

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

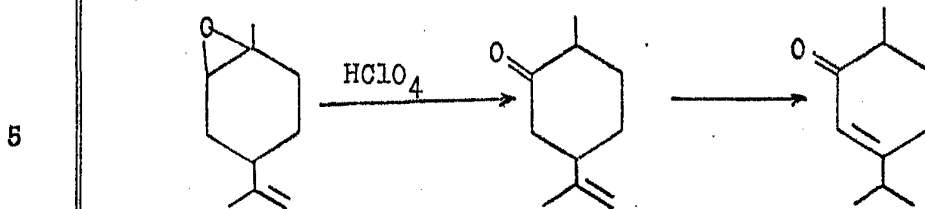
19 ES	21	NUMERO	476.452	20 A1
		FECHA DE PRESENTACION	28 diciembre 1978	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

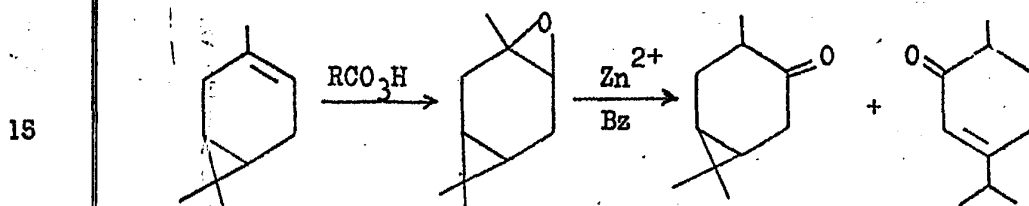
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
865.829	30.12.1977	Estados Unidos
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	42 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	
64 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA CICLOHEX-3-EN-1-ONA.		
71 SOLICITANTE (S)		
THE COCA-COLA COMPANY.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
310 North Avenue - Atlanta, Georgia 30301 ESTADOS UNIDOS.		
72 INVENTOR (ES)		
Benjamin C. Clark, Jr., y George L. K. Hunter, ambos de nacionalidad estadounidense-		
73 TITULAR (ES)		
El mismo solicitante.		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

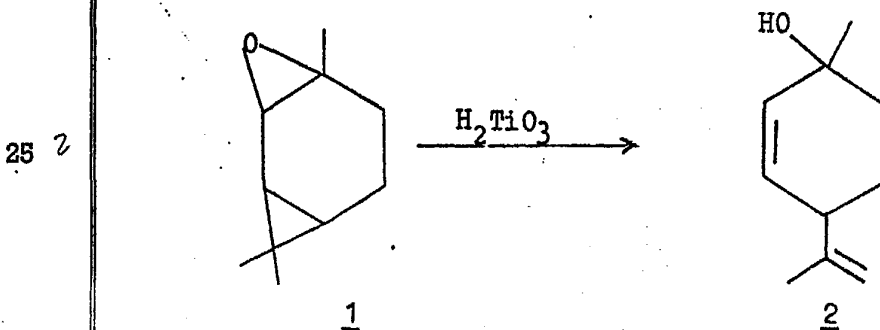
1 te y que la dihidrocarvona se isomeriza fácilmente a p-ment-
3-en-2-ona, de acuerdo con la siguiente reacción:



La patente estadounidense nº 3.560.571 de Kropp indi-
ca que el 3,4-epoxicarano (sintetizado a partir de 3-careno
y un perácido) produce 4-caranona y p-ment-3-en-2-ona cuando
se trata con ácidos de Lewis, como sales de cinc, en un me-
10 dio de reacción como benceno, de acuerdo con la siguiente
reacción:



La patente estadounidense nº 3.814.733 de Bledsoe y
colaboradores indica que el 2,3-epoxicarano (1) se transpone
a 1-metil-4-(1-metiletetil)-ciclohex-2-en-1-ol (2) cuando se
20 trata con ácido metatitánico, es decir:



30

1

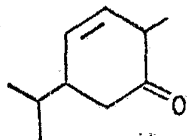
TABLA I

CICLOHEXENONA REPRESENTATIVA

Fórmula estructural

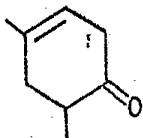
Referencia

5



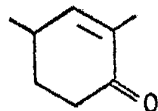
Patente estadounidense 2.918.495 de Booth.

10



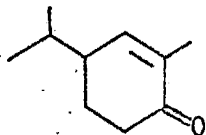
Beilstein, "Handbuch Der Organischen Chemie", E III Vol. VII, pág. 256.

15



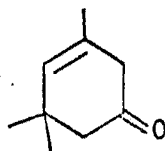
Stork y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., 85, 207 (1963).

20



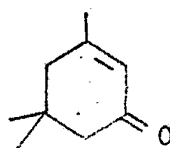
Huang y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., 95, 1936-44 (1973); C.A. 78: 135394n.

25



Konst y colaboradores, Int. Flavors Food Addit., 6 (2), 121 (1975).

30



Patente estadounidense 3.397.120 de Diana y colaboradores.

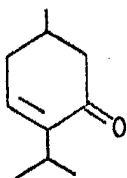
TABLA I (continuación)

1

Fórmula estructural

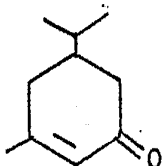
Referencia

5



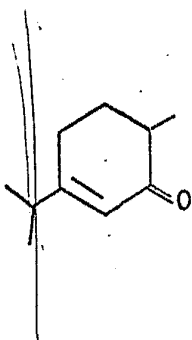
Patente estadounidense 2.619.504
de Bibb y colaboradores.

10



Patente estadounidense 2.887.479
de Heseltine.

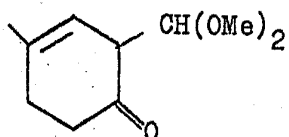
15



Patente estadounidense 3.560.571
de Kropp.

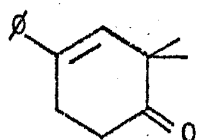
Patente estadounidense 3.538.164
de Leffingwell y colaboradores.

20



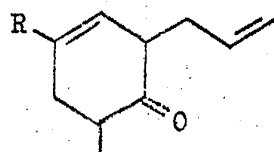
Gloor y colaboradores, *Helv. Chim. Acta*, 1974, 57(6), 1815-45; C.A. 82:24283p.

25



Zimmerman y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 5497-5507 (1975); C.A. 83:163382d.

30



Villorelli y colaboradores, *Helv. Chim. Acta*, 1975, 58(5), 1379-425; C.A. 84:583036.

