



PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: ICI CASE PH 23761/24574 - SPAIN.

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de un biciclohepteno-
7-sin-carbaldehido.

401729

=====

Solicitante IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa,
residente en Imperial Chemical House, Millbank, Lon-
dres, S.W.1., Inglaterra.

=====

Int. Cl. ² : C07D

Esta invención se refiere a un procedimiento
para preparar derivados de biciclohepteno, particular-
mente derivados de biciclo(2,2,1)hepteno que son in-
termedios valiosos para la fabricación de prostaglan-
dinas y compuestos similares a las prostaglandinas.

5.



En una síntesis conocida de prostaglandinas y compuestos similares a las prostaglandinas, las etapas iniciales de la secuencia sintética comprenden:

5. (a) la adición de ciclopentadienil-sodio a éter clorometilmetílico para obtener 5-metoximetil-1,3-ciclopentadieno I, que es
- (b) sometido a la reacción de Diels-Alder con 2-cloroacrilonitrilo.
10. (c) El cloronitrilo bicíclico II así producido es hidrolizado a la correspondiente cetona bicíclica III, la que es
- (d) sometida a oxidación de Baeyer-Villiger a una lactona bicíclica IV.
15. (e) La lactona es saponificada y yodada para dar una yodolactona V, transpuesta, que es
- (f) acetilada, y la acetoxi-lactona VI producida es
- (g) desyodada para dar la metoximetil-lactona VII.
- (h) La metoximetil-lactona VII es desmetilada a la hidroximetil-lactona VIII, que es
20. (i) oxidada a la aldehído-lactona IX.

Esta secuencia reactiva conocida es inadecuada





para la fabricación en gran escala de prostaglandinas o de compuestos similares a las prostaglandinas por diversas razones, de las cuales tres de las más importantes son:

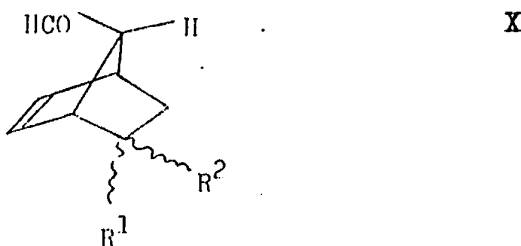
5. (1) Se somete 5-metoximetil-1,3-ciclopentadieno I a isomerización conocida a 1-2 -ciclo pent est er minimi zada trabajando la ienil-so-
10. dio con éter clorometilmetílico a temperaturas bajas de alrededor de -55°C , pero una temperatura así es inconveniente y antieconómica para una fabricación en gran escala;
15. (2) la reacción de Diels-Alder produce una mezcla de los isómeros cloro-nitrilo bicyclicos II, junto con una cantidad igual de otros isómeros, principalmente 5-cloro-5-ciano-1-metoximetilbicyclo(2,2,1)hept-2-eno. Los isómeros II requeridos deben ser separados de los otros isómeros presentes, por cro-
20. matografía en columna, por cromatografía preparativa de gas-líquido o por destilación, y la presencia en el producto de reacción de isómeros que son inú-
25. tiles para los propósitos de esta síntesis reduce el rendimiento global de isómeros II a partir de ciclopentadienuro sódico a alrededor de 25 %, después de la purificación por cromatografía;
30. (3) la desmetilación de la metoximetil-lactona VII requiere el uso de tribromuro de boro, un reactivo que es particularmente inadecuado para utilizar en gran escala por virtud de su naturaleza generalmen



te peligrosa.

Hemos descubierto ahora que el empleo de un novedoso intermedio clave evita las tres desventajas recién mencionadas del procedimiento precedente por cuanto:

5. (1) no hay posibilidad de isomerización del material de partida;
- (2) no se produce derivado alguno del biciclo(2,2,1)hepteno sustituido en la posición 1 en la reacción de Diels-Alder, y
10. (3) en la etapa final, el grupo protector que es necesario remover para producir un aldehído tal como el IX es removido fácilmente a temperatura y presión normales de interior sin el uso de reactivos peligrosos.
15. De esta manera, de acuerdo con la invención se provee un biciclohepteno-7-sin-carbaldehído (sin significa un sustituyente del mismo lado del puente C-7 que el doble enlace) de la fórmula



