

340978

24 MAY 1967



340978

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED.

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road,

Brentford, Middlesex, INGLATERRA.-

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE DERIVADOS DE NAFTILCICLOPENTANONA"

Prioridad: Patente S inglesas n.º 23113 del 24-5-66 y 19348 del 27-4-67.

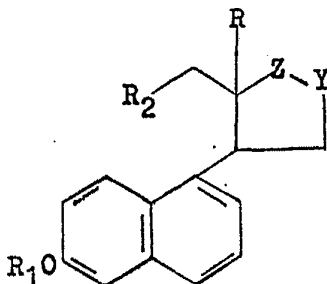


1

Este invento se refiere a nuevos derivados de naftil-
ciclopentanona que tienen propiedades farmacológicas útiles
y son valiosos productos intermedios.

5

Por consiguiente el presente invento proporciona deri-
vados de naftilciclopentanona de fórmula general:



(I)

10

donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R₁
es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o dialquilamino-
alquilo; R₂ es un grupo carboxilo, carboxialquilo, carboxi-
dialquilaminoalquilo, hidroximetilo, metoximetilo o aciloxi-
metilo; Z es CO que puede estar tioacetalizado, CHOH, CHOAc,
CHOCH₃, C(OH)C=CH o C=NOH, siendo Ac un grupo acilo; Y es
CH₂, CO, C=NOH, C=CHOH, C=CHSR₃ o C=CHNR₄R₅, donde R₃ es un
grupo alquilo y R₄ y R₅ son grupos alquilo o arilo iguales
o diferentes; y sales de adición con ácidos de aquellos com-
puestos que contienen grupos básicos.

15

20

25

Los compuestos de este invento pueden existir en dos
formas racémicas, cada una de las cuales puede resolverse en
las formas d- y l- por los métodos usuales y debe entenderse
que todas estas formas están incluidas en el invento.

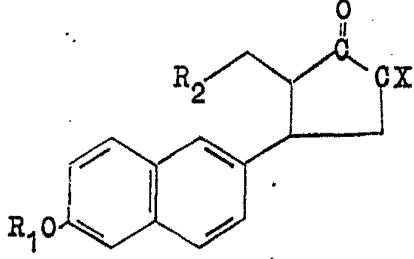
El invento también proporciona un procedimiento para
la preparación de los compuestos de fórmula (I), cuyo proce-
dimiento consiste en alquilar un compuesto de fórmula:

30



340978

1



(II)

5

10

15

20

25

30

para introducir el grupo alquilo angular R, donde X es un grupo protector y entonces, antes o después de eliminar el grupo X, reemplazar, si se desea, los sustituyentes R₁ y/o R₂ de manera conocida y, si se desea, tiocetalizar el grupo 1-ceto a otros grupos Z en la forma sabida y después de eliminar el grupo X, si se desea, introducir los otros grupos Y y, si se desea, formar sales de adición con ácidos de aquellos compuestos que contienen grupos básicos.

De preferencia la alquilación se realiza utilizando un haluro de alquilo en presencia de un alcóxido de metal alcalino, especialmente *tert*-butóxido potásico.

Preferiblemente en el compuesto (II), durante la alquilación, R₂ es un grupo carboxialquilo y el grupo protector X es bencilideno, furfurilideno, CHSR₃ o CHNR₄R₅, especialmente el grupo CHN(CH₃)(C₆H₅) y éste puede ser convertido en un compuesto (I), en el que Y es un grupo CH₂, mediante hidrólisis intensa, por ejemplo con solución acuosa de hidróxido sódico en un alcohol de punto de ebullición más alto, como metoxietanol. Durante la hidrólisis el grupo R₂, cuando es un carboxialquilo, puede ser convertido en un grupo carboxilo que después se puede esterificar, por ejemplo utilizando un diazoalcano.

Los productos con otros sustituyentes pueden prepararse en la forma sabida; por ejemplo, cuando R₁ es un grupo al-



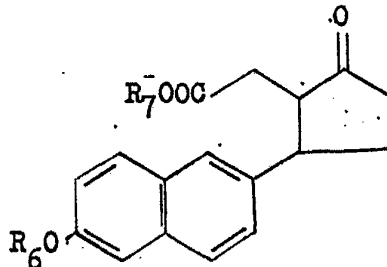
340978

1 quilo, una reacción de desalquilación da compuestos en los
 que R_1 es un átomo de hidrógeno y estos compuestos pueden
 hacerse reaccionar con un haluro de alquilo o de dialquil-
 aminoalquilo.

