

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 182**

51 Int. Cl.:  
**C07D 307/93** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06767865 .6**  
96 Fecha de presentación: **28.06.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1950208**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

54 Título: **Proceso para la producción de 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona**

30 Prioridad:  
**01.11.2005 JP 2005318071**  
**17.04.2006 JP 2006113071**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.07.2012**

73 Titular/es:  
**Sumitomo Chemical Company, Limited**  
**27-1, Shinkawa 2-chome, Chuo-ku**  
**Tokyo 104-8260, JP**

72 Inventor/es:  
**HIRATA, Norihiko y**  
**UEMURA, Toshitsugi**

74 Agente/Representante:  
**Ungría López, Javier**

ES 2 384 182 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Proceso para la producción de 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para la producción de 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona.

10 **Técnica anterior**

6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona es un compuesto útil como varias materias primas de productos químicos, intermedios químicos médicos y agrícolas y similares (véase la Solicitud de Patente Japonesa Abierta a Inspección Pública (JP-A) N°. 61-183239).

15 Como método de producción de 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona, se mencionan un método por medio de reacción de transesterificación de 2-acetoximetil-3,3-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo y un etilato de sodio (véase, JP-A N°. 56-87533) y similares.

20 El método de JP-A N°. 56-87533, no obstante, presenta el problema de que la separación para dar lugar a la materia pretendido 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona y un subproducto, un cuerpo trans de 3-hidroximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato no resulta sencillo, y de este modo, el método resulta insatisfactorio desde el punto de vista industrial.

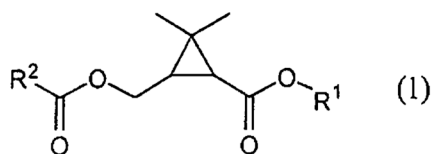
25 Bajo dichas circunstancias, la presentes inventores han investigado un método para producir industrialmente de manera ventajosa 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona, encontrando que 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona se puede producir de manera eficaz mediante la hidrólisis de 3-aciloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato.

**Descripción de la invención**

30 La presente invención presenta el objetivo de proporcionar un método que es capaz de producir 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona con un buen rendimiento.

Es decir, la presente invención proporciona los siguientes de [1] a [12].

35 [1] Un método para producir 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona que comprende someter un compuesto de ciclopropano de fórmula



40 en la que, R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo, R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo que presenta átomo(s) de carbono de 1 a 10, un grupo haloalquilo que tiene átomo(s) de carbono de 1 a 10, o un grupo arilo que presenta átomos de carbono de 6 a 10 opcionalmente sustituidos por un grupo alquilo que presenta átomo(s) de carbono de 1 a 10, en la que R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferentes, a una reacción de tratamiento ácido tras una reacción de hidrólisis de álcali y, posteriormente, retirar la fase acuosa, en la que la reacción de hidrólisis con álcali se lleva a cabo en presencia de un hidróxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino térreo o un carbonato de metal alcalino.

45 [2] El método de producción de acuerdo con [1], en el que la reacción de hidrólisis con álcali se lleva a cabo en presencia de un hidróxido de metal alcalino.

[3] El método de producción de acuerdo con [1] ó [2], en el que la fase acuosa a retirar presenta un pH dentro del intervalo de 0 a 10.

50 [4] El método de producción de acuerdo con [1] ó [2], en el que la fase acuosa a retirar presenta un pH dentro del intervalo de 6 a 8.

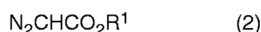
[5] El método de producción de acuerdo con una cualquiera de [1] a [4], en el que la retirada de la fase acuosa se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico que no muestra compatibilidad con agua.

55 [6] El método de producción de acuerdo con [5], en el que el disolvente orgánico que no muestra compatibilidad con agua es un disolvente de hidrocarburo aromático.

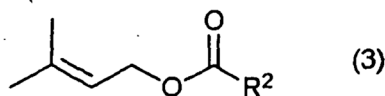
[7] El método de producción de acuerdo con [6], en el que el hidrocarburo aromático es tolueno.

[8] El método de producción de acuerdo con una cualquiera de [1] a [7], en el que el compuesto de ciclopropano de fórmula (1) es un compuesto de ciclopropano obtenido haciendo reaccionar un

diazoacetato de fórmula (2):



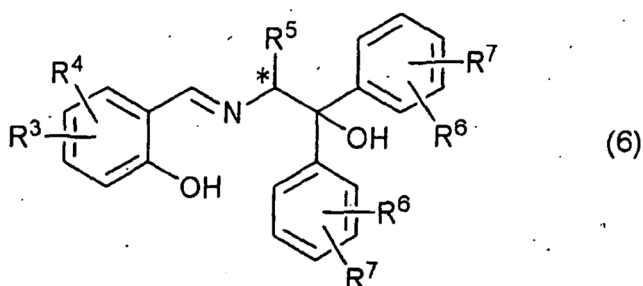
en la que,  $\text{R}^1$  representa el mismo significado que se ha comentado anteriormente con un compuesto de olefina de fórmula (3)



en la que,  $\text{R}^2$  representa el mismo significado que se ha comentado anteriormente en presencia de un catalizador de metal.

[9] El método de producción de acuerdo con [8], en el que el catalizador de metal es un carboxilato de rodio.

[10] El método de producción de acuerdo con [8], en el que el catalizador es un complejo de cobre obtenido haciendo reaccionar un compuesto de salicilaldimina de fórmula (6):



en el que  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo que presenta átomo(s) de carbono de 1 a 4, un grupo fluoroalquilo que presenta átomo(s) de carbono de 1 a 4, un grupo alcoxi que presenta átomo(s) de carbono de 1 a 10, un grupo alcoxicarbonilo que presenta átomos de carbono de 2 a 5, un grupo trialkilsililo que presenta átomos de carbono de 3 a 10 o un grupo ciano,  $\text{R}^5$  representa un grupo alquilo que tiene átomo(s) de carbono de 1 a 4, un grupo arilo que presenta átomos de carbono de 6 a 10 o un grupo aralquilo que tiene átomos de carbono de 7 a 20,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene átomo(s) de carbono de 1 a 4, o un grupo alcoxi que tiene átomo(s) de carbono de 1 a 10, y cuando el compuesto es un cuerpo activo ópticamente, \* representa un centro asimétrico con un compuesto de cobre.

[11] El método de producción de acuerdo con [10], en el que el compuesto de salicilaldimina de fórmula (6) es N-(5-nitrosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-1-propanol o N-(5-nitrosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol.

[12] El método de producción de acuerdo con [10] ó [11], en el que se obtiene 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona en forma de cuerpo ópticamente activo con un compuesto de salicilaldimina de fórmula (6) en forma de cuerpo ópticamente activo.

