mezcla del compuesto de la fórmula VI en que D y E forman
25. un puente de oxígeno y el compuesto de la fórmula VI en que

371941



A' y B' forman un puente de oxígeno. Estos isómeros pueden separarse por medios convencionales, tales como la destilación fraccionada. Si se desea epoxidar todos los enlaces dobles en un compuesto de la fórmula V anterior en que A" y B" forman un enlace doble, se epoxida de la manera anterior un mol del compuesto de la fórmula V con el número de moles, a lo menos, del perácido orgánico por enlace doble contenido dentro de un mol del compuesto de la fórmula V.

10. El compuesto de la fórmula VI puede episulfurarse por cualquier medio convencional para convertirlo en el compuesto de la fórmula II. Cuando el compuesto de la fórmula VI es una halohidrina, o sea cuando D es hidroxilo y E es halógeno, el compuesto de la fórmula VI se episulfura en un proceso de dos etapas. En la primera etapa, se hace reaccionar la halohidrina de la fórmula VI anterior con un agente episulfurante, para formar la sal de isotiouronio. Luego se escinde la sal de isotiouronio con una base, para formar el compuesto epitio de la fórmula II anterior.

15. La conversión del compuesto halohidrínico de la fórmula VI anterior en la sal de isotiouronio se efectúa utilizando un agente episulfurante. Para efectuar esta etapa de la reacción, puede recurrirse a cualquiera agente epusulfurante convencional. Entre los agentes episulfurantes convencionales se incluyen los tiocianatos, como el tiocianato de amonio; los tiocianatos de metal alcalino,

20.
25,



374941

- como el tiocianato sódico o el tiocianato potásico; la tiourea; la tiourea N-substituida, como el ácido tiobarbitúrico; las tioamidas; o los tiosulfatos de metal alcalino, como el tiosulfato sódico. De los agentes episulfurantes,
5. se prefiere la tiourea. Por lo general, al efectuar esta reacción se halla presente a lo menos un mol del agente episulfurante por mol de la halohidrina de la fórmula VI. La formación de la sal de isotiouronio a partir de la
10. halohidrina de la fórmula VI anterior se efectua generalmente en presencia de un disolvente orgánico polar inerte. Puede utilizarse cualquier disolvente orgánico polar convencional. Entre los disolvente polares orgánicos convencionales que pueden utilizarse en esta conversión, se prefieren los alcoholes inferiores, como el metanol. Al efectuar esta
15. reacción, la temperatura y la presión no son críticas y esta reacción puede realizarse a la temperatura ambiente y con presión atmosférica. Sin embargo, si se desea pueden utilizarse temperaturas tan altas como la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.
20. La sal de isotiouronio se escinde, para formar el compuesto epitio de la fórmula II, tratándola con una base. Puede utilizarse cualquiera de las bases convencionales, tales como las que se han mencionado antes. Entre las bases convencionales a las que puede recurrirse se prefieren
25. los carbonatos de metal alcalino, como el carbonato sódico



371941

y el carbonato potásico. Por lo general, estos carbonatos se añaden en forma de una solución acuosa. Normalmente, esta escisión de la sal de isotiouronio se efectua en el sistema disolvente que se haya utilizado para su formación.

5. Por lo tanto, se prefieren los disolventes orgánicos polares, como el metanol, y el etanol. Al efectuar esta reacción de escisión, la temperatura y la presión no son críticas y esta reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente y con presión atmosférica. No obstante, pueden utilizarse temperaturas más altas o más bajas. Se utiliza cualquier temperatura desde 0°C aproximadamente hasta la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. Sin embargo, se prefieren por lo general las temperaturas de 0°C a 5°C.

- El compuesto epitio de la fórmula II que se forma
15. puede ser extraído del medio de reacción por cualquiera de los recursos convencionales, por ejemplo con un éter. Si es preciso, el producto bruto puede purificarse, por ejemplo cromatografiándolo en gel de sílice.

- El compuesto epoxídico de la fórmula VI anterior
20. en que D y E, o tanto D como E, y A' y B' forman puentes de oxígeno puede ser convertido en el compuesto epitio de la fórmula II anterior por episulfuración mediante cualquiera de dos métodos. En el primer método, el epóxido de la fórmula VI se convierte en el compuesto de la fórmula II
 25. anterior en dos etapas. En la primera etapa, se hace reac-

371041



cionar el epóxido de la fórmula VI anterior con un agente episulfurante, en presencia de un ácido mineral y a temperatura de 0° a 30°C, para formar la sal de isotiouronio. En la segunda etapa, se escinde la sal de isotiouronio, para

5. formar el compuesto epitio de la fórmula II, mediante tratamiento con una base.

- En la primera etapa de esta reacción, el epóxido de la fórmula VI se hace reaccionar con un agente episulfurante en presencia de un ácido mineral, a temperatura de
10. 0 a 30°C. Por lo general, se prefiere utilizar temperaturas de 0 a 5°C al efectuar esta reacción. Puede utilizarse cualquier ácido mineral convencional, como el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, etc. El ácido preferido es un ácido sulfúrico acuoso, como ácido sulfúrico acuoso 2-n.
15. Puede utilizarse cualquier agente episulfurante convencional, como los agentes episulfurantes que se han mencionado antes. La tiourea es el agente episulfurante preferido. Por lo general, al efectuar esta reacción esta presente a lo menos un mol del agente episulfurante por grupo epoxídico contenido
20. dentro de un mol del compuesto de la fórmula VI. Para realizar esta reacción puede utilizarse cualquier disolvente orgánico inerte. Puede utilizarse cualquier disolvente orgánico inerte convencional. Entre los disolventes orgánicos inertes se prefiere el dioxano. La sal de tiouronio así
25. formada puede ser convertida en el compuesto de la fórmula

371041



II anterior de la manera que se ha descrito antes.

- Por otra parte, el epóxido de la fórmula VI puede ser convertido en el compuesto de la fórmula II en una sola etapa, por reacción del epóxido de la fórmula VI con un agente episulfurante a la temperatura de reflujo del medio reaccional. Esta reacción de una sola etapa puede realizarse sin la presencia de ácido mineral. Para efectuarla, puede utilizarse cualquier agente episulfurante convencional, como los que se han mencionado antes. Sin embargo, el agente episulfurante preferido es la tiourea. Por lo general, al efectuar esta reacción se utiliza a lo menos un mol del agente episulfurante por grupo epoxídico contenido dentro de un mol del compuesto de la fórmula VI. Además, esta reacción se efectúa generalmente en un medio disolvente.
5. Para efectuarla, puede utilizarse cualquier disolvente orgánico inerte convencional, tal como los que se han mencionado antes. Entre los disolventes preferidos se incluyen los alcanoles, como el etanol y el metanol.
- 10.
- 15.

- En el caso de que tanto D y E como A' y B' en el compuesto de la fórmula VI anterior formen puentes de oxígeno, por el procedimiento que se ha indicado antes se episulfuran ambos puentes de oxígeno. No obstante, en el caso de que solamente D y E formen un puente de oxígeno, mientras que A' y B' sean hidrógeno o un enlace doble, en el compuesto de la fórmula VI anterior, se episulfura única-
- 20.
- 25.



371041

mente el puente de oxígeno formado por D y E.

De acuerdo con este invento, los compuestos de la fórmula II anterior se convierten en los compuestos de la

5. fórmula I anterior en que Y es $-\text{CN}$, $-\text{COOR}'_1$ y $-\text{CON}$ $\begin{matrix} \nearrow \text{R}_2 \\ \searrow \text{R}_3 \end{matrix}$
10. por reacción de los compuestos de la fórmula II anterior con un óxido de fosfina de la fórmula III anterior. Por lo general, esta reacción se efectúa en presencia de una base de metal alcalino, en un disolvente orgánico inerte. Puede utilizarse cualquier base convencional de metal alcalino. Entre las bases convencionales de metal alcalino se incluyen los hidruros de metal alcalino (como el hidruro sódico y el hidruro potásico), los alcoxidos inferiores de metal alcalino (como el metóxido sódico, el etóxido sódico, etc.) y las bases de amida de metal alcalino (como la amida sódica, la amida potásica, la metilamida sódica, la metilamida potásica y asimismo otras amidas alquílicas inferiores de metal alcalino). Para efectuar esta reacción puede utilizarse cualquier disolvente orgánico inerte, como
15. benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano. Debe utilizarse una temperatura de 0°C a 30°C .
- 20.