5 Análogamente, pueden tratarse los compuestos en los
 que Z es un grupo CO según métodos conocidos para introdu-
 cir otros sustituyentes.

Los compuestos de partida de fórmula (II) pueden ser
 preparados tratando un compuesto de fórmula:

10

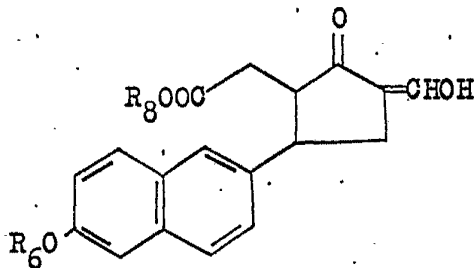


(III)

15

donde R_6 y R_7 son grupos alquilo, con un formiato de alqui-
 lo y un alcóxido de metal alcalino para dar un compuesto de
 fórmula:

20



(IV)

25

donde R_8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, y des-
 pués introducir el grupo X en la posición 5 del anillo de
 ciclopentanona y, cuando R_8 es un átomo de hidrógeno, esterifi-
 car el grupo COOH para formar un grupo carboxialquilo. El
 compuesto (IV) se hace reaccionar adecuadamente con una ami-
 na secundaria R_4R_5NH (donde por lo menos uno de los radica-

30



340978

1 les R₄ o R₅ es arilo) para formar el grupo protector
=CHNR₄R₅.

Las reacciones utilizadas para cambiar los sustituyen
tes en los compuestos (I) son:

- 5 (a) desalquilación con hidrocloreuro de piridina para
dar compuestos en los que R₁ es un átomo de hidrógeno, se-
guida de alquilación o de dialquilaminoalquilación,
(b) reducción del grupo Z=CO para dar Z=CHOH,
(c) reducción del grupo R₂=COOH para dar R₂=CH₂OH,
10 (d) reacción del grupo Z=CO con un reactivo de Grig-
nard, seguida de hidrólisis.

Los siguientes Ejemplos 3 a 17 ilustran el invento.

EJEMPLO 1

Una solución de 3-(6'-metoxi-2'-naftil)ciclopentanon-
15 2-acetato de metilo (21,4 g) (se emplea el éster trans) en
benceno seco (80 ml) se añade durante 1 hora sobre una sus-
pensión agitada, enfriada con hielo, sobre metóxido sódico
exento de metanol (21,7 g) en formiato de metilo seco (24 g)
y benceno seco (250 ml) y después se deja llegar a 20°C con
20 agitación. Al cabo de 16 horas a esta temperatura, la sus-
pensión se enfría y se agita con ácido sulfúrico 5 N enfria-
do con hielo (100 ml). La capa de benceno se lava con agua
(100 ml), se extrae con hidróxido sódico al 10 % (80 ml) y
después con agua (100 ml). Los extractos acuosos alcalinos
25 se acidulan con ácido clorhídrico 5 N (50 ml) y el ácido 5-
formil-3-(6'-metoxi-2'-naftil)ciclopentanon-2-acético crudo
se separa por filtración y se seca para dar un polvo fino de
color castaño claro (20,2 g), U.V. (EtOH) λ_{\max} 233 μ ; 273 μ
(-72.000, 17.000), (NaOH/EtOH) λ_{\max} 233 μ , 312 μ ; (-72.000,
30 26.000). Este producto se calienta a reflujo en benceno

340978

24 M



1 (150 ml) con N-metilanilina (17 ml) durante 0,5 horas, sepa-
rando de forma continua el agua formada mediante una cabeza
de Dean-Stark. El líquido de reacción se enfría y los cris-
tales de ácido 5-N-metilanilinoformil-3-(6'-metoxi-2'-naf-
5 til)ciclopentanon-2-acético (16,6 g; 58 %) se separan por
filtración y se lavan con benceno (10 ml), p.f. 193-194°C;
U.V. (en EtOH) λ_{\max} 231 μ , 339 μ ; (-99.000, 33.000). (En-
contrado: C, 75,2; H, 5,93; N, 3,13. $C_{26}H_{25}NO_4$ requiere: C,
75,18; H, 6,02; N, 3,37 %). En algunas experiencias se ob-
10 tiene 5-formil-3-(6'-metoxi-2'-naftil)-ciclopentanon-2-ace-
tato de metilo, que por reacción con N-metilanilina da el
éster descrito en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 2