### Realizaciones para llevar a cabo la invención

A continuación se describe con detalle la presente invención.

En primer lugar, se explica el compuesto de ciclopropano de fórmula (1) (en lo sucesivo, abreviado como compuesto de ciclopropano (1)).

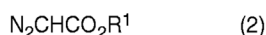
En la fórmula (1), los ejemplos del grupo alquilo que presentan átomo(s) de carbono de 1 a 10 representados por medio de  $\text{R}^1$  o  $\text{R}^2$  incluyen grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos, tales como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-hexilo, grupo n-octilo, grupo ciclohexilo, grupo mentilo y similares.

Ejemplos del grupo haloalquilo que presenta átomo(s) de carbono de 1 a 10 representado por medio de  $\text{R}^2$  incluyen un grupo clorometilo, un grupo triclorometilo y similares.

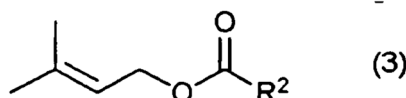
Ejemplos de grupo arilo que tiene átomos de carbono de 6 a 10 incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo y similares. Estos grupos arilo se encuentran opcionalmente sustituidos por el grupo alquilo anteriormente mencionado que presenta átomo(s) de carbono de 1 a 10, y ejemplos del grupo arilo sustituido por el grupo alquilo incluyen el grupo 2,4,6-trimetilfenilo y similares.

Ejemplos específicos de compuesto de ciclopropano (1) incluyen 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de metilo, 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo, 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de n-propilo, 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de isopropilo, 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de butilo, 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de terc-butilo, 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de mentilo, 3-propioniloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de metilo, 3-propioniloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de etilo, 3-propioniloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de n-propilo, 3-propioniloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de isopropilo, 3-propioniloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de n-butilo, 3-propioniloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo, 3-propioniloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de mentilo, 3-pivaloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de metilo, 3-pivaloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de etilo, 3-pivaloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de n-propilo, 3-pivaloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de isopropilo, 3-pivaloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de n-butilo, 3-pivaloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo, 3-pivaloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de mentilo, 3-benzoiloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de metilo, -benzoiloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de etilo, -benzoiloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de n-propilo, -benzoiloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de isopropilo, -benzoiloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de n-butilo, -benzoiloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo, -benzoiloximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de mentilo y similares.

El método de producción de dicho compuesto de ciclopropano (1) no se encuentra particularmente restringido, sino que incluye, por ejemplo, un método que hace reaccionar un diazoacetato de fórmula (2):



(en la que  $\text{R}^1$  representa el mismo significado que se ha descrito anteriormente) con un compuesto de olefina de fórmula (3):



(en la que  $\text{R}^2$  representa el mismo significado que se ha descrito anteriormente) en presencia de un catalizador de metal.

Ejemplos de diazoacetato de la fórmula (2) descrita anteriormente (en lo sucesivo, abreviado como diazoacetato (2)), incluyen diazoacetato de metilo, diazoacetato de etilo, diazoacetato de n-propilo, diazoacetato de isopropilo, diazoacetato de n-butilo, diazoacetato de isobutilo, diazoacetato de sec-butilo, diazoacetato de n-hexilo, diazoacetato de n-octilo, diazoacetato de ciclohexilo, diazoacetato de mentilo y similares.

Se puede producir el diazoacetato (2) por ejemplo haciendo reaccionar un correspondiente aminoacetato con un agente de diazotización tal como nitrito de sodio y similares.

Ejemplos de compuesto de olefina de la fórmula (3) anteriormente mencionada (en lo sucesivo, abreviada como olefina (3)) incluyen 1-acetoxi-3-metil-2-buteno, 1-propioniloxi-3-metil-2-buteno, 1-butiloxi-3-metil-2-buteno, 1-pivaloxi-3-metil-2-buteno, 1-cloroacetoxi-3-metil-2-buteno, 1-tricloroacetoxi-3-metil-2-buteno, 1-benciloxi-3-metil-2-buteno y similares.

Se puede producir la olefina (3), por ejemplo, haciendo reaccionar 3-metil-2-buten-1-ol con un haluro carboxílico correspondiente o con un anhídrido carboxílico correspondiente en presencia de una base, no obstante, se también se pueden usar productos disponibles comercialmente.

Como catalizador de metal, se escoge al menos un metal o compuesto que se escoge entre el grupo que consiste en metales del grupo VIII de la tabla periódica o compuestos que contienen elementos de metal; se pueden usar metales del grupo IX de la tabla periódica o compuestos que contiene elementos metálicos; metales del grupo X de la tabla periódica o compuestos que contienen elementos metálicos; metal de molibdeno o compuestos que contienen elemento de molibdeno; y metal de cobre o compuestos que contienen elemento de cobre (en lo sucesivo, abreviados como metal o compuesto en algunos casos).

El metal del grupo VIII de la tabla periódica incluye hierro, rutenio y similares, el metal del grupo IX incluye cobalto, rodio y similares, y el metal del grupo X incluye níquel, paladio y similares.

Los compuestos que contiene los elementos de metal anteriormente mencionados incluyen compuestos de metal inorgánicos y compuestos de metal orgánicos. Ejemplos de compuestos de metal inorgánico incluyen haluros, carbonatos, hidróxidos, óxidos, fosfatos, sulfatos, nitratos, sales de monóxido de carbono y similares, de los metales anteriormente mencionados. Ejemplos de compuesto de metal orgánico incluyen cianuros; carboxilatos tales como

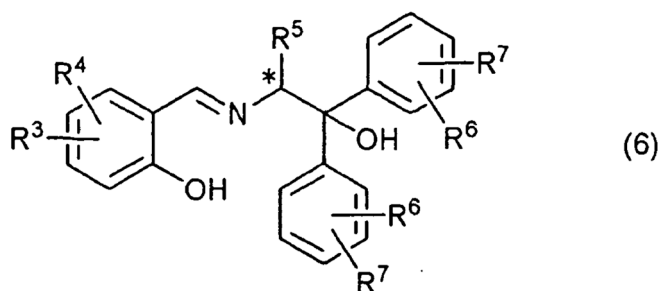
acetatos, propionatos, 2-etilhexanoatos, octanoatos, estearatos, trifluoroacetatos, trimetilacetatos, trifenilacetatos, oxalatos, tartratos, citratos, benzoatos, sales de amino ácido con protección N y similares; sulfonatos tales como trifluorometanosulfonato, p-toluensulfonato y similares; complejos de acetilacetato tales como complejo de acetilacetato, complejo de trifluoroacetilacetato, complejo de hexafluoroacetilacetato, complejo de benzoiacetato y similares; complejos de ftalocianina tales como complejo de ftalocianina, complejo de hexadecafluoroftalocianina, complejo de 2,3-naftalocianina y similares; complejos de ciclopentadienilo tales como complejo de bis(ciclopentadienilo), complejo de bis(pentametilciclopentadienilo), complejo de bis(difenilfosfinociclopentadienilo) y similares, de los metales anteriormente mencionados.