20. en la que R^1 es un átomo de halógeno y R^2 es un radical ciano o carbamoilo, un radical alcóxicarbonilo de hasta 6 átomos de carbono o un radical N-alcuilarbamoilo donde el radical alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Debe tenerse por entendido que las líneas onduladas en la fórmula precedente indican que uno u otro de



los grupos R^1 y R^2 está en la configuración exo y que el otro grupo está en la configuración endo, esto es, la fórmula representa una mezcla de compuestos isoméricos en el átomo 5 de carbono. También debe entenderse que

5. la fórmula recién dada y las subsiguientes que se hallarán aquí representan racematos, que pueden, con todo ser resueltos para llevar a una prostaglandina de la serie natural.

10. Un valor adecuado para R^1 cuando es un átomo de ha lógeno, es por ejemplo, el átomo de cloro o de bromo. Un valor adecuado para R^2 cuando es un radical alcóxicarbonilo es, por ejemplo, el radical metóxicarbonilo, y un valor adecuado cuando es un radical N-alquilcarbamoilo es, por ejemplo, el radical N-metilcarbamoilo.

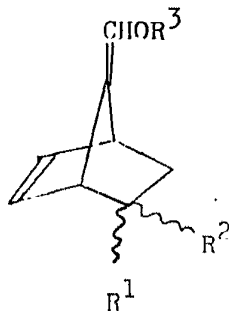
15. Son biciclohepteno-7-sin-carbaldehidos de la invención aquellos en los que R^1 es un átomo de cloro o de bromo y R^2 es el radical ciano, carbamoilo o metóxicarbonilo, particularmente el 5-cloro-7-formilbiciclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carbonitrilo, la 5-cloro-7-sin-formilbiciclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carboxamida y el 5-cloro-7-sin-formilbiciclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carboxilato de metilo.

20.

De acuerdo con otra característica más de la invención se prevee un procedimiento para la fabricación de un biciclohepteno-7-sin-carbaldehido de la invención, de la fórmula X que comprende:

25.

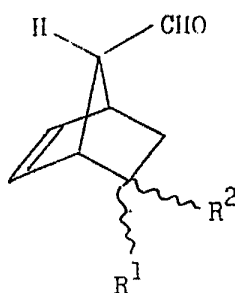
a) la hidrólisis ácido de un compuesto de la fórmula:



XI



5. en la que R^1 y R^2 tienen los significados declarados precedentemente y R^3 es un radical alquilo, alcanilo, alcanosulfonilo o arenosulfonilo de hasta 7 átomos de carbono, bajo condiciones tales y utilizando un ácido tal que un biciclohepteno-7-anti-carbaldehído inicialmente formado de la fórmula

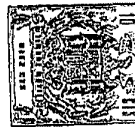


XII

10. en la que R^1 y R^2 tienen los significados declarados precedentemente, es isomerizado al correspondiente biciclohepteno-7-sin-carbaldehído de la fórmula X sin descomposición sustancial; ó
- b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XII, en la que R^1 y R^2 tienen los significados declarados precedentemente, en un disolvente con una amina de la fórmula R^4R^5NH , donde R^4 y R^5 son cada uno un radical alquilo, aralquilo o arilo de hasta 15 átomos de carbono.

15. Un valor adecuado para R^3 , por ejemplo, es el radical ter-butilo, acetilo, metanosulfonilo o tolueno-para-sulfonilo.

20. A modo de ejemplo, las condiciones particulares y un ácido particular que son adecuados para utilizar en el susodicho procedimiento (a) involucra hidrolizar un compuesto de la fórmula XI en la que R^1 es el átomo de cloro y R^2 es el radical ciano, y R^3 es el radical acetilo, con ácido clorhídrico 2N (1 parte) en dioxano



(4 partes) a una temperatura de aproximadamente 85°C por un periodo de alrededor de 4 días.

5. La medida de la isomerización del compuesto XII al biciclohepteno X puede ser convenientemente verificada por espectroscopía de resonancia magnética nuclear, observando la aparición de señales a 69,50 y 9,57 debido al protón de aldehído del aldehído X, que tiene la estereoquímica requerida en C-7.