Una solución de 16,6 g del ácido del Ejemplo 1 en 300
15 ml de tetrahidrofurano se trata con diazometano (procedente
de 8 g de nitrosometilurea) en 400 ml de éter y se agita du-
rante 20 horas. Después de separar el disolvente, el resi-
duo se recristaliza en metanol (400 ml) para dar 5-N-metil-
anilinoformil-3-(6'-metoxi-2'-naftil)ciclopentanon-2-acetato
20 de metilo (15,2 g; 89 %), p.f. 138-140°C. (Encontrado: C,
75,4; H, 6,37; N, 3,18. $C_{27}H_{27}NO_4$ requiere: C, 75,51; H,
6,33; N, 3,26 %).

EJEMPLO 3

Una solución de 125 g del éster del Ejemplo 2 en 450
25 ml de tetrahidrofurano seco caliente se enfría a 20°C y se
añade simultáneamente con 120 g de yoduro de metilo (exceso)
sobre una solución obtenida disolviendo 24 g de potasio en
350 ml de tero-butanol seco y 350 ml de tetrahidrofurano se-
co, a una temperatura comprendida entre -10°C y °C, en atmós-
30 fera de nitrógeno. La mezcla de reacción se mantiene a 0°C

340978



1 durante 1 hora y se deja alcanzar la temperatura ambiente
durante 1 hora más. Los disolventes se separan a vacío a
20°C aproximadamente. Se añaden 500 ml de éter, 200 ml de
agua y 500 ml de solución 1 N de bicarbonato sódico, se agi
5 ta a fondo y después se filtra, dando 117 g de sólido. El
filtrado etéreo se lava con agua y se evapora y el residuo
se cristaliza en metanol.

Los sólidos combinados se extraen en un Soxhlet con
500 ml de metanol. Al enfriar, el extracto metanólico depo-
10 sita 5-metilanilinoformil-3-(6'-metoxi-2-naftil)-2-metiloi-
clopentanon-2-acetato de metilo (96 g, 79 %), p.f. 164-
165°C. (Encontrado: C, 75,6; H, 6,79; N, 3,08. $C_{28}H_{29}NO_4$ re-
quiere: C, 75,85; H, 6,59; N, 3,16 %).

EJEMPLO 4

15 Una solución de 4,77 g de 5-metilanilinoformil-3-
(6'-metoxi-2'-naftil)-2-metilciclopentanon-2-acetato de me-
tilo en 30 ml de metoxietanol se calienta a reflujo con 20
ml de solución acuosa al 40 % de hidróxido sódico, durante
3 horas. La mezcla se enfría, se diluye con 100 ml de agua,
20 se acidula con 40 ml de ácido clorhídrico 5 N, se extrae con
dos porciones de 100 ml de éter y la capa etérea se lava
con dos porciones de 30 ml de agua. El éter se separa por
destilación dejando un residuo cristalino (3,42 g) que se
recristaliza en 100 ml de benceno para dar ácido 3-(6'-me-
25 toxi-2'-naftil)-2-metilciclopentanon-2-acético (2,74 g,
81 %), p.f. 151-153°C. (Encontrado: C, 73,2; H, 6,76.
 $C_{19}H_{20}O_4$ requiere: C, 73,06; H, 6,45 %).

EJEMPLO 5

30 Una solución de 2 g de ácido 3-(6'-metoxi-2'-naftil)-
2-metilciclopentanon-2-acético en 50 ml de tetrahidrofurano



340978

1 se trata con diazometano (procedente de 2 g de nitrosometil-
 urea) en 200 ml de éter durante 2 horas. Después de separar
 el disolvente, el residuo se destila a vacío (p.e. ~ 130°/
 10⁻⁶ mm) dando 3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-metilciclopentanon-
 5 2-acetato de metilo (1,83 g, 90 %), en forma de aceite vis-
 coso incoloro. (Encontrado: C, 73,56; H, 6,91. C₂₀H₂₂O₄ re-
 quiere: C, 73,60; H, 6,79 %).