Como metal o compuesto, se pueden usar materiales disponibles comercialmente, de manera alternativa, el metal o el compuestos se pueden producir por medio de cualquier método conocido.

También se pueden usar como catalizador de metal los complejos obtenidos haciendo reaccionar el metal o el compuesto anteriormente mencionado con un compuesto coordinado. Ejemplos de dicho compuesto coordinado incluyen compuestos de bis salicilaldimina tales como 1,2-difeniletildiamino-N,N'-bis(salicilideno), 1,2-difeniletildiamino-N,N'-bis(5-terc-butilsalicilideno), 1,2-ciclohexanodiamino-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsalicilideno) y similares; compuestos bisoxazolina tales como 2,2'-metilenbis(4-fenil-2-oxazolina), 2,2'-metilenbis(4-isopropil-2-oxazolina), 2,2'-metilenbis(4-terc-butil-2-oxazolina), 2,2'-metilenbis(4-bencil-2-oxazolina), 2,2'-metilenbis(4-fenil-5,5-dimetil-2-oxazolina), 2,2'-isopropilidenebis(4-fenil-2-oxazolina), 2,2'-isopropilidenebis(4-isopropil-2-oxazolina), 2,2'-isopropilidenebis(4-terc-butil-2-oxazolina), 2,2'-isopropilidenebis(4-bencil-2-oxazolina), 2,2'-isopropilidenebis(4-fenil-5,5-dimetil-2-oxazolina), 2,6-bis(4-isopropil-2-oxazolin-2-il)piridina, 2,6-bis(4-fenil-2-oxazolin-2-il)piridina y similares; compuestos de amida tales como 4-isopropil-2-oxazolidina, 4-bencil-2-oxazolidinona, 4-fenil-2-oxazolidinona, 2-pirrolidona-5-carboxilato de metilo y similares; compuestos de diamina tales como 1,2-difeniletildiamino-N,N'-bis(2,4,6-trimetilfenilmetilo) y similares; compuestos de fosfina tales como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y similares; y compuestos de salicilaldimina descritos posteriormente y similares.

Para conseguir el objeto de la presente invención de manera eficaz, es preferible que el compuesto de ciclopropano (1) sea rico en cuerpo cis. Para obtener dicho compuesto de ciclopropano (1) rico en cuerpo cis, preferentemente el catalizador de metal descrito anteriormente incluye carboxilatos de rodio tales como acetato de rodio, trifluoroacetato de rodio, trimetilacetato de rodio, trifenilacetato de rodio y similares; y complejos de cobre obtenidos haciendo reaccionar compuestos de salicilaldimina con compuestos de cobre.

Ejemplos del compuesto de salicilaldimina incluyen compuestos de salicilaldimina de fórmula (6) (en los sucesivo, abreviados como compuesto de salicilaldimina (6)):



(en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser de manera opcional iguales o diferentes uno de otro y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo que presenta átomo(s) de carbono de 1 a 4, un grupo fluoroalquilo que presenta átomo(s) de carbono de 1 a 4, un grupo alcoxi que presenta átomo(s) de carbono de 1 a 10, un grupo alcocarbonilo que presenta átomos de carbono de 2 a 5, un grupo trialkilsililo que presenta átomos de carbono de 3 a 10 o un grupo ciano, R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo que tiene átomo(s) de carbono de 1 a 4, un grupo arilo que presenta átomos de carbono de 6 a 10 o un grupo aralquilo que tiene átomos de carbono de 7 a 20, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden ser de manera opcional iguales o diferentes uno de otro y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene átomo(s) de carbono de 1 a 4, o un grupo alcoxi que tiene átomo(s) de carbono de 1 a 10, y cuando el compuesto es un cuerpo activo ópticamente, \* representa un centro asimétrico).

Ejemplos de átomo de halógeno representado por R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> incluyen un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y similares.

Ejemplos de grupo alquilo que tiene átomo(s) de carbono de 1 a 4 incluyen un grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo y similares.

Ejemplos de grupo fluoroalquilo que tiene átomo(s) de carbono de 1 a 4 incluyen grupos en los que uno o más átomos de hidrógeno que constituyen el grupo alquilo se encuentran sustituidos por un átomo de flúor tal como un

grupo fluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo nonafluorobutilo y similares.

5 Ejemplos de grupo alcoxi que presenta átomo(s) de carbono de 1 a 10 incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo isopropoxi, grupo n-butoxi, grupo isobutoxi, grupo sec-butoxi, grupo terc-butoxi, grupo n-pentiloxi, grupo n-hexiloxi, grupo n-octiloxi, grupo isooctiloxi, grupo n-deciloxi y similares.

10 Ejemplos del grupo alcoxycarbonilo que presentan átomos de carbono de 2 a 5 incluyen un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo y similares.

El grupo trialkilsililo es un grupo sililo en el que tres hidrógenos se encuentra sustituidos por los grupos alquilo anteriormente mencionados que son ópticamente iguales o diferentes unos de otros, y sus ejemplos incluyen un grupo trimetilsililo, un grupo terc-butildimetilsililo y similar.

15 Ejemplos de grupo alquilo representado por medio de la fórmula R<sup>5</sup> incluyen grupos alquilo que presentan átomo(s) de carbono de 1 a 4 tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo y similares. Ejemplos de grupos arilo incluyen un grupo fenilo, grupo naftilo y similares. Ejemplos del grupo aralquilo incluyen el grupo bencilo, grupo tritilo y similares.

20 Ejemplos de grupo alquilo que tienen átomo(s) de carbono de 1 a 4 representados por R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo y similares.

25 Ejemplos de grupo alcoxi que tiene átomo(s) de carbono de 1 a 10 incluyen grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo isopropoxi, grupo n-butoxi, grupo isobutoxi, grupo sec-butoxi, grupo terc-butoxi, grupo n-pentiloxi, grupo n-hexiloxi, grupo n-octiloxi, grupo isooctiloxi, grupo n-deciloxi y similares.