Entre los compuestos de la fórmula IV anterior que se utilizan de acuerdo con este invento figuran:

371941



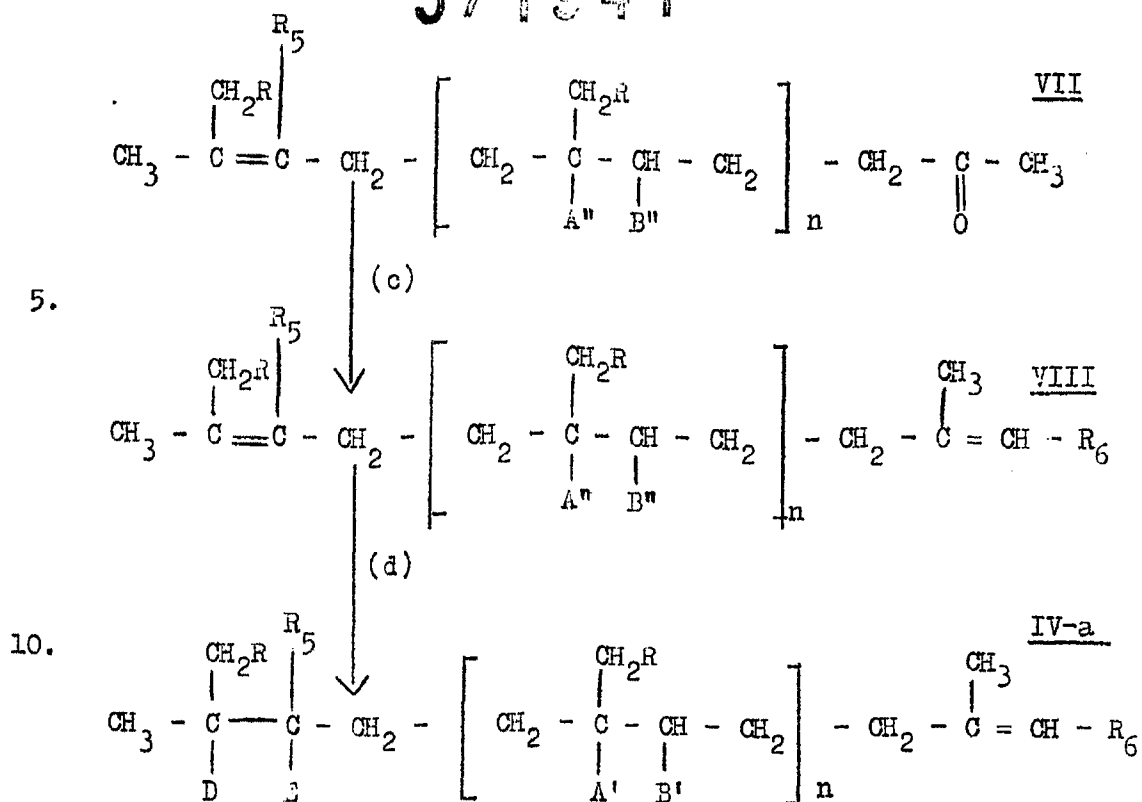
- el 10,11-epoxi-1-etoxi-3,7,11-trimetil-2,6-dodecadieno;
- el 3-bromo-12-metoxi-2,6,10-trimetil-6,10-dodecadien-2-ol;
- el 10,11-epoxi-1-metoxi-3,7,11-trimetil-2,6-dodecadieno;
- el 10,11-epoxi-1-metoxi-3,7,11-trimetil-2,6-tridecadieno;
- 5. el 10,11-epoxi-1-metoxi-3,7,10,11-tetrametil-2,6-dodecadieno;
- el nitrilo de 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-2,6-dodecadieno;
- el éster etílico de ácido 10-bromo-11-hidroxi-3,7,11-trimetil-2,6-dodecadienoico;
- el éster etílico de ácido 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-2,6-
- 10. -tridecadienoico;
- el éster etílico de ácido 10,11-epoxi-7-etil-3,11-dimetil-
- 2,6-tridecadienoico.
- el éster etílico de ácido 10,11-epoxi-3,7,10,11-tetrametil-
- 2,6-dodecadienoico y
- 15. la amida de ácido 10,11-epoxi-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-
- 2,6-dodecadienoico.

Quando Y en el compuesto de la fórmula IV anterior

es $-C\equiv N$, $-COOR'_1$ o $-CON$ $\begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix}$, este compuesto puede prepararse por medio del esquema de reacción siguiente:



371941



donde R, R₂, R₃, R₅, R₆, R₁', n, A', B', A'', B'', D y E tienen el mismo significado que antes.

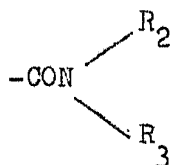
15. El compuesto de la fórmula VII se convierte en el compuesto de la fórmula VIII por reacción con un óxido de fosfina de la fórmula III anterior, de la misma manera que se ha descrito al tratar de la conversión de los compuestos de la fórmula II en los compuestos de la fórmula I anterior.



- El compuesto de la fórmula VIII anterior se convierte en un compuesto de la fórmula IV-a anterior, bien por tratamiento con un perácido orgánico, para epoxidar el enlace doble terminal y el enlace doble formado por A" y B", bien por hidroxihalogenación para convertir el enlace doble terminal del
5. compuesto de la fórmula VIII en un grupo halohidráulico. Para efectuar la reacción de la etapa (d) se utilizan las mismas condiciones que se han descrito al exponer la etapa (a). El compuesto de la fórmula IV-a puede ser convertido en el compuesto de la fórmula I en que Y es R₆ por episulfuración del
10. compuesto de la fórmula IV-a de la manera que se ha descrito al tratar de la etapa (b).

15. Cuando R₆ es -COO-álquilo inferior en los compuestos de las fórmulas VIII, IV-a o I anteriores, estos compuestos pueden ser convertidos en el ácido libre por cualquier técnica convencional de hidrólisis de ésteres o de saponificación, como tratamiento con un álcali (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.).

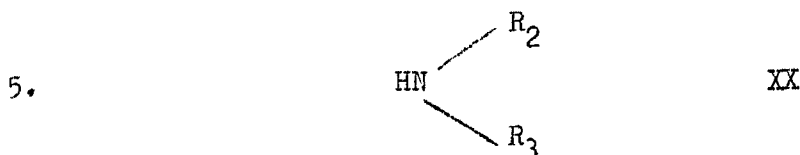
20. Los ácidos libres de la fórmula VIII pueden ser convertidos en las respectivas amidas de ácido, o sea en las que R₆ es



371941

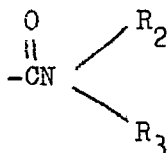


convirtiendo primeramente el ácido en un cloruro de ácido y haciendo reaccionar luego el cloruro de ácido con una amina de la fórmula



donde R₂ y R₃ tienen el mismo significado que antes.

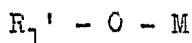
10. En esta reacción puede utilizarse cualquiera de las condiciones convencionales en la conversión de un ácido libre a un haluro de ácido, tales como tratamiento del ácido libre con un agente halogenante (por ejemplo, cloruro de tionilo), en presencia de una base (como la piridina). El haluro de ácido se convierte en el compuesto de las fórmulas I y IV-a
15. anteriores en que Y es



20. por reacción del haluro de ácido con una amina de la fórmula XX. Para convertir los haluros de ácido en amidas de ácido puede utilizarse cualquier medio convencional.

Por otra parte, el haluro de ácido puede ser convertido en un éster por reacción del haluro de ácido con un alcoholato de metal alcalino de la fórmula:

371941



XXI

donde R_1' tiene el mismo significado que antes y M es el metal alcalino.