EJEMPLO. 6

10 Se disuelven 6 g de ácido 3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-
 metilciclopentanon-2-acético en 250 ml de solución de hidró-
 xido sódico al 5 %, se añaden 3 g de borohidruro sódico y
 la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 18 ho-
 ras. Se añaden gota a gota 30 ml de ácido acético para des-
 componer el complejo y el borohidruro en exceso y después la
 15 solución se acidula fuertemente con ácido clorhídrico con-
 centrado. Se extrae con tres porciones de 75 ml de acetato
 de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavan con
 tres porciones de 75 ml de solución saturada de bicarbonato
 sódico, después con 50 ml de salmuera, se secan (sobre sul-
 20 fato sódico) y se evaporan. El residuo se cristaliza en ace-
 tato de etilo para dar cis-lactona del ácido 3-(6'-metoxi-
2'-naftil)-2-metilciclopentanon-2-acético (3,3 g, 58 %), p.
 f. 159-160°C. (Encontrado: C, 77,19; H, 6,91. C₁₉H₂₀O₃ re-
 quiere: C, 77,00; H, 6,80 %); infrarrojo (solución al 5 % en
 25 CHCl₃) banda a 1760 cm⁻¹ (carbonilo de lactona). El espectro
 RMN presenta un simplete a 8,55τ (grupo metilo angular) y un
 multiplete a 5,2-5,4τ (protón adyacente al anillo de lacto-
 na).

30 Los extractos en bicarbonato sódico antes mencionados
 se acidulan con ácido clorhídrico diluido y se extraen con



340978

1 tres porciones de 30 ml de acetato de etilo. Los extractos
orgánicos combinados se lavan con 20 ml de salmuera, se se-
can sobre sulfato sódico y se evaporan. El residuo se cris-
taliza en benceno dando ácido 3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-me-
5 tilciclopentanol-2-trans-acético (1 g, 17 %), p.f. 156-158°C;
infrarrojo (solución al 2 % en CHCl₃) bandas a 1720 cm⁻¹
(carbonilo ácido), 3660 cm⁻¹ y 3570 cm⁻¹ (OH del carbonilo).
El espectro RMN muestra un simplete a 8,81 τ (grupo metilo
angular) y un multiplete a 5,5-5,7 τ (protón adyacente al gru-
10 po OH).

EJEMPLO 7

Se agitan 0,45 g (2 equivalentes) de hidruro de litio
y aluminio con 150 ml de éter seco durante 0,5 horas y des-
pués se añade gota a gota sobre la suspensión una solución
15 de 3,5 g de cis-lactona de ácido 3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-
metilciclopentanol-2-acético en 150 ml de tetrahidrofurano.
La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 2 horas
y se enfría con hielo. El complejo se descompone añadiendo
alternadamente agua y solución de hidróxido sódico al 20 %
20 hasta que se produce un sólido granular. La solución se de-
canta, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad.
El residuo se cristaliza en acetato de etilo dando cis-2-
(2'-hidroxietil)-3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-metilciclopenta-
no1 (2,8 g, 79 %), p.f. 158-160°C. (Encontrado: C, 76,12;
25 H, 8,31. C₁₉H₂₄O₃ requiere: C, 75,98; H, 8,00 %); infrarro-
jo (solución al 5 % en CHCl₃) bandas a 3600 cm⁻¹ y 3300 cm⁻¹
(grupos OH). El espectro RMN presenta un simplete a 8,90 τ
(grupo metilo angular) y un multiplete a 6,08-6,22 τ (protón
unido al OH del ciclopentanol cubierto con una señal meto-
30 xilo).



340978

EJEMPLO 8

1

5

10

Se reduce 1 g de ácido 3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-metilciclopentanol-2-trans-acético con 0,18 g de hidruro de litio y aluminio por el método del Ejemplo 7. El producto se reocrystaliza en acetato de etilo para dar cristales de trans-2-(2'-hidroxietil)-3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-metilciclopentanol (0,6 g, 63 %), p.f. 138-140°C; infrarrojo (solución al 5 % en CHCl₃) bandas a 3600 cm⁻¹ y 3480 cm⁻¹ (grupos hidroxilo). El espectro RMN presenta un simplete a 8,90 τ (grupo metilo angular) y un multiplete a 5,7-5,95 τ (adyacente al OH del ciclopentanol).