30 Ejemplos de dicho compuesto (6) de salicialdimina incluyen N-(5-nitrosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-1-propanol, N-(5-nitrosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(5-nitrosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-1-propanol, N-(5-nitrosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-saliciliden-2-amino-1,1-(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-1-propanol, N-(5-fluorosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-1-propanol, N-(5-clorosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-1-propanol, N-(5-metoxycarbonilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-1-propanol, N-(5-etoxycarbonilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-1-propanol, N-[5-(n-propoxycarbonil)saliciliden]-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-1-propanol, N-(5-isopropoxycarbonilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-1-propanol, N-(5-fluorometilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-1-propanol, N-(5-difluorometilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-1-propanol, N-(5-trifluorometilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-1-propanol, N-saliciliden-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(5-fluorosaliciliden)-2-amino-1,1,di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(5-clorosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(5-metoxycarbonilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(5-etoxycarbonilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-[5-(n-propoxycarbonil)saliciliden]-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(5-isopropoxycarbonilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(5-fluorometilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(5-difluorometilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(5-trifluorometilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-saliciliden-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-1-propanol, N-(5-fluorosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-1-propanol, N-(5-clorosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-1-propanol, N-(5-metoxycarbonilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-1-propanol, N-(5-etoxycarbonilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-1-propanol, N-[5-(n-propoxycarbonil)saliciliden]-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-1-propanol, N-(5-isopropoxycarbonilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-1-propanol, N-(5-fluorometilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-1-propanol, N-(5-difluorometilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-1-propanol, N-(5-trifluorometilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-1-propanol, N-saliciliden-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(5-fluorosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(5-clorosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(5-metoxycarbonilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(5-etoxycarbonilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-[5-(n-propoxycarbonil)saliciliden]-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(5-isopropoxycarbonilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(5-fluorometilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(5-trifluorometilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(6-trimetilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(6-terc-butil-dimetilsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(6-trimetilsililsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(6-terc-butildimetilsililsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(6-trimetilsililsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-1-propanol, N-(6-terc-butildimetilsililsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-1-propanol, N-(6-trimetilsililsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-3-fenil-1-propanol,

5 N-(6-terc-butildimetilsililsaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-octiloxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(3-fluorosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-(3-clorosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol, N-saliciliden-2-amino-1,1-difenil-1-propanol, N-(3-metoxi-5-nitrosaliciliden)-2-amino-1,1-difenil-1-propanol, N-(3,5-dinitrosaliciliden)-2-amino-1,1-difenil-1-propanol, N-(5-nitrosaliciliden)-2-amino-1,1-di(2-metoxifenil)-1-propanol, N-(3,5-diclorosaliciliden)-2-amino-1,1-di(2-metoxifenil)-1-propanol, N-(5-nitrosaliciliden)-2-amino-1,1-di(2-metoxifenil)-3-metil-1-butanol, N-(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-2-amino-1,1-ddi(2-metoxifenil)-1-propanol y similares.

10 Como dicho compuesto de salicilaldimina (6), se puede usar cualquier cuerpo racémico con cuerpo ópticamente activo. Cuando se desea obtener 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona en forma de cuerpo ópticamente activo, preferentemente se usa un compuesto de salicilaldimina en forma de cuerpo ópticamente activo. El compuesto de salicilaldimina ópticamente activo (6) incluye dos isómeros ópticos, cuerpo R y cuerpo S, y se puede usar cualesquiera de ellos en la presente invención, y se pueden escoger de forma apropiada dependiendo de la 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona ópticamente activa que se desee.

15 Se puede producir el compuesto de salicilaldimina (6) por medio de los métodos descritos, por ejemplo, en Tetrahedron Lett., 16, 1707 (1975), JP-A-Nº. 2001-278853 y similares.

20 Como compuesto de cobre para reacción con el compuesto de salicilaldimina (6), se mencionan compuestos de cobre monovalente o divalente, y sus ejemplos incluyen carboxilatos de cobre que presentan de 2 a 15 átomos de carbono tales como acetato de cobre (I), acetato de cobre (II), naftenato de cobre (I), naftenato de cobre (II), octilato de cobre (I), octilato de cobre (II) y similares; haluros de cobre tales como cloruro de cobre (I), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (I), bromuro de cobre (II) y similares; nitrato de cobre (I), nitrato de cobre (II); sulfonatos de cobre tales como metanosulfonato de cobre (I), metanosulfonato de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II) y similares. Dichos compuestos de cobre se pueden usar de manera sencilla o en combinación. Estos compuestos de cobre pueden estar en forma de anhídrido o de hidrato.

25 La preparación de un complejo de cobre por medio de reacción de un compuesto de salicilaldimina (6) y un compuesto de cobre se puede llevar cabo, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos en JP-A-Nº. 2001-278853 y similares.

30 A continuación, se describe la reacción de diazoacetato (2) y una olefina (3) en presencia de un catalizador de metal (en lo sucesivo, referida como reacción de ciclopropanación y algunos casos).

35 Normalmente, el uso de la cantidad de olefina (3) es de una proporción de 1 mol o más basado en diazoacetato (2) y no existe limitación particular alguna de la misma, y cuando la olefina (3) es líquida en condiciones de reacción, se puede usar la olefina (3) en una cantidad en exceso como disolvente.

40 Normalmente, la cantidad de uso del catalizador de metal es de 0,01 a 10 por ciento en moles en términos de metal basado en diazoacetato (2).

45 Normalmente, la reacción de ciclopropanación se lleva a cabo permitiendo el contacto entre el catalizador, el diazoacetato (2) y la olefina (3) y mezclándolos entre ellos. Su mezcla no se encuentra particularmente restringida, y por ejemplo, se puede añadir un diazoacetato (2) a la mezcla de catalizador de metal y olefina (3), o se puede añadir una olefina (3) y un diazoacetato (2) al catalizador de metal. Se puede añadir una olefina (3) y un diazoacetato (2) de manera continua o intermitente. La reacción de ciclopropanación se puede llevar a cabo bajo condiciones de presión atmosférica o condición de presión. Normalmente, la temperatura se encuentra dentro del intervalo de -20 °C a 150 °C, preferentemente de -10 °C a 100 °C.

50 Para hacer progresar la reacción forma más suave, también puede co-existir un agente reductor tal como por ejemplo fenilhidrazina y similares. Cuando se usa un complejo de cobre obtenido haciendo reaccionar un compuesto de salicilaldimina (6) y un compuesto de cobre como catalizador de metal, se puede añadir dicho agente reductor en la preparación del complejo. La cantidad de uso del agente reductor está normalmente dentro del intervalo de proporción de 0,1 a 3 moles, preferentemente de 0,9 a 1,2 de proporción molar basado en el catalizador de metal.