10. Debe tenerse por entendido que la invención incluye el procedimiento (b) donde la reacción del aldehído con una amina depara un complejo de inclusión de aldehído-amina, por ejemplo una base de Schiff, que puede ser aislada y utilizada como tal en la reacción de isomerización, así como también el procedimiento en el cual se forma in situ y no es aislado un complejo de inclusión de aldehído-amina.

15. Aminas R^4R^5NH adecuadas son, por ejemplo, las aminas aromáticas primarias y secundarias, por ejemplo la anilina, la para-cloroanilina, la para-toluidina y la N-metilanilina.

20. Un disolvente adecuado es, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o terbutanol, o un hidrocarburo alifático clorado, por ejemplo dicloruro de metileno, y es ventajoso ajustar el pH de la mezcla de reacción a menos de 6, preferiblemente entre 4 y 5, mediante la adición de un ácido, por ejemplo de un ácido alcanoico, por ejemplo el ácido acético glacial.

25. La amina R^4R^5NH puede estar presente en la reacción en la medida de entre 0,1 y 5,0 equivalentes por un equivalente del aldehído de la fórmula X, pero preferible

30.

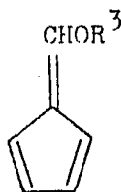


mente se hallará presente en la medida de 0,5 a 2,0 equivalentes por equivalente del aldehído.

5. La reacción deberá ser continuada hasta que la isomerización esté sustancialmente completa, como se evidencia por la aparición en el espectro de resonancia magnética nuclear del producto de reacción de una señal de doblete entre 69,50 y 9,60 debido a que el protón de aldehído del aldehído X tiene la sin-estereoquímica requerida en C-7. Un tiempo típico de reacción es de 16 a 21 horas.

10. Los compuestos de la fórmula XI, que pueden utilizarse como material de partida en el susodicho procedimiento (a), son ellos mismos compuestos novedosos. De tal modo, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee un compuesto de la fórmula XI en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados manifestados precedentemente.

15. De acuerdo con otro aspecto de la invención se provee un procedimiento para la fabricación de los novedosos compuestos de la invención de la fórmula XI, el que comprende hacer reaccionar un derivado fulveno de la fórmula:



XIII

con una olefina de la fórmula $CH_2:CR^1R^2$, donde R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados manifestados anteriormente.



- Debe comprenderse, desde luego, que los diferentes derivados fulveno de la fórmula XIII son de diferentes reactividades, dependiendo de la naturaleza del radical R^3 , y de manera similar las olefinas de la fórmula $CH_2:CR^1R^2$ son de actividades diferentes, dependiendo de la naturaleza de los radicales R^1 y R^2 . Un químico experimentado sabe esto, y por consiguiente no intentaría hacer reaccionar un derivado fulveno no reactivo con una olefina no reactiva, sino que elegiría un derivado fulveno y una olefina que reaccionen juntos bajo condiciones moderadas dentro de un periodo conveniente de tiempo. De esta manera, el cloruro de 2-cloroacrililoilo, el cloruro de 2-nromoacrililoilo y el 2-cloroacrilonitrilo son las olefinas más reactivas, y son las preferidas. Los fulveno-6-sulfonatos y el 6-metoxifulveno no son muy estables, y por consiguiente debe hacérselos reaccionar solamente con las olefinas más reactivas.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los aldehidos de la fórmula XII, que pueden utilizarse como material de partida en el susodicho procedimiento (b), son ellos mismos compuestos novedosos. De tal manera, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un aldehido de la fórmula XII en la que R^1 y R^2 tienen los significados manifestados anteriormente.
- 20.

- De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un procedimiento para la fabricación del aldehido de la fórmula XII que comprende la hidrólisis de un compuesto de la fórmula XI en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados manifestados anteriormente, por ejemplo calentando con un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico, o por tratamiento con amoniaco alcohólico, por
- 25.
- 30.

401729

- 11 -



ejemplo amoniaco metanólico.