(R=Me o fenilo)

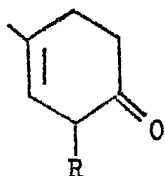
TABLA I (continuación)

Fórmula estructural

Referencia

1

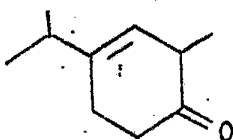
5



R=1-(diethylaminopropilideno)

Ficini y colaboradores, Tetrahedron Lett., 1976, (9) 679-82; C.A. 85:204755.

10

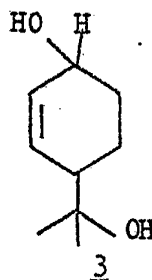
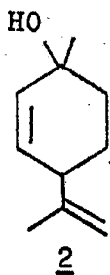


Kraus y Zartner, Tetrahedron Lett. 1977 (1), 13-16; G. Zartner, Dissertation, Universität Tübingen, 1975.

15

También se ha indicado (Ohloff y Giersch, Helv. Chim. Acta, 51, 1328 (1968) que la epoxidación del 2,3-careno con ácido peracético conduce directamente, después de la saponificación de los acetatos, al 1-metil-4-(1-metiletetil)ciclohex-2-en-1-ol (2) y a su derivado hidratado (3), es decir:

20

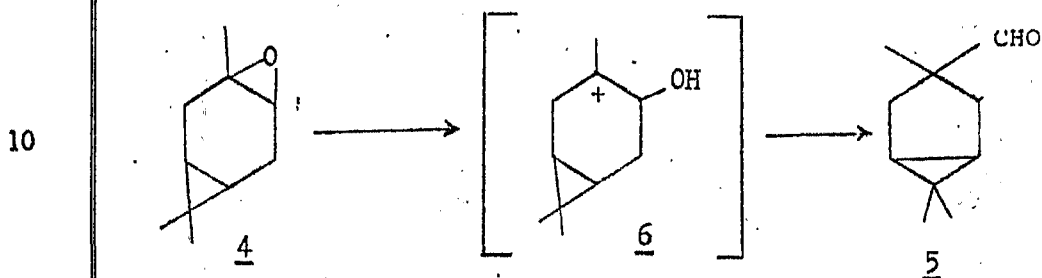


25

Un reciente trabajo de Arata y colaboradores (Tetrahedron Lett., 1976, 3861) ha conducido a hallazgos concordantes con resultados anteriores que demuestran que el 2,3-epoxicareno experimenta transposición al mismo 1-metil-4-(1-metiletetil)ciclohex-2-en-1-ol (y alcoholes e hidrocarburos derivados con toda probabilidad de este último) cuando se hace reaccionar en presencia de ácidos y bases sólidos como SiO₂-Al₂O₃, Al₂O₃, FeSO₄, TiO₂-ZrO₂ y CaO. Sin embargo, Arata y

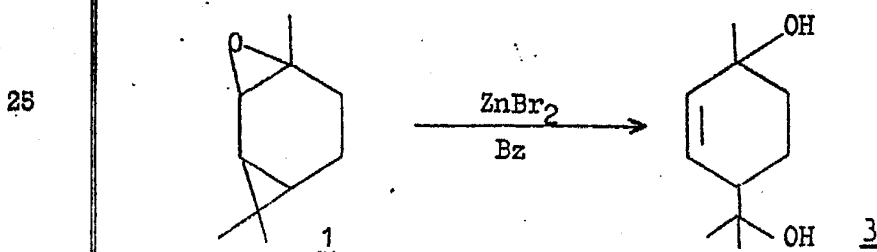
30

1 colaboradores han encontrado, por el contrario, que el 3,4-
epoxicarano (4) produce rendimientos relativamente buenos de
un producto de contracción del anillo, el aldehído (5) (junto
5 con cetonas y alcoholes alílicos, casi todos los cuales pue-
den derivar de un intermediario de tipo (6), cuando se trata
con los mismos ácidos y bases sólidos, de acuerdo con la si-
guiente reacción:



15 Los hallazgos de Joshi y colaboradores (Tetrahedron, 27, 475 (1971) y Settine y colaboradores (J. Org. Chem., 32, 2910 (1967)) han demostrado que estos productos de contrac-
ción del anillo también se forman por catálisis con $ZnBr_2$ de
la transposición del 3,4-epoxicarano.

20 Finalmente, Arbuzov y colaboradores (Doklady Akademii Nauk SSSR, 204(5), 1115-1117 (1972)) han publicado que cuan-
do se isomeriza el 2,3-epoxicarano con bromuro de cinc en
benceno, se forma el compuesto 3 de acuerdo con la siguien-
te reacción:



30 Por lo tanto, aunque sería conveniente poder obtener
la 2-metil-4-isopropilciclohex-3-en-1-ona (MICO) o algunos
de sus derivados alquílicos a partir de 2,3-epoxicarano

1 diante una sola etapa de síntesis, no puede encontrarse en
la técnica anterior ninguna indicación de que esto ocurra.

COMPENDIO DE LA INVENCION

5 Ahora se ha encontrado que la 2-metil-4-isopropilciclohex-3-en-1-ona (MICO) puede prepararse en una sola etapa de reacción a partir de 2,3-epoxicarano mediante transposición catalizada por ácidos de Lewis en un disolvente orgánico inerte, de acuerdo con las siguientes etapas: (a) disolución del 2,3-epoxicarano en una primera parte alícuota del
10 disolvente para formar una primera mezcla de reacción, (b) mezcla del ácido de Lewis con una segunda parte alícuota de dicho disolvente para formar una segunda mezcla de reacción y (c) combinación de la primera mezcla de reacción con la segunda mezcla de reacción durante un tiempo suficiente para
15 que se forme MICO. Se cree que algunos derivados alquílicos del 2,3-epoxicarano experimentarán una transposición similar para formar ciclohex-3-en-1-onas análogamente sustituidas.