Puede utilizarse cualquiera de las condiciones

5. convencionales en la reacción de alcoholatos de metal alcalino con haluros de ácido para formar ésteres.

Este esquema de reacción puede ejemplificarse de la manera siguiente: se condensa, por ejemplo, geranil-acetona en solución etanólica con un éster de ácido dialquil-

10. -fosfonoacético, en presencia de sodio en etanol absoluto. Se saponifica el éster etílico del ácido 3,7,11-trimetil-2-cis/trans-6-trans-10-dodecatrienoico con una solución acuoso-etanólica de sosa cáustica, convirtiéndolo en el respectivo ácido libre. El ácido libre obtenido puede convertirse en
15. el cloruro de ácido por cualquier método convencional, por ejemplo con cloruro de tionilo en presencia de piridina. El cloruro de ácido puede ser transformado en una amida de ácido por reacción con una amina de la fórmula XX.

20. Por otra parte, puede hacerse reaccionar el haluro de ácido con un alcohol o un alcoholato de la fórmula XXI en que M es hidrógeno o un metal alcalino, para producir un éster. Además, el éster etílico de ácido 3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans-6-trans-10-trienoico puede ser convertido



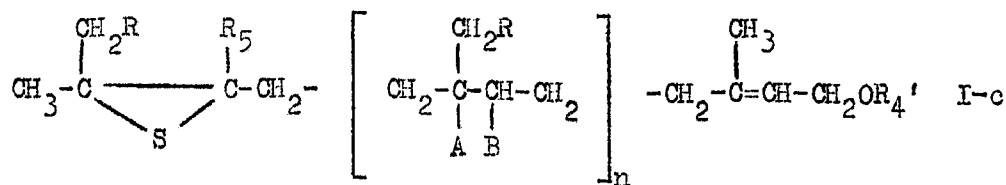
371061

- en una bromohidrina. En este proceso, el éster se disuelve en agua/tetrahidrofurano y se trata gradualmente, a temperaturas bajas (de preferencia, a temperatura de 0 a 5°C), con N-bromosuccinimida. La mezcla reaccional puede agitarse en
5. frío por unas 6 horas. Transcurrido este periodo de tiempo, se la trata con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se la extrae con hexano. El éster etílico de ácido 10-bromo-11-hidroxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans-6-
10. -trans-dienoico recuperado del extracto puede, si se desea, purificarse por cromatografía en gel de sílice.

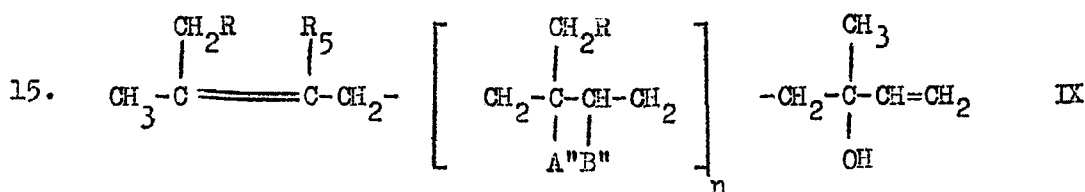
- La bromohidrina puede ser convertida en el respectivo epóxido disolviendo primeramente la bromohidrina en etanol absoluto. Luego se trata esta solución en
15. frío (por lo general, alrededor de 0°C) y a gotas con una solución de sodio en etanol absoluto. Se agita la mezcla reaccional por una hora aproximadamente, se la vierte en una solución acuosa concentrada de sal común y, de preferencia, se la extrae con hexano. Del extracto se obtiene éster etílico de ácido 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-
20. -cis/trans-6-trans-dienoico, que puede purificarse por rectificación.

El alcohol y los ésteres respectivos de la fórmula I que tiene la fórmula

371041



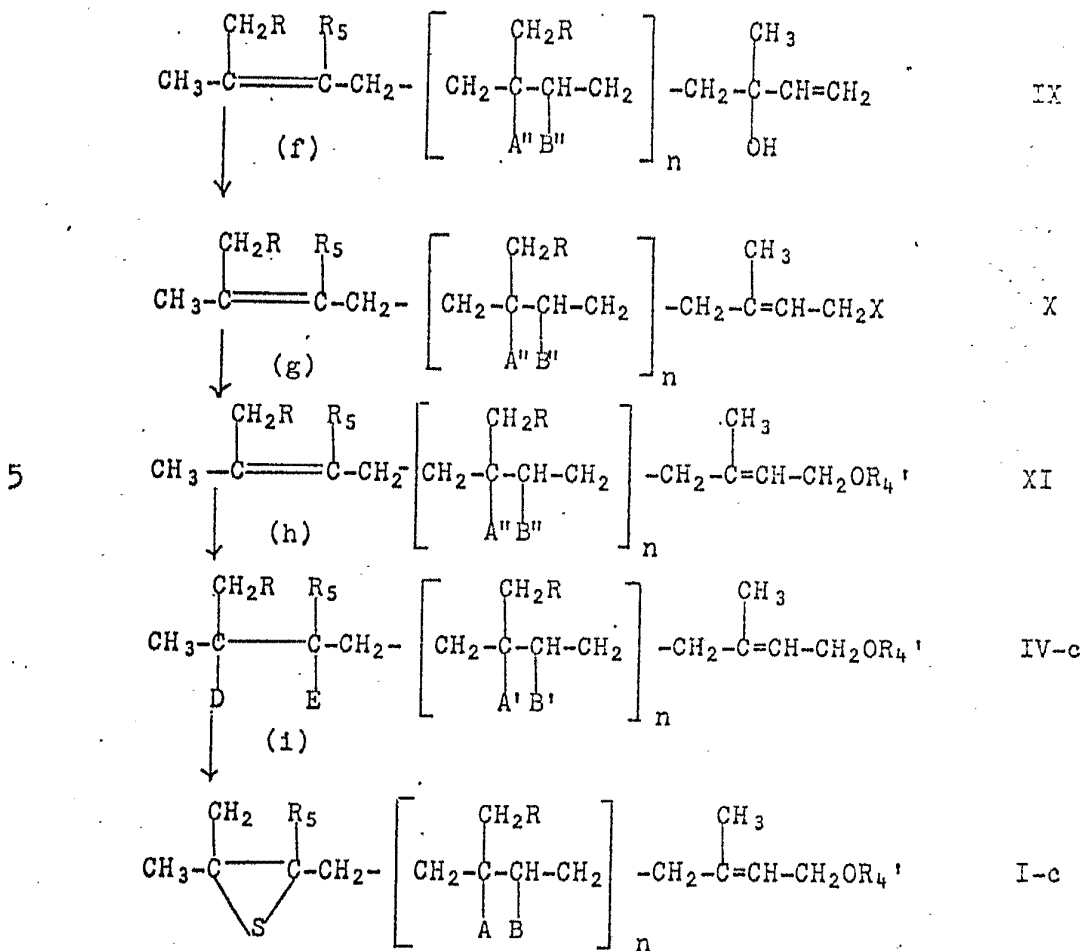
5. donde R, R₅, A, B y n tienen el mismo significado que antes, mientras que R'₄ es alquilo inferior, alcanoilo inferior, aroilo inferior, benzoilo substituido por alquilo inferior, amino-alquilo inferior, amino substituido por mono- o di-alquilo inferior o bencilo o fenilo substituidos optativamente por alquilo inferior, alcoxilo inferior, metilendioxilo, alcoxicarbonilo inferior, alcanoilo inferior, aroilo inferior o halógeno, puede prepararse a partir de un alcohol de la fórmula
- 10.



20. donde A'', B'', R, R₅ y n tienen el mismo significado que antes, procediendo según el esquema de reacción siguiente:



371941



donde A', B', A'', B'', A, B, D, E, R, R₅, R'₄ y n tienen el mismo significado que antes, mientras que X es un halógeno.