EJEMPLO 9

15

20

Sobre 0,3 g de 2-(2'-hidroxietil)-3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-metilciclopentanol en 20 ml de diclorometano seco, se añaden 0,5 g aproximadamente de cloruro de aluminio anhidro y la mezola enfriada con hielo se trata gota a gota con solución seca de diazometano en éter, con agitación, hasta persistencia de una coloración amarilla y después la mezcla se agita durante 0,5 horas más. Se lava con 20 ml de ácido clorhídrico diluido, 20 ml de solución al 10 % de carbonato sódico, 20 ml de agua y 20 ml de salmuera, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora.

25

30

El producto se cromatografía sobre dos placas de 40 x 20 cm de gel de sílice GF₂₅₄ (1 mm de espesor) utilizando para desarrollar el cromatograma acetato de etilo al 40 % en petróleo (p.e. 60-80°C). La zona principal se eluye con éter que se evapora para dar 1-metoxi-2-(2'-metoxietil)-3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-metilciclopentano (0,256 g, 29 %). Por cristalización en petróleo a baja temperatura el punto de fusión es de 72-74°C. (Encontrado: C, 76,70; H, 8,65.

-11 340978 24



1 $C_{21}H_{28}O_3$ requiere: C, 76,78; H, 8,59 %). El espectro MNR presenta simpletes a 8,94 τ (grupo metilo angular), 6,98 τ , 6,64 τ (grupos metoxialifáticos) y 6,13 τ (grupo metoxi aromá-
tico).

5 EJEMPLO 10

Sobre una solución enfriada con hielo de 0,5 g de 2-(2'-hidroxietil)-3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-metilciclopentanol en 2,5 ml de piridina, se añaden 0,7 g de anhídrido acético y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 7 horas. Se vierte sobre 25 ml de ácido clorhídrico diluído enfriado con hielo y se extrae con 3 porciones de 25 ml de éter. Los extractos orgánicos se lavan con 25 ml de solución de bicarbonato sódico, 25 ml de agua y 25 ml de salmuera, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan dando 1-acetoxi-2-(2'-acetoxietil)-3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-metilciclopentanona en forma de aceite (0,63 g, 99 %). (Encontrado: C, 71,91; H, 7,50. $C_{23}H_{28}O_5$ requiere: C, 71,86; H, 7,34 %); infrarrojo (solución al 5% en CCl_4) banda a 1740 cm^{-1} (carbonilo del acetato) e intensa banda a 1380 cm^{-1} (metilo del acetato). El espectro RMN presenta simpletes a 8,86 τ (metilo angular), 8,12 τ y 7,91 τ (metilos del acetato) y un multiplete a 4,9-5,15 τ (protón adyacente al grupo acetato del ciclopentilo).

20 EJEMPLO 11

25 Se calientan durante 2 horas a 180-200°C, 10,4 g de ácido 3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-metilciclopentanon-2-acético con 24 g de hidrocloreuro de piridina seco recién destilado, se enfría y se disuelve sacudiéndolo con 250 ml de ácido clorhídrico 1 N y 200 ml de éter. La capa etérea se extrae con dos porciones de 50 ml de solución acuosa 1 N de
30



340978

1 bicarbonato sódico y dos porciones de 50 ml de agua.

El extracto en bicarbonato sódico se acidula y se extrae con éter y por evaporación y cristalización en acetato de etilo se obtiene ácido 3-(6'-hidroxi-2'-naftil)-2-metil-
5 ciclopentanon-2-acético (7,1 g, 71 %), p.f. 224-225°C. (Encontrado: C, 72,62; H, 6,07. $C_{19}H_{18}O_4$ requiere: C, 72,47; H, 6,08 %).