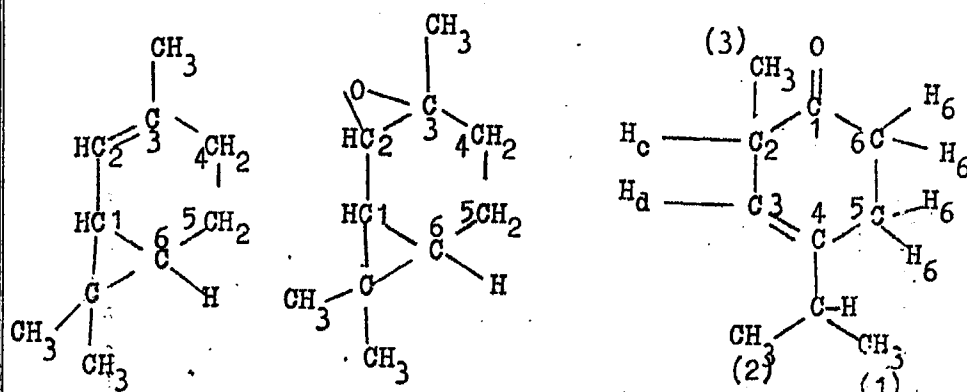
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20 Los expertos en este campo conseguirán comprender por completo esta invención mediante la descripción y ejemplos representativos dados a continuación.

25 Para los fines de esta memoria, se utilizarán las siguientes estructuras con la numeración consiguiente del esqueleto de ciclohexeno:

1

5



10

15

20

25

30

Los análisis por CFV se realizaron en un aparato Perkin-Elmer 900 equipado con dobles columnas de vidrio de 12 pies (3,6 metros), 1/8" (3,1 mm) de diámetro interno, modificadas para poder inyectar en la columna y rellenas con Triton al 5 % x 305 sobre Chromosorb W.H.P., 80-100 mallas. La temperatura de la estufa se programó desde 70° hasta 170°C a 2°/minuto. Se empleó un caudal de helio de 35 ml/minuto. Los compuestos se purificaron como líquidos transparentes recogiénolos en capilares de vidrio o tubos de vidrio de 1/8" (3,1 mm) de un aparato F&M 810 GC equipado con un detector TC y una columna de vidrio de 1/4" (6,3 mm) que en general se hizo funcionar como antes. Los espectros IR se determinaron utilizando un aparato PE-221 ó PE-281 y el espectro de masas se determinó utilizando un aparato Hitachi-RMU-6L. El espectro de RMN se determinó sobre un aparato Varian T-60-A o JEOL-MH-100 en DCCL₃, empleando Me₄Si como patrón interno. El microanálisis se realizó en el Spang Microanalytical Laboratory, Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos.

Los compuestos originales antes mostrados se seleccionaron para uso en el procedimiento de esta invención debido a su disponibilidad. No obstante, como se indicará más adelante, esta elección no pretende limitar la utilidad del pro-

1 cedimiento al 2,3-careno.

El 2,3-careno (contaminado con un 2 % aproximadamente de 3,4-careno) se oxidó por el método de Anderson y Veysoglu (J. Org. Chem., 38, 2267 (1973)), empleando ácido m-cloroperbenzoico en un sistema bifásico, para dar un rendimiento esencialmente cuantitativo de 2,3-epoxicarano. Los detalles experimentales y los criterios de caracterización están descritos en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 1

10 Preparación y caracterización del 2,3-epoxicarano

A lo largo de hora y media se agregan 1,28 g (6,3 milimoles) de ácido m-cloroperbenzoico a una mezcla de 0,75 g (5,5 milimoles) de 2,3-careno, 18 ml de bicarbonato sódico 0,5 M y 60 ml de cloruro de metileno, agitada en un baño de hielo. Después se retira el baño de hielo y la mezcla se agita durante 2 horas más. La solución se lava dos veces con 20 ml cada vez de bicarbonato sódico saturado, una vez con 20 ml de agua y una vez con 20 ml de cloruro sódico saturado, se seca sobre carbonato potásico anhidro y se concentra a presión reducida para dar el epóxido 1 (0,8 g). El análisis CFV indica que el material tiene una pureza superior al 95 % y se utiliza sin purificarlo más.

IR (neto): 2940, 1540, 1372 y 855 cm^{-1} .

25 RMN (ppm): 0,6 (ancho, m, 1H) y 1,0 (n, M, 1H) (protones de ciclopropilo), 1,07 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$), 1,27 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1,67 (t, 2H superpuestos sobre M ancho, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,0 (d, 1H, $J = 2 \text{ Hz}$, H-C-O).

30 Espectros de masas m/e (intensidad relativa): 152 (7), 134(73), 132(19), 120(20), 119(100), 117(34), 91(67), 79(15), 77(23).

1 El RMN del 2,3-epoxicarano producido por este método
con cuerda bien con el espectro publicado por Arbuzov
y colaboradores (Izv. Akad. Nauk, SSSR, Ser. Khim., 2163
5 (1969)). Un procedimiento convencional utilizando ácido mono-
perftálico produce una transposición considerable a 1-metil-
4-(1-metiletinil)-ciclohex-2-en-1-ol (2) y su derivado hi-
dratado (3).

10 Por tratamiento del 2,3-epoxicarano con el ácido de
Lewis bromuro de cinc en tolueno a reflujo, se obtiene una
solución de producto que contiene el compuesto MICO, que as-
ciende aproximadamente el 40 % de los productos volátiles se-
gún se determina por CFV, junto con cierto número de otros
hidrocarburos terpénicos. El procedimiento experimental uti-
lizado está descrito en el Ejemplo 2.

15 EJEMPLO 2

Transposición de 2,3-epoxicarano con ZnBr₂

20 Se agregan aproximadamente 20 mg de ZnBr₂ (certifica-
do Fisher, no fundido) a 3 ml de tolueno que ha sido desti-
lado y mantenido sobre tamices moleculares. La mezcla se lle-
va a reflujo con fuerte agitación (para dispersar el bromuro
de cinc sólido) en un aparato que ha sido bien lavado con
nitrógeno y está provisto de un tubo desecador. Inmediatamen-
te se añaden 3/4 partes de una mezcla de 150 mg (0,98 milimoles) de
25 2,3-epoxicarano y 3 ml de tolueno . Al cabo de
10 minutos se agrega el resto de la mezcla a lo largo de un
periodo de 10 minutos. Cuarenta minutos después de la adi-
ción inicial de epóxido, la mezcla de reacción se enfría, se
recoge en 30 ml de éter, se lava sucesivamente dos veces con
30 10 ml de agua, una vez con 10 ml de bicarbonato sódico sa-
turado y una vez con 10 ml de cloruro sódico saturado y se

1
seca sobre sulfato sódico anhidro. Por separación parcial
del disolvente a presión reducida se obtiene un residuo oleo-
so del que se aísla por CFV preparativa la 2-metil-4-isopro-
pilociclohex-3-en-1-ona (MICO):

5
IR (CCl_4): 2975, 1720, 1360, 1200, 1180 (d), 970 y
930 cm^{-1} .

UV (Etanol al 95 %) λ (max): 290 nm (coeficiente
de extinción = 90,9).