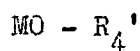
= 30 =

371041



- El compuesto de la fórmula IX anterior se convierte en el compuesto de la fórmula X anterior por la etapa de reacción (f), en la que se somete el compuesto de la fórmula IX anterior a halogenación en presencia de una base. Para
5. efectuar la reacción de la etapa (f) puede utilizarse cualquier método convencional de halogenación. Por lo general, la halogenación puede efectuarse por tratamiento del compuesto de la fórmula IX anterior con un agente halogenante (como un haluro de tionilo o un trihaluro de fósforo) en
 10. presencia de una base. Entre los agentes halogenantes preferidos se incluyen el tribromuro de fósforo, el pentacloruro de fósforo, el cloruro de tionilo, etc. Como base puede utilizarse cualquier base convencional, como las que se han mencionado antes. Entre las bases preferidas figuran las
 15. aminas terciarias, como la piridinã. Para efectuar esta reacción se utiliza por lo general un medio disolvente orgánico inerte. Puede recurrirse a cualquier disolvente orgánico inerte convencional, como el hexano o el éter. Además, esta reacción se efectúa generalmente a temperaturas de
 20. unos -15°C a 30°C .

El compuesto de la fórmula X puede ser convertido en el compuesto de la fórmula XI haciendo reaccionar el primero con un compuesto de la fórmula:



XXII



donde M es un metal alcalino (como potasio, sodio, litio, etc.) y R'_4 tiene el mismo significado que antes.

Para efectuar esta reacción puede utilizarse

5. cualquiera de las condiciones convencionales en la reacción de alcoholatos de metal alcalino o alcanatos de metal alcalino con haluros primarios.

10. La reacción de la etapa (h) en que se convierte el compuesto de la fórmula XI anterior en el compuesto de la fórmula IV-c anterior se efectúa por la técnica de epoxidación o la técnica halohidrínica que se han descrito al exponer la etapa (a). La conversión de los compuestos de la fórmula IV-c en compuestos de la fórmula I-c se efectúa por la técnica de episulfuración que se ha descrito al tratar de la etapa (b).

15. Los compuestos de la fórmula I-c en que R'_4 es alcanilo inferior, benzoilo o benzoilo substituido por alquilo inferior pueden convertirse por saponificación en el alcohol libre, o sea en el alcohol en que R'_4 es hidrógeno, por saponificación estérica. Para convertir tales compuestos en el alcohol libre puede utilizarse cualquier método convencional de saponificación estérica.

20. El alcohol libre de la fórmula I-c anterior puede ser convertido en la respectiva sal de metal alcalino por tratamiento de este alcohol libre con una base de metal

- 25.

371941



- alcalino, en presencia de un disolvente orgánico inerte. En esta conversión puede utilizarse cualquier base convencional de metal alcalino. Entre las base que pueden utilizarse figuran el butilato potásico terciario, los metales alcali-
5. nos y los hidruros de metal alcalino (de preferencia, el hidruro sódico). Para efectuar esta reacción puede utilizarse cualquier disolvente orgánico inerte convencional. Entre los disolventes orgánicos inertes que pueden utilizarse se incluyen el benceno, el tolueno, la dimetilformamida, el
10. dioxano y el dimetoxietano. La temperatura y la presión no son críticas para efectuar esta reacción y se la puede realizar a la temperatura ambiente y con presión atmosférica. No obstante, si se desea, pueden utilizarse temperaturas más bajas o más altas.
15. Las sales de metal alcalino preparadas antes pueden ser convertidas en los respectivos éteres por eterificación con un haluro de alquilo, de arilo o de aralquilo. El grupo de haluro es, de preferencia, un grupo de yodo o de bromo. Esta reacción eterificadora puede efectuarse
20. en cualquiera de los disolventes inertes que se han mencionado antes. De preferencia se la realiza en presencia de un disolvente aprótico, como la triamida de ácido hexametilfosfórico. Por otra parte, para efectuar esta reacción las temperaturas y las presiones no son críticas y se la
25. puede efectuar a la temperatura ambiente y con presión atmos-

371941



férica. Alternativamente, esta reacción puede realizarse con temperaturas más altas o más bajas, pero por lo general se la lleva a cabo a temperatura desde 0°C aproximadamente hasta la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

5. En alternativa, los alcoholes libres de la fórmula I-c, o sea los alcoholes en que R'_4 es hidrógeno, pueden ser esterificados. Esta reacción esterificadora puede efectuarse de la misma manera que se ha descrito antes al tratar de la reacción de esterificación. No obstante, en la reacción
10. de esterificación se utiliza un ácido alcanóico inferior, aroílico inferior o aralcanóico inferior. El ácido puede hallarse en su forma derivada, como las formas de anhídrido o de haluro de ácido. En la reacción de esterificación no hay necesidad de convertir el alcohol libre de la fórmula
15. I-c, que sirve de material de partida, en su sal de metal alcalino. Si se omite la conversión del alcohol a sal de metal alcalino, la reacción del alcohol de la fórmula I-c se efectúa con un agente acilante, en presencia de un agente
20. aceptador de ácido. Para efectuar esta reacción puede utilizarse cualquier agente aceptador de ácido convencional, como la piridina y la trietilamina.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, del invento. En estos ejemplos, el éter utilizado fue el éter dietílico y en todos ellos la

25. temperatura está expresada en grados centígrados.

371941



EJEMPLO 1

- Se calientan durante una hora en condiciones de reflujo 33,3 g de 3-bromo-12-metoxi-2,6,10-trimetil-dodecadien-2-ol (mezcla cis y trans) junto con 7,6 g de
5. tiourea y 150 cc de etanol absoluto. Se enfría la mezcla reaccional hasta 40°C y, después de añadir 6,9 g de carbonato potásico en 25 cc de agua, se la agita durante 2 horas y a continuación se concentra bajo presión reducida. Se recoge con agua el concentrado y se le extrae a fondo con
10. éter. Se lava el extracto con una solución acuosa saturada de sal común, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El éter (10,11-epitio-3,7,11-trimetil-2,6-cis/trans-dodecadienil)-metílico que queda puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 80:20
15. partes en volumen). Punto de ebullición, 97-98° C/0,025 Torr; $n_D^{20} = 1,5016$.

EJEMPLO 2

- A temperatura de 0 a 5°C y agitando enérgicamente se instilan en una suspensión de 2,15 g de tiourea en 14 cc
20. de ácido sulfúrico 2-n 7,3 g de éter 10,11-epoxi-1-metoxi-3,7,11-trimetil-2-cis/trans,6-cis-dodecadieno. Se prosigue la agitación de la mezcla reaccional a 0-5° C por 2 $\frac{1}{2}$



- horas y luego se la trata con 1,5 g de carbonato sódico en 5,5 cc de agua y se la calienta en condiciones de reflujo por 2 horas. A continuación se enfría la mezcla, se la diluye con agua y se la extrae a fondo con éter. El extracto
5. se lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El éter (10,11-epitio-3,7,11-trimetil-2-cis/trans,6-cis-dodecadienil)-metílico que queda puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (eluyente : hexano-acetato de etilo = 60 : 40 partes en volumen). Punto de ebullición 95-96° C/0,01 Torr; $n_D^{20} = 1,5022$.
- 10.

EJEMPLO 3

- A una suspensión de 2,3 g de tiourea, finamente pulverizada, en 15,1 cc de ácido sulfúrico 2-n se añadieron
15. a gotas, con agitación constante y refrigerando con hielo 8 g de éter (10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-2,6-tridecadienil)-metílico. Se dejó reposar la mezcla resultante por 2 horas, bajo mezcla constante y enfriando con hielo. Transcurrido este tiempo, se añadió a gotas a la mezcla reaccional, mientras permanecía por una hora a la temperatura ambiente, una solución que contenía 1,6 g de carbonato sódico en 6 cc de agua. Se virtió la mezcla reaccional en
- 20.