EJEMPLO 12

El ácido del Ejemplo 11 (6,2 g) se trata con 2,4 g
10 de borohidruro sódico en la forma descrita en el Ejemplo 6. Los productos se disuelven en acetato de etilo y se extraen con: (1) solución acuosa de bicarbonato sódico para dar ácido 3-(6'-hidroxi-2'-naftil)-2-metilciclopentanol-2-trans-acético (7 %) al acidular, p.f. 169-170°C; (2) solución acuosa de hidróxido sódico para dar cis-lactona de ácido 3-(6'-
15 hidroxi-2'-naftil)-2-metilciclopentanol-2-acético (70 %), cristalizada en etanol-tetrahidrofurano, p.f. 224°C. La lactona se reduce después con hidruro de litio y aluminio en la forma descrita en el Ejemplo 7. El producto se cristaliza en cloroformo y después en acetato de etilo para dar
20 cis-2-(2'-hidroxietil)-3-(6'-hidroxi-2'-naftil)-2-metil-
ciclopentanol (50 %), p.f. 182-185°C.

EJEMPLO 13

Se mezclan íntimamente 7,02 g de 3-(6'-metoxi-2'-
25 naftil)-2-metilciclopentanon-2-acetato de metilo, 7 ml de etano-ditiol, 35 ml de éter seco y 7 ml de eterato de trifluoruro de boro y se deja en reposo durante 24 horas a 20°C. Se añade cuidadosamente, con enfriamiento, hidróxido sódico al 5 % y la solución etérea se lava a fondo con tres
30 porciones de 50 ml de hidróxido sódico al 5 % y tres porcio-



340978

1 nes de 50 ml de agua. El éter disolvente se evapora y el re-
siduo se cristaliza en 150 ml de etanol para dar etanodi-
tiolacetal de 3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-metil-ciclopentanon-
2-acetato de metilo (5,23 g, 60 %), p.f. 92,5°. (Encontrado:
5 C, 65,31; H, 6,47; S, 16,3. $C_{22}H_{23}O_3S_2$ requiere: C, 65,62;
H, 6,51; S, 15,9 %).

Se añaden 2,01 g de éster de tioacetato en 20 ml de
tetrahidrofurano seco sobre una suspensión de 0,5 g de hi-
druro de litio y aluminio en 20 ml de éter seco y 20 ml de
10 tetrahidrofurano seco y después se calienta a reflujo duran-
te 2 horas. Se separa el disolvente a vacío, se añaden 50
ml de éter seguidos de 30 ml de agua (con precauciones) y
20 ml de ácido clorhídrico 5 N. La capa etérea se lava con
dos porciones de 20 ml de agua y se separa el disolvente pa-
15 ra dar acetal crudo de 2-(2'-hidroxietil)-3-(6'-metoxi-2'-
naftil)-2-metilciclopentanona y etano-ditiol (1,80 g, 95 %).
El espectro infrarrojo indica la ausencia de la frecuencia
propia del grupo carbonilo y la presencia de bandas hidroxilo
a 3600 cm^{-1} .

20 Este ditiolacetal (1,8 g) se calienta a reflujo durante
20 horas en 50 ml de acetona y 5 ml de agua con 2,0 g de
cloruro mercurico y 2,0 g de carbonato de cadmio. El disol-
vente acetona se separa por destilación y el residuo se sus-
pende en 50 ml de agua y se extrae con seis porciones de 50
25 ml de éter. El éter se destila para dejar un residuo que se
cristaliza en 30 ml de benceno dando 2-(2'-hidroxietil)-3-
(6'-metoxi-2'-naftil)-2-metilciclopentanona (0,89 g, 62 %)
p.f. 129-130°. (Encontrado: C, 76,79; H, 7,48. $C_{19}H_{22}O_3$
requiere: C, 76,5; H, 7,42 %).

30



340978

EJEMPLO 14

1

Se saturan 75 ml de tetrahidrofurano con acetileno a la temperatura ambiente durante 0,5 horas y después, con agitación y burbujeando acetileno a través de la solución, se

5 añade a lo largo de 0,5 horas una solución molar de bromuro de etilmagnesio en tetrahidrofurano (75 ml). Se enfría con hielo y se añade a lo largo de 0,5 horas una solución de 2 g de ácido 3-(6'-metoxi-2-naftil)-2-metilciclopentanon-2-acético en 25 ml de tetrahidrofurano. Se prosigue el paso de