55 Normalmente, esta reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente, y ejemplos de disolvente incluyen disolventes de hidrocarburo alifático tales como hexano, heptano, ciclohexano y similares; disolventes de hidrocarburo aromático tales como tolueno, xileno, monoclorobenceno, diclorobenceno y similares; disolventes de éter tales como tetrahidrofurano, éter metil-terc-butílico, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano y similares; disolventes de hidrocarburo halogenado tales como diclorometano, dicloroetano, clorobutano y similares; disolventes de éster tales como acetato de etilo, acetato de butilo y similares. Su cantidad de uso no se encuentra particularmente restringida, y cuando se tienen en consideración cuestiones como eficacia de coste, de volumen y similares, de forma práctica es de 100 de proporción en peso o menos basado en un diazoacetato (2). Como se ha comentado anteriormente, cuando la olefina (3) es un líquido en condiciones de reacción, se puede usar la olefina (3) como disolvente.

65

Tras completar la reacción, si resulta necesario, se retiran los materiales insolubles llevando a cabo un tratamiento de filtración, un tratamiento de lavado con agua y similares, con el fin de obtener una mezcla que contiene un compuesto de ciclopropano (1). En la reacción de hidrólisis del compuesto de ciclopropano (1), se puede usar la mezcla como tal, de manera alternativa, se puede someter a reacción de hidrólisis el compuesto de ciclopropano (1) aislado llevando a cabo un pos-tratamiento común tal como destilación, cromatografía en columna y similares.

A continuación, se describe la reacción de hidrólisis de un compuesto de ciclopropano (1).

La reacción de hidrólisis de la presente invención puede hidrolizar dos o más enlaces de éster en un compuesto de ciclopropano (2), y es una reacción de hidrólisis con álcali.

La base a usar en la reacción de hidrólisis con álcali se escoge entre: hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidróxidos de metales alcalino térreos, tales como hidróxido de calcio, hidróxido de bario y similares; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares, y preferentemente se usan hidróxidos de metales alcalinos.

Normalmente, la cantidad de la base se encuentra dentro del intervalo de 2 a 20 en proporción molar, preferentemente de 3 a 10 de proporción molar basado en el compuesto de ciclopropano (1).

La operación de la reacción de hidrólisis se lleva a cabo agitando y mezclando la base anteriormente descrita con el compuesto de ciclopropano (1) en agua o un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico.

Ejemplos de disolvente orgánico incluyen disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, 2-propanol y similares; disolventes de hidrocarburo alifático tales como hexano, heptano, ciclohexano y similares; disolventes de hidrocarburo aromático tales como tolueno, xileno, monoclorobenceno, diclorobenceno y similares; disolventes de éter tales como tetrahidrofurano, metil-*tec*-butil éter, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano y similares; disolventes de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, clorobutano y similares; disolventes de cetona tales como acetona, metil isobutil cetona y similares; disolventes de nitrilo tales como acetonitrilo, propionitrilo, y similares; disolventes de amida tales como N,N'-dimetilformamida, N,N'-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares; disolventes de éster tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo y similares; y sus mezclas y similares.

Normalmente, la cantidad de uso de agua se encuentra dentro del intervalo de 0,5 a 100 de proporción en peso, preferentemente de 1 a 20 de proporción en peso basado en el compuesto de ciclopropano (1). Normalmente, la cantidad de uso del disolvente orgánico se encuentra dentro del intervalo de 0 a 50 de proporción en peso, preferentemente de 0 a 10 de proporción en peso basado en el compuesto de ciclopropano (1).

Normalmente, la temperatura de reacción se encuentra dentro del intervalo de 0 a 150 °C, preferentemente de 10 a 100 °C. Se puede confirmar el avance de la reacción por medio de análisis común tal como por ejemplo cromatografía de gases, cromatografía de líquidos de alta eficacia, cromatografía en capa fina, RMN, IR y similares.

Sometiendo la mezcla de reacción obtenida tras la reacción de hidrólisis descrita anteriormente a un pos-tratamiento que incluye un tratamiento de separación en una fase orgánica y una fase acuosa, se puede obtener de forma selectiva 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona. Dicho tratamiento se describe a continuación.

El pos-tratamiento de la presente invención puede ser un tratamiento en el que el tratamiento de separación para dar lugar a una fase orgánica y una fase acuosa se lleva a cabo una vez o más, y además de éste, puede incluir pos-tratamientos comunes tales como tratamiento de filtración, tratamiento de extracción, tratamiento de lavado con agua, tratamiento de concentración y similares.

Cuando la reacción de hidrólisis es una reacción de hidrólisis de álcali, normalmente el producto principal se encuentra presente en forma de una sal de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico en una fase acuosa. Cuando, después de esta reacción de hidrólisis, se trata la mezcla de reacción con un ácido, se puede confirmar un cuerpo *cis* de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico que experimenta una ciclación intramolecular, para producir 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona. Se puede confirmar el avance de la reacción por medio de análisis común como por ejemplo cromatografía de gases, cromatografía de líquidos de alta eficacia, cromatografía en capa fina, RMN, IR y similares. Dicho tratamiento ácido incluye, por ejemplo, un tratamiento de mezcla de reacción tras hidrólisis con un ácido y, si fuese necesario, con agua, o un tratamiento de mezcla de una fase acuosa separada de la mezcla de reacción tras hidrólisis con un ácido y, si fuese necesario, agua y/o un disolvente orgánico que no muestre compatibilidad con agua, y similares. Se prefiere el tratamiento de mezcla de una fase acuosa separada de la mezcla de reacción tras hidrólisis con un ácido y, si fuese necesario, agua y/o un disolvente orgánico que no muestre compatibilidad con agua. Normalmente, el intervalo de pH del tratamiento ácido es de 6 o menos, preferentemente de 0 a 5. Ejemplos de ácido a usar en el tratamiento ácido incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y similares, prefiriéndose los ácidos



inorgánicos.

Normalmente, la mezcla obtenida por medio de tratamiento ácido tras la reacción de hidrólisis con álcali se separa en dos capas, una fase orgánica y una fase acuosa, y 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona se encuentra presente en la fase orgánica. Cuando se separa la propia mezcla en una fase orgánica y una fase acuosa, o, si resulta necesario, se mezcla con agua y/o un disolvente orgánico que no muestra compatibilidad con agua antes de la separación en la fase orgánica y la fase acuosa, se puede extraer 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona en forma de fase orgánica.

En el tratamiento anteriormente descrito de separación en una fase orgánica y una fase acuosa para obtener 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona, cuando el pH de la fase acuosa es demasiado elevado, existe la posibilidad de hidrólisis de 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona, mientras que cuando es demasiado bajo, existe la posibilidad de inclusión de ácido 3-hidroximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico en gran cantidad en la fase orgánica. De este modo, el pH de la fase acuosa del tratamiento se encuentra dentro del intervalo de normalmente 0 a 10, preferentemente de 6 a 8. Para el ajuste de pH, se pueden usar de forma apropiada ácidos y bases.