371941

- agua y se la extrajo a fondo con éter dietílico. Se lavó el extracto con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El éter
5. (10,11-epitio-3,7,11-trimetil-2,6-tridecadienil)-metílico residual se purificó por cromatografía en gel de sílice (agente eluente: hexano/acetato de etilo, 4:1 partes en volumen); punto de ebullición, 110°C/0,001 mm de Hg (destilación en tubo de bolas); $n_D^{20} = 1,5008$.
10. Por el mismo procedimiento se convirtió éter (10,11-epoxi-7-etil-3,11-dimetil-trideca-2,6-dienil)-metílico en éter (10,11-epitio-7-etil-3,11-dimetil-trideca-2,6-dienil)-metílico y éter (10,11-epoxi-3,7,10,11-tetrametil-dodeca-2,6-dienil)-metílico en éter (10,11-epitio-3,7,10,11-tetrametil-dodeca-2,6-dienil)-metílico.
- 15.

EJEMPLO 4

- Se mezclan 3 g de 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-1-[(p-bencilfenil)-oxi]-2-cis/trans,6-cis-dodecadieno con 5,65 g de tiourea, 17 cc de dioxano y 3,7 cc de ácido sulfúrico
20. 2-n. Se deja la solución homogénea permanecer 8 horas en frío (alrededor de 0°) y a continuación se la trata con 390 mg de carbonato sódico en 1,5 cc de agua, se la agita a la temperatura ambiente por tres horas, se la diluye con agua y se la extrae a fondo con acetato de etilo. Se lava

371941



el extracto varias veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se lo seca sobre sulfato sódico y se le evapora. El éter (p-bencilfenil)-(10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-2-cis/trans,6-cis-dodecadienílico) que queda puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 80:20 partes en volumen); $n_D^{20} = 1,5639$.

- 5.

El 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-1-[(p-bencilfenil)-oxi]-2-cis/trans,6-cis-dodecadieno utilizado como compuesto de partida puede prepararse, por ejemplo, así:

10. En el curso de 15 minutos se instilan a la temperatura ambiente y agitando 28,5 g de bromuro de 2-cis/trans,6-cis-farnesilo en una mezcla de 20,2 g de p-bencilfenol, 20,8 g de carbonato potásico y 100 cc de acetona. Se calienta la mezcla reaccional en condiciones de reflujo durante 12 horas y a continuación se la concentra. Se vierte el concentrado en 600 cc de agua helada y se extrae a fondo con hexano. Se lava el extracto en lejía l-n de sosa cáustica y a continuación se lo lava hasta neutralidad con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El éter (p-bencilfenil)-(3,7,11-trimetil-2-cis/trans,6-cis,10-dodecatrienílico) que queda puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 98:2 partes en volumen). Punto de ebullición, 195-200° C/0,005 Torr.
- 20.
25. En una mezcla de 15,0 g de éter (p-bencilfenil)-

371941



- (3,7,11-trimetil-2-cis/trans,6-cis-10-dodecatrienílico.), 16 cc de agua y 90 cc de tetrahidrofurano se introducen en el curso de 20 minutos 7,21 g de N-bromo-succinimida, a temperatura de 1 a 3°C y bajo capa de gas argón. Se agita la mezcla reaccional a 0-3°C durante 5 horas y luego se la vierte en 100 cc de agua helada y se la extrae a fondo con hexano: Se lava el extracto con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se le seca sobre sulfato sódico y se le evapora bajo presión reducida. El 3-bromo-2,6,10-trimetil-12-[(p-bencilfenil)-oxi]-6-cis,10-cis/trans-dodecadien-2-ol que queda puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (eluyente : hexano - acetato de etilo = 90 : 10 partes en volumen).
- 5.
- Se tratan a gotas con una solución de 0,44 g de sodio en 10 cc de metanol, a 1-3°C y durante 15 minutos 9,2 g de 3-bromo-2,6,10-trimetil-12-[(p-bencilfenil)-oxi]-6-cis,10-cis/trans-dodecadien-2-ol en 40 cc de metanol. Se agita la mezcla reaccional a 1-3°C durante 30 minutos y luego se la vierte en 100 cc de agua helada y se la extrae a fondo con hexano. Se seca el extracto sobre sulfato sódico
- 10.
- 20.
- y se le evapora bajo presión reducida. El 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-1-[(p-bencilfenil)-oxi]-2-cis/trans,6-cis-dodecadieno que queda puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (eluyente : hexano-acetato de etilo = 80 : 20 partes en volumen).



371941

EJEMPLO 5

- A 0° y agitando, se instilan en una suspensión de 1,29 g de tiourea en 8,45 cc de ácido sulfúrico 2-n
- 5,2 g de amida de ácido 10,11-epoxi-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-2-trans,6-cis-dodecadienoico. Se agita la mezcla reaccional a 0-5° C por 2 horas y luego se la trata con 900 mg de carbonato sódico y 4 cc de agua y se la vuelve a agitar por 2 horas, a la temperatura ambiente. A continuación se diluye la mezcla con agua y se la extrae a fondo con éter. Se lava el extracto con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se le seca sobre sulfato sódico y se le evapora. La amida de ácido 10,11-epitio-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-2-trans,6-cis-dodecadienoico que queda puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (eluyente : hexano-acetato de etilo = 40 : 60 partes en volumen; $n_D^{20} = 1,5135$.

- Por el procedimiento expuesto antes se convierte amida de ácido 10,11-epoxi-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-2,6-tridecadienoico-1 en amida de ácido 10,11-epitio-N,N-dietil-3,7,11-trimetil-2,6-tridecadienoico-1; amida de ácido 10,11-epoxi-N,N-dietil-7-etil-3,11-dimetil-2,6-tridecadienoico-1 en amida de ácido 10,11-epitio-N,N-dietil-7-etil,3,11-dimetil-2,6-tridecadienoico-1; y amida de ácido 10,11-epoxi-N,N-dietil-3,7,10,11-tetrametil-2,6-

371941



-dodecadienoico-1 en amida de ácido 10,11-epitio-N,N-dietil-
-3,7,10,11-tetrametil-2,6-dodecadienoico-1.

EJEMPLO 6

- A una suspensión de 5,35 g de tiourea, finamente pulverizada, en 35 cc de ácido sulfúrico 2-n se añadieron a gotas 20,7 g de éster etílico de ácido 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-2,6-tridecadienoico, mezclando con agitación constante y refrigerando con hielo. Se dejó reposar la mezcla resultante por 2 horas, bajo agitación constante y enfriando con hielo, y transcurrido este período de tiempo se añadió a gotas a la mezcla reaccional una solución que contenía 3,95 g de carbonato sódico en 25 cc de agua y se la dejó reposar por una hora a la temperatura ambiente. Luego se vertió la mezcla reaccional en agua y se la extrajo a fondo con éter dietílico. Se lavó el extracto con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El éster etílico residual de ácido 10,11-epitio-3,7,11-trimetil-2,6-tridecadienoico se purificó por cromatografía en gel de sílice (agente eluyente : hexano/éter dietílico, 4:1 partes en volumen). Punto de ebullición, alrededor de 120°C/0,01 mm de Hg (destilación en tubo de bolas); $n_D^{20} = 1,5067$.

371941



EJEMPLO 7

A una suspensión de 2,45 g de tiourea, finamente pulverizada, en 16 cc de ácido sulfúrico 2-n se añadieron a gotas, con agitación constante y enfriando con hielo

5. 9 g de éster etílico de ácido 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-2-cis/trans,6-trans-dodecadienoico. Luego se dejó reposar la mezcla reaccional a la temperatura ambiente y con agitación constante por 3 horas. Pasado este tiempo, se añadió a gotas una solución que contenía 1,8 g de carbonato sódico
10. en 10 cc de agua, se dejó reposar la mezcla reaccional a la temperatura ambiente por una hora, con agitación constante, se la virtió en agua y se la extrajo a fondo con éter dietílico. Se lavó el extracto con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó.
15. El éster etílico residual de ácido 10,11-epitio-3,7,11-trimetil-2-cis/trans,6-trans-dodecadienoico se purificó por cromatografía en gel de sílice (agente de elución: hexano/acetato de etilo, 4:1 partes en volumen). Punto de ebullición, alrededor de 115°C/0,001 mm de Hg (destilación en tubo de bolas); $n_D^{20} = 1,5068$.
- 20.