10 acetileno a 0°C durante 2 horas más y después se deja calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente. La mayor parte del disolvente se separa por destilación a vacío y el residuo se trata con precaución con 75 ml de ácido sulfúrico 5 N. La mezcla se extrae con tres porciones de 25 ml de éter

15 y los extractos etéreos se evaporan a sequedad. El residuo se agita con 50 ml de solución acuosa al 1,5 % de carbonato sódico durante 3 horas, se separa por filtración la sal sódica resultante y se lava con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. A continuación se disuelve en agua, se acidula con ácido clorhídrico diluido y el precipitado que se forma se separa por filtración y se recristaliza en acetato de

20 etilo. Se obtiene ácido 1-etinil-3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-metilciclopentanol-2-trans-acético (1,5 g, 70 %) en forma de cristales incoloros, p.f. 154-156°C. (Encontrado: C, 74,11; H, 6,66; $C_{21}H_{22}O_4$ requiere: C, 74,15; H, 6,49 %; infrarrojo (solución al 3 % en $CHCl_3$) bandas a 3470 cm^{-1} (OH); 3280 cm^{-1} (C = CH); 1690 cm^{-1} (carbonilo C=O) con una amplia absorban-

25 cia a $3200\sim 2400\text{ cm}^{-1}$ (OH del carboxilo). Bandas de RMN (en $(CD_3)_2CO$) a 8,66 τ (metilo angular) y 6,92 τ (C \equiv CH).

5

10

15

20

25

30

El acetato de etilo utilizado para lavar la sal só-



340978

1 dica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora. El resi-
duo se cristaliza en acetato de etilo dando cis-lactona de
ácido 1-etinil-3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-metil-ciclopenta-
nol-2-acético (0,3 g, 15 %), p.f. 173-175°C; infrarrojo (so-
6 lución al 5 % en CHCl₃) bandas a 3300 cm⁻¹ (C=CH), 1770 cm⁻¹
(carbonilo de la lactona).

EJEMPLO 15

Se disuelven 1,25 g de 3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-
metilciclopentanon-2-acetato de metilo en 25 ml de terc-bu-
10 tanol seco y se añaden sobre una solución obtenida disolvien-
do 1,0 g de potasio en 50 ml de terc-butanol seco. Se aña-
den 6 ml de nitrito de amilo y la mezcla se agita durante
2 horas, separando después el disolvente a vacío a 20°C. Se
añaden 50 ml de éter y 50 ml de ácido clorhídrico 1 N, se
15 extrae la capa etérea con solución 1 N de bicarbonato sódico
y la sal sódica escasamente soluble se separa de la so-
lución acuosa con cloruro sódico. A continuación se filtra
y se disuelve sacudiendo con éter y ácido clorhídrico diluí-
do, se separa el disolvente éter y el residuo se cristaliza
20 en solución acuosa de metanol al 25 % para dar ácido 3-(6'-
metoxi-2'-naftil)-5-oximino-2-metilciclopentanon-2-acético
(0,65 g, 54 %), p.f. 131-133°C.

EJEMPLO 16

Se calienta a reflujo durante 2 horas 0,15 g del áci-
25 do del Ejemplo 15, 0,3 g de hidrocloreuro de hidroxilamina y
0,4 g de acetato sódico en 10 ml de metanol y 5 ml de agua.
El metanol se separa por destilación y el residuo se acidu-
la y se extrae con éter. La solución etérea se extrae con
solución de bicarbonato sódico, que se vuelve a acidular y
30 de nuevo se extrae con éter. Se separa el éter y el residuo

24 MAY 1967



340978

1 se cristaliza en metanol acuoso dando ácido 1,5-bis-oximino-3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-metilciclopentano-2-acético (0,12 g, 71 %), p.f. 210°C (desc.).