10
RMN (DCCl_3) ppm: 1,04 (d, 6H, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$),
1,14 (d, 3H, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C-}$), 2,3 (quintete, 1H, $J = 7$ Hz),
2,46 (n, M, 4H), 2,88 (ancho, Q con escisión adicional
 H-C-C=O), 5,37 (n, M, H-C=C).

15
Espectro de masas m/e (intensidad relativa): 153 (4),
152(42), 135(5), 100(65), 109(10), 96(11), 95(100), 81(30),
68(10), 67(25), 55(11).

Análisis para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$:

Calculado : C, 78,89; H, 10,59

Encontrado: C, 79,08; H, 10,41.

20
Un espectro IR del producto principal de la reacción
muestra un pico a 1720 cm^{-1} , atribuido a la presencia de un
carbonilo no conjugado. El producto MICO exhibe una fragan-
cia mentolada fría y refrescante con una ligera nota de fram-
buesa que encuentra utilidad en las composiciones odorantes.

25
El procedimiento del Ejemplo 2 se repite esencialmente
sustituyendo el tolueno por benceno como disolvente, con el
resultado de que el rendimiento de MICO se reduce desde apro-
ximadamente un 40 % de los volátiles totales al 30 %. Utili-
zando un procedimiento similar al del Ejemplo 2, pero emplean-
do aproximadamente un 2 % en peso de tetracloruro de estaño
30
en benceno en lugar del bromuro de cinc en tolueno y enfriando

1 do la mezcla de reacción a 5°C aproximadamente en un baño de
hielo en lugar de calentar a reflujo, el rendimiento de MICO
se reduce todavía más al 20 % aproximadamente. El producto
5 MICO aislado de estas dos últimas preparaciones sintéticas
fue caracterizado por comparación con el compuesto preparado
en el Ejemplo 2.

La Tabla II muestra los productos de reacción y las
cantidades a medida que eluyen de la CFV para las tres vías
de síntesis aquí descritas.

10 El espectro de RMN a 100 MHz del producto de reacción
que se cree que es MICO está de acuerdo con el previsto teó-
ricamente. El espectro del compuesto presenta un doblete de-
finido de 6 protones a 1,04 ($J = 7$ Hz; CH_3 , 1 y 2), un doble-
te de 3 protones a 1,14 ($J = 7$ Hz; CH_3 (3)), un quintete de
15 un protón centrado en 2,3 ($J = 7$ Hz; H_a), un multiplete es-
trecho de 4 protones a 2,46 (H_b), un cuartete ancho de 1 pro-
tón con escisión adicional a 2,88 ($J = 7$ Hz; H_c) y un doble-
te de un protón con escisión adicional a 5,37 ($J = 3$ Hz, H_d).
El protón H_a presenta solamente 5 líneas del septete teóri-
co, probablemente como resultado de la bajísima intensidad
20 de las líneas externas del septete y de la baja relación
S/N encontrada en las técnicas en microcélulas.

Para caracterizar mejor el compuesto, se llevó a cabo
una reacción con ácido p-toluensulfónico en un intento de
25 producir la conocida cetona de Huang y colaboradores, mos-
trada en la Tabla I. El Ejemplo 3 muestra los detalles expe-
rimentales de esta reacción de conversión.

30

TABLA II

Producto de la transposición del 2,3-epoxicarano

Compuesto	Estructura determinada por	Area, porcentaje ^a		
		b	c	d
5 α -Terpineno	EM	0,1	0,4	0,4
Limoneno	EM	1,9	0,4	1,1
un p-Mentatrieno, posiblemente 1,4,8-p-mentatrieno	EM	0,2	0,4	<0,1
10 β -Felandreno y un p-mentatrieno	EM	0,6	0,4	<0,1
p-Cimeno	IR y EM	17,0	17,0	24,2
Terpinoleno	IR y EM	6,0	0,5	0,1
Aldehido (probablemente el aldehido 5)	EM	0,7	<0,1	<0,1
p- α -Dimetilestireno	IR, RMN y EM	7,7	22,7	<0,5
15 2-Metil-4-isopropilciclohex-3-en-1-ona (MICO)	(véase el Ejemplo 2)	40,4	29,1	17,1
Porcentaje de volátiles totales identificado		74,4	70,9	43,4

a - área del pico CFV como porcentaje del área del pico total.

b - ZnBr₂ - Tolueno a reflujo.

c - ZnBr₂ - Benceno a reflujo.

d - SiCl₄ al 2 % en benceno, enfriado en un baño de hielo.

EJEMPLO 3

Conversión de MICO en 2-metil-4-isopropilciclohex-2-en-1-ona

Una mezcla de 4,4 mg ($2,9 \times 10^{-2}$ milimoles) de MICO, trazas de monohidrato de ácido p-toluensulfónico y 3 ml de CHCl₃ se calienta a reflujo durante 30 minutos, se recoge en 30 ml de éter y se trata como se ha descrito anteriormente para la transposición con ZnBr₂, para formar un residuo oleo-

1 so. Se aísla un producto principal (95 % del total de volátiles) por CFV y se demuestra que es el análogo 2-eno deseado por comparación de los espectros IR y de masas con los de los materiales auténticos.

5 UV (etanol al 95 %) $\lambda_{\text{max}} = 227 \text{ nm}$.

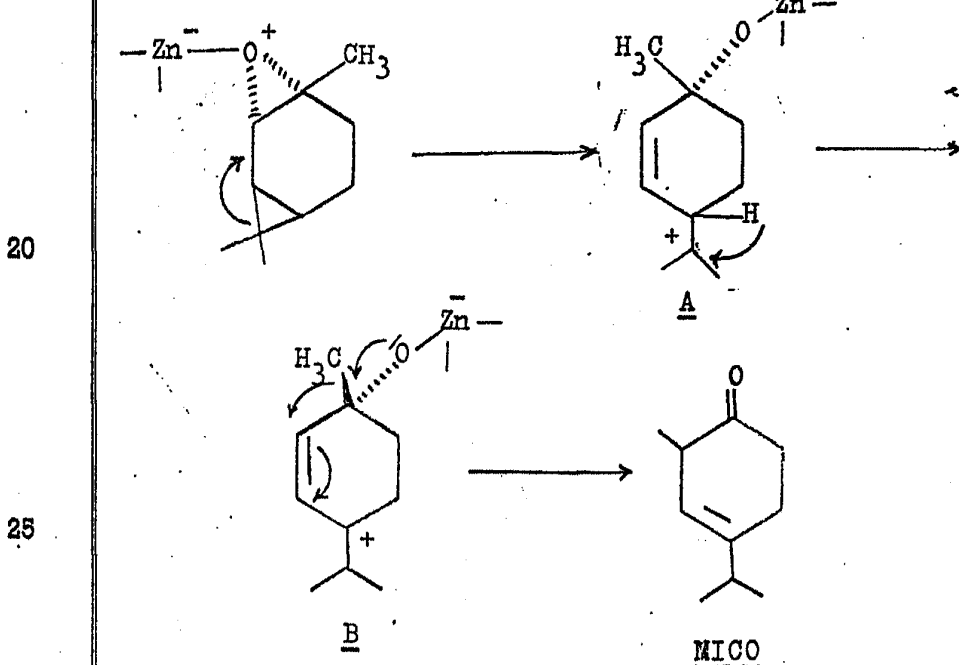
IR: 2950, 1680 (C=O), 1355 y 1375 (d), 1125, 1103, 1072(d).