EJEMPLO 8

371941



- A una suspensión de 1 g de tiourea, finamente pulverizada, en 4 g de éster etílico de ácido 10,11-epoxi-7-etil-3,11-dimetil-2,6-tridecadienoico se añadieron a
5. gotas 7 cc de ácido sulfúrico 2-n. Esta adición se realizó a 0° y con agitación constante, en el curso de 2 horas. Pasado este tiempo se agregó una solución que contenía 750 mg de carbonato sódico en 3 cc de agua y se dejó reposar la mezcla reaccional por una hora a la temperatura
10. ambiente. Se vertió luego la mezcla en agua helada y se la extrajo a fondo con éter dietílico. Se lavó el extracto con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El éster etílico residual de ácido 10,11-epoxi-7-etil-3,11-dimetil-2,6-
15. -tridecadienoico se purificó por cromatografía en gel de sílice (agente de elución: hexano/éter dietílico. 9:1 partes en volumen). Punto de ebullición, alrededor de 125°C/0,005 mm de Hg (destilación en tubo de bolas); $n_D^{20} = 1,5048$.

EJEMPLO 9

20. A una suspensión, enfriada con hielo, de 3,88 g de tiourea, finamente pulverizada, en 15 g de éster etílico de ácido 10,11-epoxi-3,7,10,11-tetrametil-dodeca-

371941



- 2,6-dienoico se añadieron a gotas y con agitación constante 25,5 cc de ácido sulfúrico 2-n. Se dejó reposar la mezcla a la temperatura ambiente y con agitación constante por 3 horas y, transcurrido este tiempo, se añadió a
5. gotas a la mezcla reaccional una solución que contenía 2,87 g de carbonato sódico en 16 cc de agua. Luego se dejó reposar la mezcla durante 1.1/2 horas a la temperatura ambiente, con agitación constante, se la vertió en agua helada y se la extrajo a fondo con éter dietílico. Se lavó
10. el extracto con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El éster etílico residual de ácido 10,11-epitio-3,7,10,11-tetrametil-dodeca-2,6-dienoico se purificó por cromatografía en gel de sílice (agente de elución: hexano/acetato de etilo,
15. 4:1 partes en volumen). Una pequeña muestra destiló alrededor de 125°C/0,001 mm de Hg (destilación en tubo de bolas):
 $n_D^{20} = 1,5081$.

EJEMPLO 10

20. A una solución de 100 g de 6,9,10-trimetil-undeca-5,9-dien-2-ona en 2000 cc de cloruro de metileno se añadieron, refrigerando con hielo, 100 g de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla resultante se dejó en reposo a la temperatura ambiente y con agitación constante por una hora, y

371941



Después se la diluyó con 1000 cc de cloruro de metileno. Se lavó la solución resultante con solución 1-n de hidróxido sódico, enfriada con hielo, y con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó.

5. Destilando el residuo fraccionadamente en alto vacío se obtuvo 9,10-epoxi-6,9,10-trimetil-undec-5-en-2-ona. Punto de ebullición: 89-91°C/0,07 mm de Hg; $n_D^{20} = 1,4656$.

A una solución de 25 g de la 9,10-epoxi-6,9,10-trimetil-undec-5-en-2-ona y 24,8 g de éster etílico de ácido

10. dietil-fosfonoacético en 160 cc de etanol absoluto se añadió a gotas y enfriando con hielo una solución que contenía 2,56 g de sodio en 65 cc de alcohol etílico absoluto. Se

dejó reposar la mezcla a la temperatura ambiente por 14 horas y a continuación se la evaporó en vacío. Se vertió el

15. residuo en una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se extrajo a fondo con éter dietílico, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. La destilación fraccionada en alto vacío dio éster etílico de ácido 10,11-epoxi-3,7,10,11-

20. -tetrametil-2,6-dodecadienoico. Punto de ebullición: 110-113°C/0,01 mm de Hg; $n_D^{20} = 1,4792$.



371941

EJEMPLO 11

- A una solución que contenía 7,9 g de 9,10-epitio-
-6,10-dimetil-undec-5-trans-en-2-ona y 7,85 g de éster etílico
co de ácido dietil-fosfonoacético en 40 cc de etanol absoluto
5. se añadió, mientras se refrigeraba con agua helada, una solu-
ción que contenía 0,8 g de sodio en 20 cc de etanol absoluto.
La solución sódica se añadió a gotas. Se dejó reposar la
mezcla por 4 horas a la temperatura ambiente y con agitación
constante, se virtió en agua helada la mezcla resultante y se
10. extrajo a fondo con éter dietílico. El extracto etéreo se la-
vó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó
sobre sulfato sódico y se evaporó. El éster etílico residual
de ácido 10,11-epitio-3,7,11-trimetil-2-cis/trans,6-trans-
-dodecadienoico se cromatografió en gel de sílice; se usó
15. como disolvente el hexano/acetato de etilo (4:1 partes en vo-
lumen). Punto de ebullición: alrededor de 115°C/0,001 mm de
Hg; $n_D^{20} = 1,5069$.

EJEMPLO 12

- A una suspensión de 31,5 g de 9,10-epoxi-6,10-
-dimetil-undec-5-trans-en-2-ona y 11,4 g de tiourea, se aña-
20. dieron a gotas, con agitación intensa y enfriando con hielo
75 cc de ácido sulfúrico 2-n. Se dejó reposar la mezcla

371941

- resultante por 2 horas, con agitación constante y enfriando con hielo, y transcurrido dicho tiempo se le añadió a gotas una solución de 7,95 g de carbonato sódico en 35 cc de agua. A continuación se dejó reposar la mezcla por una hora a la
5. temperatura ambiente y con agitación constante, se la virtió en una solución saturada de cloruro sódico, enfriada con hielo, y se la extrajo a fondo con éter dietílico. Se lavó el extracto con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. La
10. 9,10-epitio-6,10-dimetil-undec-5-trans-en-2-ona residual se purificó por cromatografía en gel de sílice (agente de elución: hexano/éter dietílico, 4:1 partes en volumen). Punto de ebullición: 85°C/0,001 mm de Hg (destilación en tubo de bolas); $n_D^{20} = 1,4985$.
15. EJEMPLO 13

20. A una solución de 7,2 g de 9,10-epitio-6,9,10-trimetil-undec-5-cis/trans-en-2-ona y 6,73 g de éster etílico de ácido dietil-fosfonocético en 30 cc de etanol absoluto, se añadió a gotas y enfriando con agua helada una solución de 0,69 g de sodio en 15 cc de etanol. Se dejó reposar la mezcla a la temperatura ambiente y con agitación constante por 4 horas y, pasado este tiempo, se la virtió en agua helada y se la extrajo con éter dietílico. Se lavó el extracto con una solución acuosa saturada de cloruro

371041



- sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El éster etílico residual de ácido 10,11-epitio-3,7,10,11-tetrametil-2,6-dodecadienoico se purificó por cromatografía en gel de sílice (agente de elución: hexano/éster etílico de ácido acético, 4:1 partes en volumen. Punto de ebullición: 115°C/0,001 mm de Hg (destilación en tubo de bolas); $n_D^{20} = 1,4792$.

EJEMPLO 14

- A una suspensión de 6,7 g de tiourea en 22,4 g de 9,10-epoxi-6,9,10-trimetil-undec-5-cis/trans-en-2-ona se añadieron a gotas y con agitación intensa 50 cc de ácido sulfúrico 2-n. Esta adición se efectuó mientras se refrigeraba con hielo. Se dejó reposar la mezcla con agitación intensa y refrigerando con hielo por un período de 2 horas y, transcurrido este tiempo, se añadió a gotas una solución de 5,3 g de carbonato sódico en 20 cc de agua. Se dejó reposar la mezcla reaccional a la temperatura ambiente y con agitación constante por un período de 1.1/2 horas, se vertió la solución resultante en agua helada y se extrajo a fondo con éter dietílico. Se lavó el extracto con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. La 9,10-epitio-6,9,10-trimetil-undec-5-cis/trans-en-2-ona residual se purificó por cromatografía en gel de sílice (agente de elución: hexano/éster etílico de ácido acético, 4:1 partes en volumen. Punto de ebullición: 115°C/0,001 mm de Hg (destilación en tubo de bolas); $n_D^{20} = 1,4792$.