- Como se ha manifestado anteriormente, los compuestos de la fórmula X son intermedios valiosos para utilizar en la síntesis de prostaglandinas y compuestos similares a las prostaglandinas. De esta manera, de acuerdo con otro aspecto más de la invención, se provee un procedimiento para la fabricación de una prostaglandina o un compuesto similar a las prostaglandinas que incluye el paso de la hidrólisis ácida de un compuesto de la fórmula XI a un biciclohepteno-7-sin-carbaldehído de la fórmula X, en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados manifestados anteriormente, bajo condiciones tales y usando un ácido tal que un biciclohepteno-7-anti-carbaldehído de la fórmula XII formado inicialmente, en cuya fórmula R^1 y R^2 tienen los significados manifestados anteriormente, es isomerizado al correspondiente biciclohepteno-7-sin-carbaldehído sin descomposición sustancial, o el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XII en un disolvente con una amina de la fórmula R^4R^5NH , donde R^1 , R^2 , R^4 y R^5 tienen los significados manifestados anteriormente.

Las condiciones adecuadas y el ácido adecuado son los que se han descrito anteriormente. Las aminas R^4R^5NH adecuadas son las descritas arriba.

- Se comprenderá que, una vez que el concepto inventivo de usar un compuesto de la fórmula X en la síntesis de una prostaglandina o un compuesto similar a las prostaglandinas ha sido apreciado, un químico orgánico experimentado podría fácilmente convertir el compuesto de la fórmula X al producto requerido de varias maneras, uti



401729 12 -

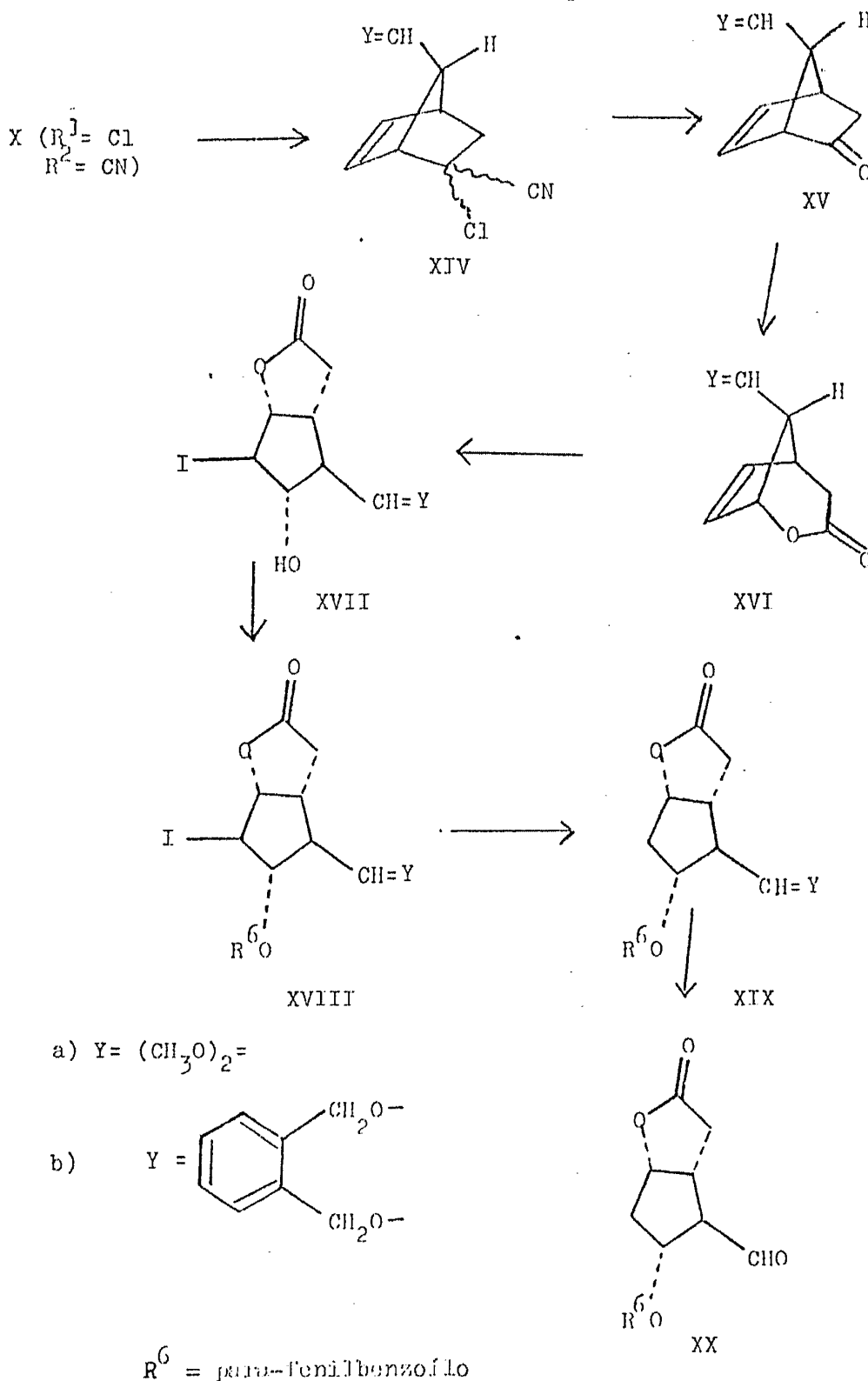
lizando reacciones normales conocidas, de la química orgánica. Se describirán ahora algunas secuencias alternativas de reacciones, solamente a modo de ejemplo, para alcanzar tal conversión.