Espectro de masas m/e (abundancia relativa): 153(9), 152(57), 137(9), 111(10), 110(100), 109(58), 97(23), 96(19), 95(73), 81(43).

Aunque no deseamos quedar comprometidos por ninguna teoría particular sobre el mecanismo de reacción, puede postularse la formación del producto principal, MICO, por el mecanismo señalado en el Esquema I.

15

ESQUEMA 1

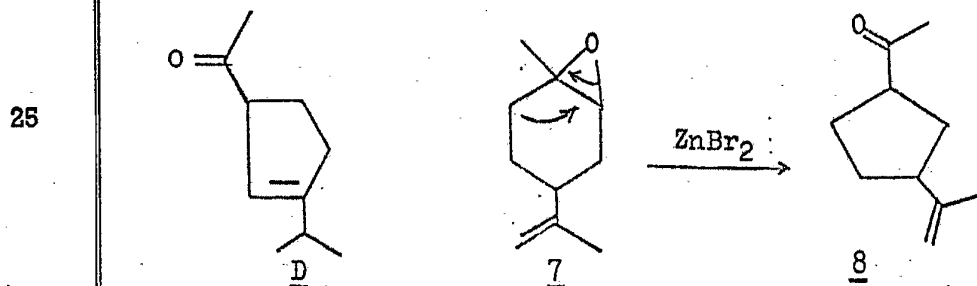


30

La apertura anti-Markovnikov del anillo de epóxido con participación del grupo ciclopropilo puede formar un ión carbonio A. En los estudios anteriores de Bledsoe y colaboradores

1 res, Ohloff y colaboradores y Arata y colaboradores (supra),
este ión puede ser el causante de los productos indicados sin
transposición del carbono. Sin embargo, empleando ácidos de
Lewis convencionales ($ZnBr_2$), parece que tiene lugar una trans-
5 posición fundamental que implica un hidruro y un desplaza-
miento del metilo ($A \rightarrow B \rightarrow MICO$). La esteoquímica del óxido
y de los iones carbono resultantes es probablemente la mos-
trada, ya que se ha demostrado que la esteoquímica del óxi-
do de partida, preparado con un perácido, es trans (1), se-
10 gún Arbuzov y colaboradores (Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser.
Khim., 2163 (1969)).

La metilcetona D, que podría formarse a partir del
ión B por migración del anillo, no se detectó en la mezcla
de reacción. Por el contrario, Settine y colaboradores (J.
15 Org. Chem. 29, 616 (1964)) encontraron que una mezcla de óxi-
do de cis- y trans-limoneno (7) experimentaba transposición
sin migración del grupo metilo pero con contracción del ani-
llo ($7 \rightarrow 8$). Los modelos demuestran que estos resultados pue-
den ser explicados por diferencias esteoquímicas ya que el
20 grupo metilo axial está idealmente dispuesto para la migra-
ción (axial y paralelo a los orbitales p del doble enlace) en
los intermediarios (A,B) conduciendo al compuesto MICO.



30 En el caso del óxido de limoneno (7), el grupo metilo
y el carbono del anillo están igualmente dispuestos esteo-
químicamente para la migración. Si se supone que el catión

1 de transición es similar al estado fundamental, entonces ca-
be esperar que sufra transposición el grupo con mayor aptitud
migratoria (el carbono del anillo secundario).

5 Comparando el análisis instrumental del compuesto
MICO aquí dado con los indicados por Kraus y Zartner (supra)
se revelan varias diferencias. Así, mientras que el RMN a
10 100 MHz del producto MICO aquí descrito presenta seis grupos
distintos de picos que incluyen un doblete de 6 protonas
($J = 7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$) y un doblete de 3 protones ($J = 7$ Hz,
10 $\text{CH}_3\text{-C}$) limpiamente separados como se había predicho teórica-
mente, el RMN a 60 MHz descrito para el producto de Kraus y
Zartner presenta un doblete de 9 protones ($J = 6$ Hz, C-CH_3 y
 $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$). Además, mientras que el espectro infrarrojo del
15 producto MICO aquí descrito no presenta ningún pico princi-
pal entre 1470 y 1720 cm^{-1} , Kraus y Zartner citan un pico IR
a 1645 cm^{-1} que ellos atribuyen a la insaturación etilénica
y un carbonilo saturado a 1750 cm^{-1} . También aparecen dife-
20 rencias entre los valores del RMN registrados en el artículo
de Kraus y Zartner y el RMN citado en la disertación de
Zartner (sobre la que aparentemente se basa el artículo).

25 En la disertación, el RMN fue realizado en disulfuro
de carbono y se indicó que presentaba un multiplete de 1-hi-
drógeno a $\tau = 4,2\text{-}4,42$ (H sobre C-3) y un multiplete de
15 hidrógenos a $\tau = 7,58\text{-}9,2$ (CH_3 sobre C-2, C-7, H so-
bre C-2, H sobre C-5, H sobre C-6 y H sobre C-7). Más allá
de las diferencias entre los instrumentos, disolventes y qui-
zá técnicas analíticas, no puede postularse ninguna explica-
ción satisfactoria de las diferencias en los datos que carac-
20 terizan al producto MICO citado por Kraus y Zartner y los
registrados aquí, especialmente teniendo en cuenta la carac-
30

1 sión confirmatoria del compuesto MICO en el compuesto conoci-
do 2-metil-4-isopropilciclohex-2-en-1-ona, descrita en el
Ejemplo 3.