371941



tografía en gel de sílice (agente de elución: hexano/éter dietílico, 3:1 partes en volumen). Punto de ebullición: 85°C/0,001 mm de Hg (destilación en tubo de bolas); $n_D^{20} = 1,5016$.

5. EJEMPLO 15

- A una suspensión, enfriada con hielo, de 2,05 g de tiourea, finamente pulverizada, en 6,2 g de nitrilo de 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans-dieno se añadieron a gotas y con agitación constante
10. 13,3 cc de ácido sulfúrico 2-n. Se dejó reposar la mezcla por 2 horas mientras se enfriaba con hielo y se agitaba constantemente y luego se le añadió una solución de 1,4 g de carbonato sódico en 6 cc de agua. Se dejó reposar la solución resultante a la temperatura ambiente, por 1.1/2
15. horas, se la vertió en agua helada y se la extrajo a fondo con éter dietílico. El extracto etéreo se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El nitrilo residual de 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans-dieno se purificó
20. por cromatografía en gel de sílice (agente de elución: hexano/éter dietílico, 5:4 partes en volumen). Punto de ebullición: alrededor de 120°C/0,05 mm de Hg (destilación en tubo de bolas); $n_D^{20} = 1,5171$.

371941



- El material de partida se preparó de la manera siguiente: a una solución, enfriada con hielo, de 21 g de 9,10-epoxi-6,10-dimetil-undec-5-trans-en-2-ona y 18 g de dietil-fosfonoacetnitrilo en 100 cc de etanol absoluto
5. se añadió a gotas y con agitación constante una solución de 2,3 g de sodio en 50 cc de etanol absoluto. Se dejó reposar la mezcla por 4 horas a la temperatura ambiente y con agitación constante y, transcurrido dicho tiempo, se evaporó en vacío la mezcla resultante. Se añadió el residuo a una
10. solución saturada de cloruro sódico y se extrajo con éter dietílico. El extracto etéreo se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Del extracto se obtuvo, por destilación fraccionada, el nitrilo residual de 10,11-epoxi-3,7,11-
15. -trimetil-dodeca-2-cis/trans,6-trans-dieno. Punto de ebullición: 109-113°C/0,2 mm de Hg; $n_D^{20} = 1,4848$.

- Por el procedimiento anterior se convirtió nitrilo de 10,11-epoxi-3,7,10,11-tetrametil-dodeca-2,6-dieno en nitrilo de 10,11-epoxi-3,7,10,11-tetrametil-dodeca-2,6-
20. -dieno; nitrilo de 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-trideca-2,6-dieno en nitrilo de 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-trideca-2,6-dieno y nitrilo de 10,11-epoxi-7-etil-3,11-dimetil-trideca-2,6-dieno en nitrilo de 10,11-epoxi-7-etil-3,11-dimetil-trideca-2,6-dieno.

371941



EJEMPLO 16

Efecto de esterilización contra la Tineola biselliella.

- Se humedecieron con una solución de la substancia activa en acetona unas tiras cortas de lana que tenían una extensión de 10 cm². Se secaron las tiras a 20°C y para cada variante de concentración de la substancia activa se utilizó una tira de control (una tira humedecida con acetona solamente). Se suspendieron las tiras en un vaso de plástico que contenía 20 polillas de la ropa recién nacidas y se dejó que éstas depositaran huevos sobre la tira por un período de 4 días, a 25°C. Al cabo de este período, se pasaron las tiras a cajitas de plástico, donde se mantuvieron hasta la eclosión de las larvas. Las tiras no tratadas (de control) se suspendieron en el vaso por 4 días de la misma manera que las tiras tratadas. En la tabla que sigue se indica la actividad de esterilización del compuesto en examen expresada como porcentaje de mortalidad en relación a la tira de control. La dosis se indica en la tabla como 10^{-x} g de actividad de la substancia por cm² de tira de lana. Así pues, las dosis de 3 se indican como 10⁻³ g/cm² de tira de lana.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

371941



TABLA

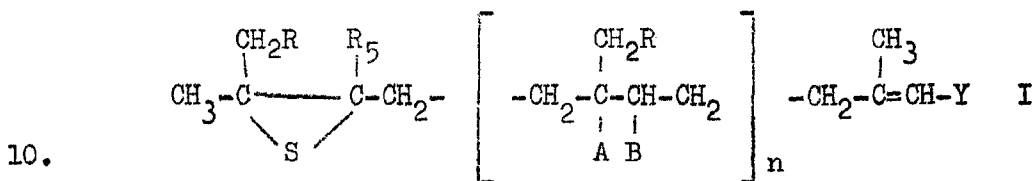
<u>Substancia activa</u>	<u>Concentración 10^{-x} g de substancia ac- tiva/cm² por dosis</u>	<u>Mortalidad</u>
Ester etílico de áci- do 10,11-epitio-3,7,11-	3	80
5. trimetil-2,6-tridecadi- noico	4	-
	5	50



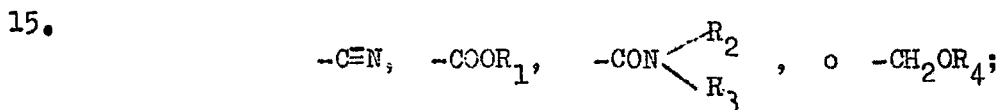
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la demanda de patente suiza nº 14522/68 del 27 de Septiembre de 1968.

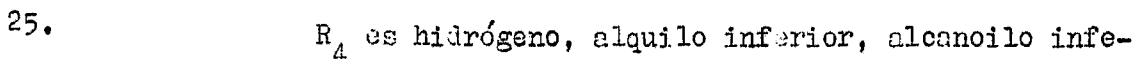
5. 1. Procedimiento para la preparación de compuestos epitios que corresponden a la fórmula general



en la que A y B son hidrógeno o, tomados juntos, forman un enlace doble de carbono a carbono o un puente de azufre; R es hidrógeno o alquilo inferior; R₅ es metilo o hidrógeno; Y es un grupo



R₁ es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo o bencilo substituido optativamente con alquilo inferior, hidroxilo, alcóxilo inferior o halógeno; R₂ y R₃ son hidrógeno o alquilo inferior o, tomados junto con el átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que puede contener, como otro heteroátomo más, a lo sumo un átomo de oxígeno, de nitrógeno o de azufre;

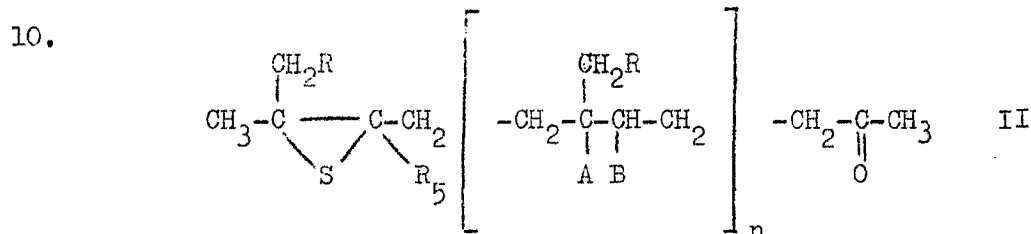


371941



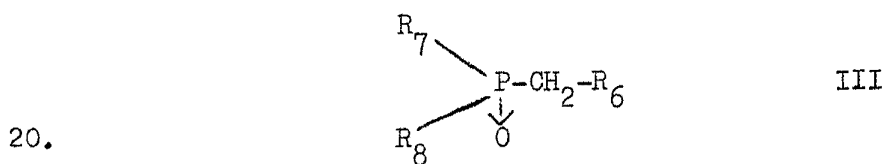
5. rior, aroilo inferior, benzoilo substituido por alquilo inferior, amino-alquilo inferior, amino(mono- o di-alquilo inferior-substituido)-alquilo inferior o bencilo o fenilo substituido optativamente con alquilo inferior, alcoxilo inferior, metilendioxilo, alcoxicarbonilo inferior, alcanilo inferior, aroilo inferior o halógeno; y n es un número entero por valor de 0 a 1,

caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



15. en la que R , R_5 , A , B y n tienen el mismo significado que antes,

con el óxido de fosfina de la fórmula



donde R_6 es $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{COOR}'_1$ o $-\text{CON} \begin{array}{l} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{array}$;