Como ácido a usar para el ajuste de pH anteriormente descrito, se mencionan los ejemplificados como ácido a usar en el tratamiento ácido anteriormente mencionado. Ejemplos de base incluyen hidróxidos de metal alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidróxidos de metales alcalino térreos tales como hidróxido de calcio, hidróxido de bario y similares; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; carbonatos de metales alcalino térreos tales como carbonato de calcio y similares; bicarbonatos de metal alcalino tales como hidrogeno carbonato de sodio, hidrogeno carbonato de potasio y similares; fosfatos de metal alcalino tales como hidrogeno fosfato de disodio, hidrogeno fosfato de dipotasio y similares; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina y similares; amoníaco y similares y preferentemente hidróxidos de metal alcalino.

Ejemplos de disolventes orgánicos que no muestran compatibilidad con agua incluyen disolventes de hidrocarburo alifático tales como hexano, heptano, ciclohexano y similares; disolventes de hidrocarburo aromático tales como tolueno, xileno, monoclorobenceno, diclorobenceno y similares; disolventes de éter tales como metil-terc-butyl éter, 1,2-dimetoxietano y similares; disolventes de hidrocarburo halogenado tales como diclorometano, dicloroetano, clorobutano y similares; disolventes de cetona tales como isobutil metil cetona y similares; disolventes de éster tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo y similares, y preferentemente, disolventes de hidrocarburo aromático, más preferentemente, tolueno. Estos disolventes se pueden usar en forma de mezcla de dos o más.

Normalmente, la temperatura del pos-tratamiento anteriormente descrito se encuentra dentro del intervalo de 0 a 100 °C, preferentemente de 10 a 50 °C.

Llevando a cabo los tratamientos de aislamiento normales tales como concentración y similares, sobre la fase orgánica que contiene 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona obtenida por medio del pos-tratamiento descrito anteriormente, se puede aislar 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona.

Cuando el ácido 3-hidroximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico está presente como material de impureza junto con 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona en la sustancia tratada tras el tratamiento de aislamiento descrito anteriormente, se puede purificar 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona por medio de un tratamiento de destilación. El tratamiento de destilación se puede llevar a cabo mediante rectificación, no obstante, es posible una purificación suficiente incluso por medio de destilación simple que se lleva a cabo de forma simple industrial. Aunque la presión del tratamiento de destilación no se encuentra particularmente restringida, normalmente se encuentra dentro del intervalo de 0,01 a 20 Kpa. La temperatura de destilación varía dependiendo de las condiciones de presurización anteriormente descritas y normalmente se encuentra dentro del intervalo de 50 a 300 °C.

También es posible llevar a cabo el tratamiento de destilación anteriormente descrito en presencia de un disolvente que presenta un punto de ebullición más elevado que el de 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona. Llevando a cabo la operación de destilación en presencia de dicho disolvente, se puede mejorar la proporción de recuperación de 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona, dando lugar a una ventaja desde el punto de vista industrial. El disolvente a usar para dicho objetivo no se encuentra particularmente limitado con la condición de que presente un punto de ebullición más elevado que 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona, y sus ejemplos incluyen parafinas líquidas, aceites minerales, ácidos grasos superiores, ésteres de ácido graso superiores y similares. De manera específica, se mencionan ftalato de di(2-etilhexilo).

Cuando se usa un compuesto de ciclopropano (1) en forma de cuerpo racémico, normalmente se obtiene 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona racémica, y cuando se usa un compuesto de ciclopropano (1) en forma de cuerpo ópticamente activo, normalmente se obtiene 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona ópticamente activa.

Se puede usar de forma apropiada 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona obtenida de este modo como materia prima de producto químico tal como monómeros para la producción de polímeros, y similar e intermedios químicos

médicos y agrícolas tales como insecticidas piretroides y similares.

De acuerdo con la presente invención, se puede producir 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona con buen rendimiento, y se puede llevar a cabo de forma sencilla la separación de los sub-productos llevando a cabo un post-tratamiento sencillo, y de este modo, se hace posible proporcionar un método ventajoso desde el punto de vista industrial para la producción de 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona.

### Ejemplos

La presente invención se ilustra con más detalle basándose en los ejemplos siguientes, pero no es preciso decir que la presente invención no se encuentra limitada a los mismos.

#### Ejemplo de Producción 1

Síntesis de (1R, 3S)-cis-3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo:

Se disolvieron el complejo de cobre, 0,834 kg (1,20 mol), obtenido haciendo reaccionar acetato de cobre (II) y (S)-N-(5-nitrosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-1-propanol y 30,8 kg (240 mol) de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno en 47,2 kg de acetato de etilo y se controló su temperatura hasta 10 °C, posteriormente se añadieron 0,16 kg (1,45 mol) de fenilhidrazina a la mezcla y se agitó durante 0,5 horas. A esta disolución, se añadieron gota a gota 35,0 kg de una disolución de tolueno que contenía 13,7 kg (120 mol) de diazoacetato de etilo, durante un período de 9 horas a la misma temperatura y se mantuvo térmicamente la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió a esta disolución 21,9 kg de una disolución acuosa que contenía 0,5 mol de etilendiaminotetracetato de sodio por litro y se mezcló la disolución y se separó y se añadieron posteriormente 11,0 kg de agua a la fase orgánica resultante se mezcló y se separó. Se destiló el disolvente de la fase orgánica resultante bajo una condición de presión reducida, posteriormente, se obtuvieron 30,5 kg de una disolución que contenía 19,3 kg de 3-acetoximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de etilo (rendimiento basado en diazoacetato de etilo: 75,0 %). La proporción cuerpo cis/cuerpo trans fue de 83,4/16,6 y el cuerpo cis-(1R) presentó una pureza óptica de 93,4 % ee.

La cuantificación de 3-acetoximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de etilo, y la medición de su proporción cis/trans se llevaron a cabo por medio de cromatografía de gases. Como columna, se usó DB-WAX (0,25 μm), 0,25 mm φ x 30 m fabricada por J&J.

Por otra parte, se midió la pureza óptica por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia. Como columna, se usaron CHIRALCEL OJ-R, 4,6 mm φ x 15 cm (dos) fabricadas por Daicel Chemical Industries, Ltd.

El punto de ebullición de (1R-3S)-3-acetoximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de etilo y los resultados de RMN 1H (se usó CDCl<sub>3</sub>) se muestran a continuación.