5 Como observarán los expertos en este campo, el proce-
dimiento para la producción de la cetona es aplicable dentro
de amplios límites de temperaturas y disolventes de reacción.
Aunque se ha encontrado que el rendimiento es aproximadamen-
te del 40 % (sobre los volátiles), en la realización óptima
utilizando tolueno a reflujo (aproximadamente 110°C); se
10 halló que, inexplicablemente, los rendimientos en varios ex-
perimentos utilizando bromuro de cinc en tolueno a reflujo,
bajo condiciones muy similares, eran solamente de alrededor
del 20 %. Cuando se utilizó benceno a reflujo (aproximadamen-
te 80°C), el rendimiento máximo fue del 30 % aproximadamente
15 y cuando la reacción se llevó a cabo en benceno a 5°C con
tetracloruro de estaño, el rendimiento se aproximó al 20 %.

20 Como observarán los expertos en este campo, las reac-
tividades de los ácidos de Lewis específicos varían con su
afinidad inherente por la aceptación de una pareja de electro-
nes, es decir, su carácter "duro" o "blando" y con la inter-
acción específica requerida en una síntesis, incluyendo una
consideración de la "dureza" o "blandura" de la base de
Lewis. Además, la forma física del ácido de Lewis en una
reacción específica influye sobre su eficacia y determina la
25 elección de los parámetros físicos como tiempo, temperatura
y polaridad del disolvente de la reacción específica. Por es-
tas razones, los ácidos de Lewis muy reactivos se emplean
normalmente a temperaturas más bajas, en disolventes que
actúan como medios de reacción a estas temperaturas. El tri-
30 fluoruro de boro, por ejemplo, se utiliza normalmente en un

1 medio de reacción que contiene éter dietílico. Por razones
similares, la reactividad del tetracloruro de estaño líquido
5 es suficientemente superior a la del bromuro de cinc sólido
disperso para que no resulte sorprendente que se utilice el
primero en esta transposición a 5°C aproximadamente, mientras
que el último presenta su máxima eficacia a temperaturas
elevadas. Los expertos en este campo comprenderán fácilmente
10 que la selección del ácido de Lewis, del tiempo y temperatura
de reacción y del disolvente son variables que están relaciona-
das y se seleccionan de acuerdo con estos principios tan conocidos.
Dados estos factores, se sobreentiende que la temperatura de
reacción puede variar entre amplios límites, desde 0 a 130°C
15 aproximadamente o incluso más allá de este valor, pero que se
prefiere un intervalo de unos 80 a unos 110°C en el caso del
bromuro de cinc para obtener un rendimiento máximo de la cetona
producida. Además, aunque el benceno o el tolueno se consideran
los disolventes óptimos del proceso, también son útiles los
disolventes orgánicos inertes para los productos y reactivos y,
20 por lo tanto, están incluidos en la categoría de disolventes
preferidos los disolventes inertes como éter dietílico y alcanos
C₅ a C₈.

Además, aunque los ejemplos aquí citados han utilizado como
ácidos de Lewis el bromuro de cinc y el cloruro estánnico,
25 es razonable suponer que otros ácidos de Lewis como el
cloruro de aluminio, el trifluoruro de boro, etc., también
catalicen la reacción. Se cree que cualquiera de los ácidos
de Lewis citados y otros ácidos de Lewis comunes catalizan
ampliamente la transposición del 2,3-epoxicarano al producto
30 cetona, pero que se prefieren el bromuro de cinc o el tetra-

**POOR
QUALITY**

1 cloruro de estaño.

5 Finalmente, aunque en los ejemplos aquí descritos se ha utilizado 2,3-careno debido a su relativa asequibilidad, es evidente para los expertos en este campo que diversas posiciones del esqueleto del 2,3-careno pueden ser alquiladas sin afectar a los diagramas básicos de reactividad que caracterizan al proceso. Se advierte más fácilmente que carecen de criticidad las posiciones del hidrógeno en los carbonos 5 y 6 del esqueleto del careno. Ninguno de los cuatro sustituyentes de los carbonos 5 y 6 está implicado en el mecanismo propuesto ni siquiera próximo a los centros reactivos. Su lejanía de los centros reactivos permitirá variar el grupo alquilo inferior de metilo a ter-butilo, fenilo, ciclohexilo o un anillo de seis miembros 5,6 fusionado (uno solamente, debido a la consiguiente tensión del enlace) en todas o en cualquier combinación de las cuatro posiciones disponibles sobre los carbonos 5 y 6, sin afectar negativamente al estado de transición propuesto del ión carbonio. Análogamente, se cree que la sustitución del grupo metilo del carbono 1 por un grupo etilo, n-propilo o isopropilo no tendrá ningún efecto negativo sobre la migración de ese sustituyente al carbono 2 durante la reacción. De hecho, esta sustitución puede favorecer la migración debido a la mayor aptitud migratoria de estos sustituyentes en el complejo activado B (supra) durante la migración. Finalmente, los dos grupos metilo colgantes del grupo ciclopropilo del esqueleto de 2,3-careno parecen estar relativamente alejados y aislados de los puntos de ataque del ácido de Lewis sobre el epóxido y de migración del grupo metilo para permitir la sustitución por grupos etilo, n-propilo o isopropilo. Así, se cree que

10

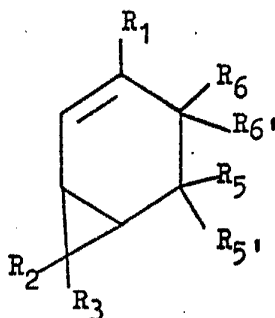
15

20

25

30

1 aunque el 2,3-careno es el material de partida más fácilmente
asequible para el proceso de transposición catalizado por
ácidos de Lewis aquí descrito, podrá utilizarse en el proceso
de transposición de esta invención cualquier análogo de fórmula
5 estructural



donde R_5 , R_5' , R_6 y R_6' están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, fenilo, ciclohexilo o un anillo de 6 miembros 5,6-fusionado y donde R_1 , R_2 y R_3 están seleccionados entre el grupo formado por metilo, etilo, n-propilo e isopropilo y cabe esperar que presente características fragrantas suficientes para ser útiles en las composiciones odoríferas.

15

Se sobreentiende que los expertos en este campo podrán introducir diversas variaciones en los detalles, materiales, etapas y porcentajes relativos aquí descritos dentro de los principios y alcance de la invención expresados en las reivindicaciones del apéndice. La descripción anterior se considera únicamente ilustrativa de la invención definida en las reivindicaciones.