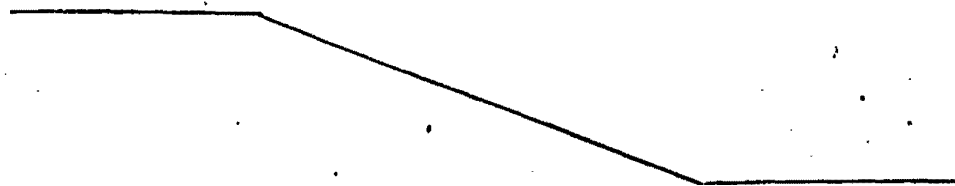
EJEMPLO 17

5 Se disuelven 0,44 g de 5-N-metilanilinoformil-3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-metilciclopentanon-2-acetato de metilo en 15 ml de tetrahidrofurano y 2,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y se deja en reposo durante 1 hora a 20°C. El tetrahidrofurano se separa a vacío a 20°C. El aceite se disuelve en éter, se lava con agua y se seca con sulfato magnésico. El disolvente éter se separa dando 5-formil-3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-metilciclopentanon-2-acetato de metilo (0,28 g, 80 %) en forma de una goma que no cristaliza en ningún disolvente. Ultravioleta (EtOH) λ_{max} 270 μ (ϵ 10.000) y
10 (NaOH/EtOH) λ_{max} 312 μ (ϵ 11.100).
15

Se disuelven 10,3 g de este éster en 70 ml de hidróxido sódico 1 N, se mantiene durante 3 horas a 20°C, se acidula para dar un aceite y el aceite se disuelve en éter, se lava, se seca y se separa el disolvente para dar ácido 5-formil-3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-metilciclopentanon-2-acético
20 co en forma de sólido amorfo de color pardo (8,63 g, 87 %). Ultravioleta (EtOH) λ_{max} 270 μ (ϵ 13,600) y (NaOH/EtOH) λ_{max} 312 μ (ϵ 15.800).

25 Por tratamiento con hidrato de hidracina da el derivado de pirazol, p.f. 292°C. (Encontrado: C, 71,3; H, 6,4; N, 7,94. $C_{20}H_{20}N_2O_3$ requiere: C, 71,4; H, 6,0; N, 8,33 %).

30



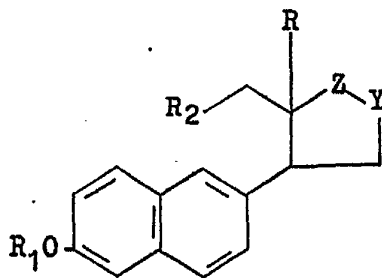


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de naftilciclopentanona de fórmula general

5



(I)

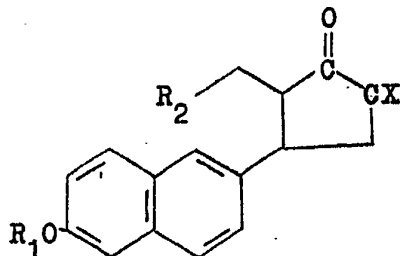
10

donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o dialquilaminoalquilo; R₂ es un grupo carboxilo, carboxialquilo, carboxidialquilaminoalquilo, hidroximetilo, metoximetilo o aciloximetilo; Z es CO que puede estar tioacetalizado, CHOH, CHOAc, CHOCH₃, C(OH)C≡CH o C=NOH, siendo Ac un grupo acilo; Y es CH₂, CO, C=NOH, C=CHOH, C=CHSR₃ o C=CHNR₄R₅, donde R₃ es un grupo alquilo y R₄ y R₅ son grupos arilo o alquilo iguales o diferentes; y sales de adición con ácidos de aquellos compuestos que poseen grupos básicos; cuyo procedimiento consiste en alquilar un compuesto de fórmula

15

20

25



(II)

30

para introducir el grupo alquilo R angular, donde X es un grupo protector y después, antes o después de separar el grupo X, si se desea, reemplazar los sustituyentes R₁ y/o R₂ en la forma conocida y, si se desea, tioacetalizar el gru-

340978

24



1 po 1-oeto a otros grupos Z por métodos conocidos y después
de separar el grupo X introducir, si se desea, los otros gru-
pos Y y, si se desea, formar sales de adición con ácidos de
aquellos compuestos que posean grupos básicos.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que la alquilación se efectúa utilizando un haluro de
alquilo en presencia de un alcóxido de metal alcalino.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó
2, en el que el grupo protector X es $\text{CHN}(\text{CH}_3)(\text{C}_6\text{H}_5)$.

10 4. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita : "UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE NAFTILCI
CLOPENTANONA".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la -
presente Memoria descriptiva que consta de dieciocho pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 24 de Mayo 1.967

BERNARDO UNGRIA
P.P.

20

25

30