Punto de ebullición: de 112 a 116 °C (1,0 Kpa)  
:δ= 4,49 dd (2H), 4,40 dd (2H), 4,11 q (2H), 2,05 s (3H), 1,59 d (1H), 1,44 dt (1H), 1,27 s(3H), 1,26 t (3H), 1,20 s (3H).

#### Ejemplo de Producción 2

Síntesis de (1S, 3R)-cis-3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo:

Se disolvieron el complejo de cobre, 30 mg (0,039 mol), obtenido haciendo reaccionar acetato de cobre (II) y (R)-N-(5-nitrosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol y 1,2 g de acetato de etilo en una disolución formada por 0,0044 mg (0,041 mmol) de fenilhidrazina y se añadieron 4,5 g de acetato de etilo. Se controló esta disolución a 20 °C y se añadió gota a gota a una disolución formada por 0,46 g (4,03 mol) de diazoacetato de etilo y 5,15 g (40,2 mol) de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno durante un período de 2 horas. Se mantuvo la mezcla a la misma temperatura durante 0,5 horas, posteriormente, se destiló el disolvente, a continuación, se obtuvo una disolución que contenía 0,46 g de 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo (rendimiento basado en diazoacetato de etilo: 53 %). La proporción cuerpo cis/cuerpo trans fue de 77/23 y el cuerpo cis-(1S) presentó una pureza óptica de 86 % ee.

#### Ejemplo de Producción 3

Síntesis de (1S, 3R)-cis-3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo:

Se obtuvo una disolución que contenía 0,59 g de 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo (rendimiento basado en diazoacetato de etilo: 68 %) de la misma forma que en el Ejemplo 2 exceptuando que se usaron 27 mg (0,039 mol) de complejo de cobre obtenido haciendo reaccionar acetato de cobre (II) y (R)-N-(5-nitrosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-1-propanol en lugar del complejo de cobre del Ejemplo de Producción 2. La proporción cuerpo cis/cuerpo trans fue de 75/25 y el cuerpo cis-(1S) presentó una pureza óptica de

91 % ee.

#### Ejemplo de Producción 4

5 Síntesis de cis-3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo racémico:

Se disolvió trifenilacetato de rodio, 6,78 mg (0,01 mmol) en 9,0 g de acetato de etilo, y se añadieron 2,56 g (20,0 mmol) de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno, posteriormente, se aumentó su temperatura hasta 50 °C. A esta disolución, se añadió gota a gota una disolución formada por 1,14 g (10,0 mmol) de diazoacetato de etilo y 3,6 g de acetato de etilo durante un período de 2 horas, y se mantuvo la mezcla térmicamente a la misma temperatura durante 0,5 horas. Se añadió a esta disolución, una disolución acuosa que contenía 0,5 mol de etilendiaminotetracetato de trisodio por litro y se mezcló la disolución y se separó, obteniéndose una disolución que contenía 1,82 g de 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo (rendimiento basado en diazoacetato de etilo: 84,8 %). La proporción cuerpo cis/cuerpo trans fue de 72/28.

15

#### Ejemplo de Producción 5

Síntesis de (1S, 3R)-cis-3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo:

20 Se disolvieron 278 mg (0,40 mmol) del complejo de cobre obtenido haciendo reaccionar acetato de cobre (II) y (S)-N-(5-nitrosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-1-propanol en 15,75 g (122,9 mmol) de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno. Se controló esta disolución hasta 10 °C, y se añadió una disolución formada por 0,053 g (0,48 mmol) de fenil-hidrazina y se añadieron 0,46 g (3,6 mmol) de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno, y se mantuvo la mezcla térmicamente a la misma temperatura durante 5 minutos, posteriormente se añadieron gota a gota 4,56 g (40,0 mmol) de diazoacetato de etilo, 5,33 g (41,6 mmol) de 1-acetoxi-3-metil-2-buteno y 3,60 g de tolueno durante un período de 10 horas. Se mantuvo la mezcla térmicamente a la misma temperatura durante 0,5 horas, posteriormente, se añadieron a esta disolución 8,0 g de una disolución acuosa que contenía 0,5 mol de etilendiaminotetracetato de trisodio por litro y se mezcló la disolución y se separó, y se obtuvieron 33,23 g de una disolución que contenía 6,81 g de 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo (rendimiento basado en diazoacetato de etilo: 79,5 %). La proporción cuerpo cis/cuerpo trans fue de 93,1/16,9 y el cuerpo cis-(1R) presentó una pureza óptica de 90,8 % ee.

30

#### Ejemplo 1

35 Síntesis de (1R,5S)-6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona:

Sobre 13,5 kg de una disolución que contenía 8,53 kg de 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Producción 1 (39,8 mol, la proporción de cuerpo cis/cuerpo trans fue de 83,4/16,6, el cuerpo cis-(1R) presentó una pureza óptica de 93,4 % ee), se añadieron 9,1 kg de agua y se aumentó su temperatura hasta 50 °C, posteriormente, se añadió gota a gota 24,2 kg de una disolución acuosa de hidróxido de sodio de 28 % durante un período de 4 horas, y se mantuvo térmicamente la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Se confirmó que 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo desapareció y se convirtió en ácido 3-hidroximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico, posteriormente, se añadieron 25,6 kg de tolueno a esta disolución y se mezcló y se separó la disolución, y se formó una fase orgánica. Además, se añadieron a la fase acuosa 17,1 kg de tolueno y se mezcló y se separó la disolución, y se retiró la fase orgánica. Se añadieron 21,8 kg de ácido clorhídrico de 35 % a 20 °C a la fase acuosa resultante y se mantuvo térmicamente la mezcla durante 3 horas. Se confirmó que ácido cis-3-hidroximetil-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico se convirtió en 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona, posteriormente, se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio de 28 % para ajustar el pH de la disolución a 7. Se repitió la operación de extracción tres veces desde la presente disolución con 17,1 kg de tolueno, y se combinaron las tres disoluciones de tolueno resultantes, para obtener 55,7 kg de una disolución de tolueno que contenía 4,05 kg de 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexano-2-ona (32,1 mol, rendimiento basado en cis-3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo: 96,7 %). En esta disolución de tolueno, no se detectó ácido trans-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico.

40

45

50

#### Ejemplo 2

Síntesis de (1R,5S)-6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona:

60 Se calentó una disolución (747 g) que contenía 512,1 g de 3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo (2,39 mol, proporción de cuerpo cis/cuerpo trans fue de 80,3/19,7, la pureza óptica de cis-(1R) fue de 93,3 % ee) hasta 50 °C, posteriormente, se añadieron gota a gota 1975 g de una disolución acuosa de hidróxido de aluminio de 20 %, y se mantuvo térmicamente la mezcla a la misma temperatura durante 10 horas. Se añadieron a esta disolución 1536 g de tolueno y se mezcló y se separó la disolución, y se retiró la fase orgánica.