20

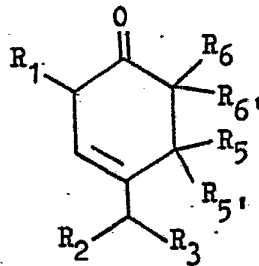
25

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

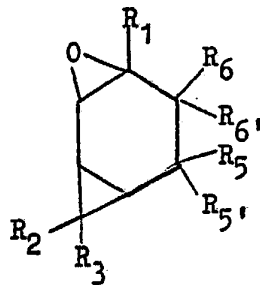
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de una ciclohex-3-en-1-ona de fórmula:

30

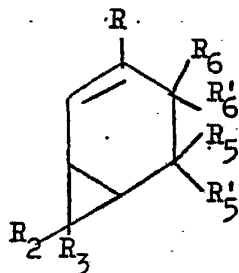


que consiste en poner en contacto, a una temperatura de 0° a 130°C aproximadamente, un compuesto epoxi de fórmula



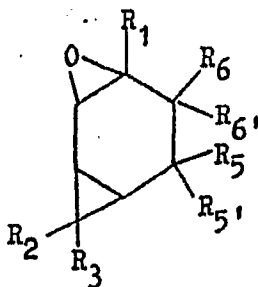
donde R₁, R₂ y R₃ están seleccionados entre el grupo formado por metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo y donde R₅, R_{5'}, R₆ y R_{6'} están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, fenilo, ciclohexilo y un anillo de 6 miembros 5,6-fusionado, en un disolvente orgánico inerte seco, con una cantidad efectiva de un ácido de Lewis, durante un tiempo suficiente para producir la ciclohex-3-en-1-ona donde los sustituyentes R₁, R₂, R₃, R₅, R_{5'}, R₆ y R_{6'} son idénticos a los seleccionados para el compuesto epoxi. cuyo procedimiento comprende:

a) opcionalmente someter a reacción de epoxidación un compuesto de fórmula:



1 donde los diferentes símbolos tienen los significados dados
anteriormente;

b) hacer reaccionar un compuesto epoxi de fórmula:



10 donde los diferentes símbolos tienen los significados dados
anteriormente, que opcionalmente, pueden proceder de la
etapa a) con una cantidad efectiva de un ácido de Lewis a
una temperatura comprendida entre 0 y 130°C aproximadamente,
en un disolvente orgánico inerte seco y durante un período
15 de tiempo suficiente para producir el producto deseado;

c) si se desea, aislar la ciclohex-3-en-1-ona pro-
cedente de la etapa anterior y purificarla.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de las sustancias reaccionantes se ponen en contacto en
20 forma de soluciones de:

(A) el compuesto epoxi citado, en una primera por-
ción del disolvente para formar una primera solución de
reactivo, y

25 (B) el ácido de Lewis con una segunda porción del
disolvente citado para formar una segunda solución de reac-
tivo.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde
se realiza la operación de purificar la ciclohex-3-en-1-ona.

30 4. Un procedimiento según la reivindicación 3, donde
en la solución (A) el compuesto epoxi está presente en can-

1 tidad suficiente para producir una concentración del 1 al
20% en peso aproximadamente de dicho compuesto epoxi y en
la solución (B) el ácido de Lewis está presente en cantidad
suficiente para producir un exceso de 100 a 20 veces aproxi-
5 madamente de compuesto epoxi sobre el ácido de Lewis.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, don-
de para producir la reacción se ponen en contacto la solu-
ción (A) y la solución (B).

6. Un procedimiento según la reivindicación 5, don-
10 de la purificación consiste en:

(a) lavar la mezcla de reacción con una serie de
soluciones acuosas para separar los componentes solubles en
agua de dicha mezcla de reacción y

15 (b) separar dicha ciclohex-3-en-1-ona de la mezcla
de reacción lavada.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, don-
de la separación o aislamiento consiste en:

(a) secar la mezcla de reacción lavada;

20 (b) separar técnicamente una parte del disolvente
para dar una mezcla de producto y

(c) fraccionar la mezcla de producto para aislar la
ciclohex-3-en-1-ona.

8. Un procedimiento según la reivindicación 7, don-
25 de el fraccionamiento consiste en inyectar la mezcla de
producto en un aparato de cromatografía en fase de vapor y
recoger la ciclohex-3-en-1-ona a medida que eluye de dicho
aparato.

9. Un procedimiento según la reivindicación 8, donde
30 el lavado consiste en lavar sucesivamente la mezcla de reac-

1 ción con dos volúmenes de agua, un volumen de una solución
acuosa saturada de bicarbonato sódico y un volumen de una
solución acuosa saturada de cloruro sódico y donde dichos
5 volúmenes se calculan de manera que no sean mayores que el
de la mezcla de reacción.

10. Un procedimiento según la reivindicación 9, don-
de adicionalmente se recoge la mezcla de reacción en unos
3 a unos 10 volúmenes de un disolvente orgánico compatible,
fácilmente separable, antes de lavar sucesivamente.

10 11. Un procedimiento según la reivindicación 10,
donde el secado consiste en exponer la mezcla de reacción
lavada a la acción del sulfato sódico anhidro en una cantidad
y durante un tiempo suficientes para secar la mezcla de
reacción lavada.

15 12. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de la solución (A) contiene una cantidad suficiente del com-
puesto epoxi, en primer disolvente orgánico inerte seco, pa-
ra formar una primera solución con una concentración de 1 a
20% en peso de dicho compuesto epóxido; la solución (B) con-
20 tiene una cantidad suficiente del ácido de Lewis en dicho
primer disolvente orgánico inerte seco para formar una solu-
ción con una concentración molar de aproximadamente 1 a 20%
de la del compuesto epóxido en dicha solución (A); donde am-
25 bas soluciones se ponen en contacto para permitir que el
compuesto epóxido y el ácido de Lewis de la mezcla de reac-
ción reaccionen para formar la ciclohex-3-en-1-ona; y donde
la etapa c) comprende:

30 (i) recoger la mezcla de reacción que ha reacciona-
do en un exceso de aproximadamente 3 a 10 veces de un segun-
do disolvente orgánico compatible y fácilmente separable;

1 (ii) lavar la mezcla de reacción diluída con una
solución acuosa para separarlos componentes solubles en
agua;

(iii) secar la mezcla de reacción lavada y

5 (iv) separar la ciclohex-3-en-1-ona de los otros
componentes de dicha mezcla de reacción.