R'_1 es alquilo inferior o fenilo o bencilo substi-

= 54 = 371941

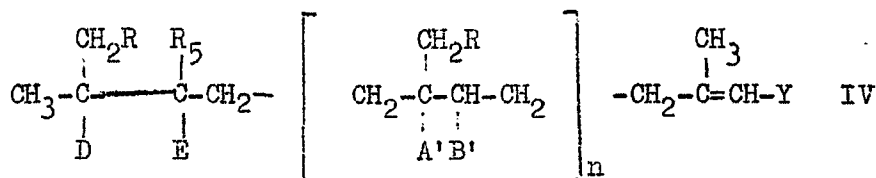


tuidos optativamente con alquilo inferior, alcoxilo inferior o halógeno; R_7 y R_8 son alcoxilo inferior o fenoxilo o bien fenoxilo substituido con alcoxilo inferior, nitro o halógeno; y R_2 y R_3 tienen el mismo significado que antes,

5.

o bien episulfurar un compuesto de la fórmula

10.



en la que R_5 , R, Y y n tienen el mismo significado que antes; A' es hidrógeno o hidroxilo; B' es hidrógeno o halógeno; o bien A' y B', tomados juntos, forman un enlace doble de carbono a carbono o un puente de oxígeno o de azufre; D es hidroxilo; y E es halógeno o, tomado junto con D, forma un puente de oxígeno.

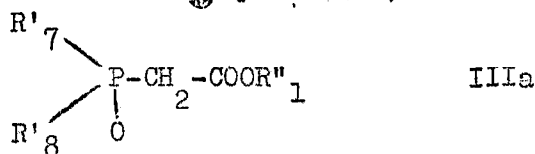
15.

esterificar o eterificar, si se desea, el compuesto de la fórmula IV anterior en que Y es $-\text{CH}_2\text{OH}$ y D y E forman un puente de azufre, para formar el respectivo éster o éter de la fórmula IV anterior y saponificar, si se desea, un éster de la fórmula I anterior resultante.

20.

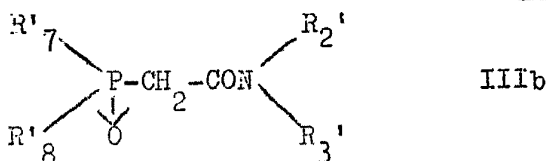


371941



5. donde R''₁ es alquilo inferior y R'₇ y R'₈ son alcoxilo inferior.
4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado por usarse un material de partida de la fórmula IIa en el que R₅ es hidrógeno.
5. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 2 y 4, caracterizado por hacerse reaccionar 9,10-epitio-6,10-dimetil-undec-5-en-2-ona, 9,10-epitio-6,10-dimetil-dodec-5-en-2-ona o 9,10-epitio-6-etil-10-metil-dodec-5-en-2-ona con un óxido de (alcoxicarbonilo inferior-metil)-dialcoxilo inferior-fosfina, de preferencia óxido de (etoxicarbonil-metil)-dietoxifosfina.
10. 15. 6. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado por hacerse reaccionar 9,10-epitio-6,9,10-trimetil-undec-5-en-2-ona con óxido de (etoxicarbonil-metil)-di-etoxi-fosfina.
20. 7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula IIa, como se define en la reivindicación 3, con un óxido de fosfina de la fórmula

371941



5. donde R'_2 y R'_3 son hidrógeno o alquilo inferior, mientras que R'_7 y R'_8 son alcoxilo inferior.
8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula IIa definida en la reivindicación 3, en el que R_5 es hidrógeno, con un óxido de fosfina de la fórmula IIIb definida en la reivindicación
10. 9. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 2 y 8, caracterizado por hacerse reaccionar 9,10-epitio-6,10-dimetil-undec-5-en-2-ona o 9,10-epitio-6-etil-10-metil-dodec-5-en-2-ona con óxido de (dietilaminocarbonil-metil)-di-etoxi-fosfina.
15. 10. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 y 7, caracterizado por hacerse reaccionar 9,10-epitio-6,9,10-trimetil-undec-5-en-2-ona con óxido de (dietilaminocarbonil-metil)-di-etoxi-fosfina.
20. 11. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por episulfurarse un compuesto de la fórmula IV por medio de tiourea.

371941



12. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 y 11, caracterizado por episulfurar se un compuesto de la fórmula IV en el que D es hidroxilo y E es cloro, bromo o yodo.
5. 13. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 y 11, caracterizado ^{en} en que/dicho compuesto de la fórmula IV A' y B' forman un enlace doble de carbono a carbono, mientras que D es hidroxilo y E es halógeno, y en que la citada episulfuración se efectua haciendo reaccionar dicho compuesto con un agente episulfurante, para formar una sal de isotiouronio, y haciendo reaccionar luego dicha sal de isotiouronio con una base, para formar el citado compuesto epitio.
10. 14. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 y 11, caracterizado en que en que dicho compuesto de la fórmula IV A' y B' forman un enlace doble de carbono a carbono, mientras que D y E forman un puente de oxígeno, y en que la citada episulfuración se efectua haciendo reaccionar dicho compuesto con un agente episulfurante, a la temperatura de reflujo.
15. 20. 15. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 2 y 11 a 14, caracterizado por usarse, como material de partida, 3-bromo-12-metoxi-2,6,10-trimetil-6,10-dodecadien-2-ol, 3-bromo-2,6,10-trimetil-12-[(alfa-fenil-



-p-tolil)-oxil-6,10-dodecadien-2-ol, anida de ácido 10-bromo-11-hidroxi-N,N-dietyl-3,7,11-trimetil-2,6-dodeca-dienoico o éster etílico de ácido 10-bromo-11-hidroxi-3,7,11-trimetil-2,6-dodecadienoico.

5. 16.- Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 y 11, caracterizado en que en dicho compuesto IV A' y B' forman un enlace de carbono a carbono, mientras que D y E forman un puente de oxígeno, y en que la citada episulfuración se efectúa haciendo reaccionar dicho compuesto con un agente episulfurante, a la temperatura de reflujo.
10. 17.- Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 y 11, caracterizado en que en dicho compuesto de la fórmula IV A' y B' forman un enlace doble de carbono a carbono, mientras que D y E forman un puente de oxígeno, y en que la citada episulfuración se efectúa haciendo reaccionar dicho compuesto con un agente episulfurante, a temperatura de 0 a 30°C y en presencia de un ácido inorgánico, para formar una sal de isotiuronio, y haciendo reaccionar luego dicha sal de isotiuronio con una base, para formar el citado compuesto epítio.
15. 18.- Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 2, 11, 16, y 17 caracterizado por usarse como material de partida, 10,11-epoxi-1-metoxi-3,7,11-trimetil-2,6-dodecadieno, 10,11-epoxi-3,7,11-trimetil-1-[alfa-
20. 25.

371041



en un disolvente inerte, después de formar primeramente una sal de metal alcalino con un haluro de alquilo inferior (de preferencia, un bromuro de alquilo inferior o yoduro de alquilo inferior) o con un haluro de alcanilo inferior o aroilo o un anhídrido correspondiente, en un disolvente inerte.

5.

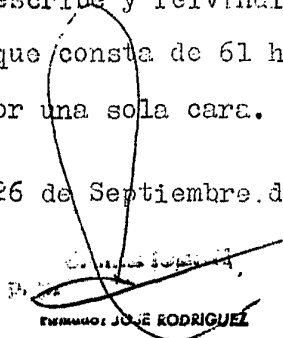
22. Un procedimiento para la preparación de compuestos epitios.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 61 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a 26 de Septiembre de 1969

P.a.


FIRMADO: JOSÉ RODRIGUEZ