60

65 Además, se añadieron 1024 g de tolueno a fase acuosa y se mezcló y se separó la disolución, y se retiró la fase orgánica. Se añadieron 1277 g de ácido clorhídrico de 35 % a la fase acuosa resultante y se mantuvo térmicamente

la mezcla a 50 °C durante 1 hora.

5 A partir de 4041 g de la disolución resultante, se usaron 20,1 g de esa, y se llevó a cabo la posterior operación de separación del posterior cuerpo cis/cuerpo trans. Sobre 20,1 g de esta disolución, se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio 20 %, para ajustar el pH de la disolución a un valor de 3. Se repitió la operación de extracción tres veces a partir de la presente disolución con 7,8 kg de tolueno, y se combinaron las fases orgánicas resultantes. Posteriormente, se destiló tolueno, posteriormente, se obtuvo 1,49 g de una disolución que contiene 1,17 g de 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexano-2-ona (9,27 mmol, rendimiento basado en cis-3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo: 97,2 %, cuerpo-(1R, 5S) presenta una pureza óptica de 92,8 % ee). En esta disolución de tolueno, estaban presentes 0,057 g (0,39 mmol) de ácido trans-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico.

15 Se destiló más esta disolución a 150 °C y a presión reducida de 1,3 kPa para separar por completo y purificar ácido trans-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico y 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexano-2-ona.

### Ejemplos 3

Síntesis de (1R, 5S)-6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexano-2-ona:

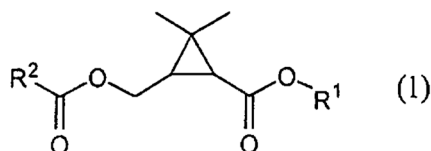
20 Se obtuvieron 1,46 g de una disolución que contenía 1,20 g de 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexano-2-ona (9,49 mmol, rendimiento basado en cis-3-acetoximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo: 99,4 %, cuerpo-(1R, 5S) presenta una pureza óptica de 92,8 %) de la misma forma que en el Ejemplo 2 exceptuando que el pH fue de 1 en la extracción de 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexano-2-ona con tolueno. En esta disolución de tolueno, estaban presentes 0,062 g (0,43 mmol) de ácido trans-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico.

25 Se destiló más esta disolución a 150 °C y a presión reducida de 1,3 kPa para separar ácido trans-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico y 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexano-2-ona.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para producir 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona que comprende someter un compuesto de ciclopropano de fórmula (1):

5



en la que, R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo, R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo que presenta átomo(s) de carbono de 1 a 10, un grupo haloalquilo que tiene átomo(s) de carbono de 1 a 10, o un grupo arilo que presenta átomos de carbono de 6 a 10 opcionalmente sustituidos por un grupo alquilo que presenta átomo(s) de carbono de 1 a 10, en la que R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferentes, a una reacción de tratamiento ácido tras una reacción de hidrólisis de álcali y, posteriormente, retirar la fase acuosa, en la que la reacción de hidrólisis con álcali se lleva a cabo en presencia de un hidróxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino térreo o un carbonato de metal alcalino.

10

2. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción de hidrólisis con álcali se lleva a cabo en presencia de un hidróxido de metal alcalino.

15

3. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la fase acuosa a retirar presenta un pH dentro del intervalo de 0 a 10.

20

4. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la fase acuosa a retirar presenta un pH dentro del intervalo de 6 a 8.

5. El método de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicación 1 a 4, en el que la retirada de la fase acuosa se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico que no muestra compatibilidad con agua.

25

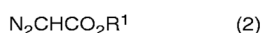
6. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el disolvente orgánico que no muestra compatibilidad con agua es un disolvente de hidrocarburo aromático.

7. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el hidrocarburo aromático es tolueno.

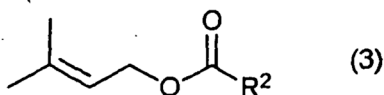
30

8. El método de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto de ciclopropano de fórmula (1) es un compuesto de ciclopropano obtenido haciendo reaccionar un diazoacetato de fórmula (2):

35



en la que, R<sup>1</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1 con un compuesto de olefina de fórmula (3)



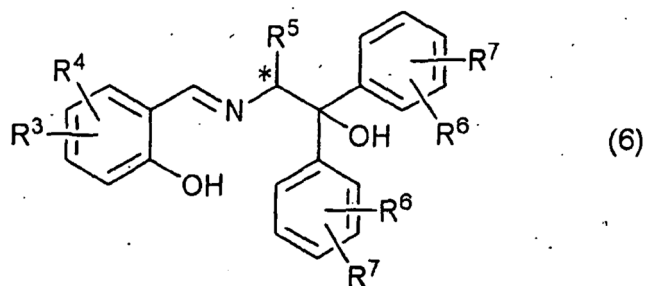
40

en la que, R<sup>2</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1, en presencia de un catalizador de metal.

9. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el catalizador de metal es un carboxilato de rodio.

45

10. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el catalizador es un complejo de cobre obtenido haciendo reaccionar un compuesto de salicilaldimina de fórmula (6):



(6)

5 en el que  $R^3$  y  $R^4$  pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo que presenta átomo(s) de carbono de 1 a 4, un grupo fluoroalquilo que presenta átomo(s) de carbono de 1 a 4, un grupo alcoxi que presenta átomo(s) de carbono de 1 a 10, un grupo alcoxycarbonilo que presenta átomos de carbono de 2 a 5, un grupo trialquilsililo que presenta átomos de carbono de 3 a 10 o un grupo ciano,  $R^5$  representa un grupo alquilo que tiene átomo(s) de carbono de 1 a 4, un grupo arilo que presenta átomos de carbono de 6 a 10 o un grupo aralquilo que tiene átomos de carbono de 7 a 20,  $R^6$  y  $R^7$  pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene átomo(s) de carbono de 1 a 4, o un grupo alcoxi que tiene átomo(s) de carbono de 1 a 10, y cuando el compuesto es un cuerpo activo ópticamente, \* representa un centro asimétrico.

10 11. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el compuesto de salicilaldimina de fórmula (6) es N-(5-nitrosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-1-propanol o N-(5-nitrosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol.

15 12. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 10 ó 11, en el que se obtiene 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona en forma de cuerpo ópticamente activo con un compuesto de salicilaldimina de fórmula (6) en forma de cuerpo ópticamente activo.