10 13. Un procedimiento según la reivindicación 12,
donde el lavado consiste en lavar sucesivamente la mezcla
de reacción con dos volúmenes de agua, un volumen de una
solución saturada de bicarbonato sódico y un volumen de una
solución saturada de cloruro sódico y donde dichos volúme-
nes se calculan de forma que no sean mayores que el de la
mezcla de reacción.

15 14. Un procedimiento según la reivindicación 13,
donde la separación consiste en:

(a) destilar una parte del primero y del segundo
disolventes de la mezcla de reacción citada para formar una
mezcla de producto concentrada y

20 (b) fraccionar cromatográficamente la mezcla de pro-
ducto concentrada para dar la ciclohex-3-en-1-ona purifica-
da.

25 15. Un procedimiento según la reivindicación 14,
donde además el ácido de Lewis está seleccionado entre el
grupo formado por tricloruro de aluminio, trifluoruro de
boro, tetracloruro de estaño (IV), cloruro de cinc y bromu-
ro de cinc.

30 16. Un procedimiento según la reivindicación 15,
donde el primer disolvente orgánico está limitado a un disol-
vente inerte seco.

17. Un procedimiento según la reivindicación 16,

1 donde el disolvente inerte seco está seleccionado entre el grupo formado por éter dietílico, alcanos C_5 a C_8 , benceno o tolueno.

5 18. Un procedimiento según la reivindicación 17, donde el ácido de Lewis es bromuro de cinc y donde además la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de unos 80 a unos 110 $^{\circ}$ C inmediatamente después de agregar la solución (A) a la solución (B).

10 19. Un procedimiento según la reivindicación 18, donde además la solución (B) se calienta a una temperatura de unos 80 a 110 $^{\circ}$ C, se agita fuertemente dicha solución (B) caliente para dispersar el bromuro de cinc y la adición se realiza a una velocidad suficientemente baja para que la variación de temperatura producida por dicha adición sea
15 mínima.

20 20. Un procedimiento según la reivindicación 16, donde el ácido de Lewis es cloruro estánnico, el primer disolvente es benceno y la temperatura de la mezcla de reacción no es superior a unos 5 $^{\circ}$ C.

25 21. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es 2-metil-4-isopropilciclohex-3-en-1-ona, el compuesto epoxi es 2,3-epoxicarano; la solución (A) contiene el 2,3-epoxicarano en una cantidad suficiente respecto al disolvente inerte seco como para formar una concentración de 1 a 20% en peso aproximadamente de dicho 2,3-epoxicarano; la solución (B) contiene una cantidad suficiente de un ácido de Lewis en dicho primer disolvente hidrocarbonado inerte seco como para formar una
30 concentración molar de ácido de Lewis comprendida aproximadamente entre 1 y 20% de la del 2,3-epoxicarano; donde

1 ambas soluciones se ponen en contacto y se deja que el
2,3-epoxycarano y el ácido de Lewis interaccionen durante
un tiempo suficiente para formar el producto 2-metil-4-
isopropilciclohex-3-en-1-ona; y donde la etapa c) comprende

5 (i) recoger la mezcla de reacción que contiene el
producto en un exceso de 3 a 10 veces de un segundo disol-
vente inerte;

(ii) extraer los componentes solubles en agua de
dicha mezcla de reacción por lavado con una solución acuosa;

10 (iii) secar la mezcla de reacción lavada y

(iv) separar la 2-metil-4-isopropilciclohex-3-en-1-
ona de los otros componentes de la mezcla de reacción.

15 22. Un procedimiento según la reivindicación 21,
donde el ácido de Lewis está seleccionado entre el grupo for-
mado por tricloruro de aluminio, trifluoruro de boro, tetra-
cloruro de estaño y bromuro de cinc.

20 23. Un procedimiento según la reivindicación 22,
donde el primero y segundo disolventes inertes están selec-
cionados entre el grupo formado por tolueno, benceno, éter
dietílico y alcanos C_5-C_8 .

24. Un procedimiento según la reivindicación 23,
donde el primer disolvente es tolueno y el ácido de Lewis
es bromuro de cinc.

25 25. Un procedimiento según la reivindicación 23,
donde el primer disolvente es benceno y el ácido de Lewis
es bromuro de cinc.

30 26. Un procedimiento según la reivindicación 23,
donde el primer disolvente es benceno y el ácido de Lewis
es tetracloruro de estaño.

27. Un procedimiento según la reivindicación 24,

1 donde además la solución (B) se calienta a reflujo antes de la combinación de las dos soluciones.

5 28. Un procedimiento según la reivindicación 27, donde la combinación de las soluciones (A) y (B) se efectúa de manera que la temperatura de la solución (B) se mantenga próxima a la temperatura de reflujo.

10 29. Un procedimiento según la reivindicación 25, donde además la solución (B) se calienta a reflujo antes de la combinación y donde dicha combinación se efectúa a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción se mantenga próxima a la de reflujo.

15 30. Un procedimiento según la reivindicación 25, donde se enfría una de las soluciones a una temperatura no superior a unos 102 C y donde la combinación se realiza a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción obtenida se mantenga a un valor no superior a unos 102C.

31. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 21, donde se lleva a cabo la etapa a) de epoxidación del 2,3-careno.

20 32. Un procedimiento según la reivindicación 31, donde la epoxidación consiste en:

25 (i) tratar el 2,3-careno con un exceso de ácido m-cloroperbenzoico a una temperatura no superior a 102C, durante 1-2 horas aproximadamente, para formar una solución de epoxidación;

(ii) elevar la temperatura de dicha solución de epoxidación hasta la ambiente durante 1-2 horas aproximadamente;

(iii) separar los componentes solubles en agua de dicha solución de epoxidación y

30 (iv) concentrar la solución de epoxidación seca para

1 formar 2,3-epoxicarano.

33. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el nombre del compuesto obtenido es 2-metil-4-isopro-
5 pilciclohex-3-en-1-ona, el epoxido es 2,3-epoxicarano y el
ácido de Lewis está seleccionado entre el grupo formado por
cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, tetracloruro de
estaño y bromuro de cinc.

34. Un procedimiento según la reivindicación 33,
donde el ácido de Lewis es bromuro de cinc o tetracloruro
10 de estaño.

35. Un procedimiento según la reivindicación 34,
donde el disolvente es benceno o tolueno.

36. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
15 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA CICLOHEX-3-EN-1-
ONA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de treinta páginas
mecnografiadas.

20

Madrid, 28 diciembre 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30