5. Se hace reaccionar 5-cloro-5-cianobiciclo(2,2,1)-hept-2-eno-7-carbaldehído de la fórmula X (en la que R¹ es cloro) con ortoformiato de trimetilo o con metanol y ácido clorhídrico concentrado, para obtener el dimetil-acetal XIVA, que al reaccionar con 1,2-xilen-alfa,alfa'-diol, produce el acetal correspondiente, XIVb. Este acetal XIVb es hidrolizado con hidróxido potásico en sulfóxido de dimetilo a la cetona XVb, que es sometida a oxidación de Baeyer-Villiger con ácido meta-cloroperbenzoico a la lactona XVIb. La lactona XVIb es saponificada con hidróxido sódico, neutralizada con ácido acético y el producto es tratado con triyoduro de potasio para obtener una yodohidrina XVIIb, la que se hace reaccionar con cloruro de para-fenilbenzoilo para obtener el éster XVIIIb. Este éster XVIIIb es tratado con hidruro de tributil-estaño para dar la lactona desyodada XIXb, cuya hidrogenólisis elimina el agrupamiento de acetal para dar el aldehído XX (donde R⁶ es igual a para-fenilbenzoilo). El aldehído XX (donde R⁶= para-fenilbenzoilo) es convertido entonces a prostaglandina F₂alfa de la misma manera que se conoce ya convertir el aldehído XX conocido (donde R⁴= acetilo) a prostaglandina F₂alfa.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

30. En una modificación de esta secuencia de reacciones, el propio dimetilacetal XIVA es hidrolizado para obtener la cetona XVA, que es convertida por la secuencia de reacciones descrita precedentemente, por la vía



401729





- de la lactona XVIa, yodohidrina XVIIa y éster XVIIIa a la lactona desyodada XIXa. Esta lactona XIXa es hidrolizada entonces selectivamente en un sistema de dos fases de cloroformo y ácido clorhídrico concentrado, de manera de remover el agrupamiento de dimetilacetal, mientras se deja intacta la lactona, para dar el aldehído XX.
5. El triyoduro de potasio puede ser reemplazado, desde luego, por otros agentes de halogenación conocidos, por ejemplo cloro, bromo o la correspondiente N-halógeno-succinimida en un medio acuoso de reacción, o un derivado de ácido hipocloroso, por ejemplo hipoclorito de sodio, para dar de manera conocida una halohidrina, correspondiente a las yodohidrinas XVII, que pueden utilizarse de la misma manera que las yodohidrinas XVII. De manera similar, otros agentes reductores conocidos aparte del hidruro de tributil-estaño pueden usarse en la conversión de los ésteres XVIII a las lactonas desyodadas XIX, por ejemplo el borchidruro sódico o el cianoborchidruro sódico (Na. BH₃CN) en sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, sulfolano o hexametilfosforamida, o níquel Raneyl.
10. Una secuencia alternativa de reacciones comienza con el cloruro de 7-acetoximetileno-5-clorobiciclo(2,2,1)-hept-2-eno-5-carbonilo (XI, R¹ = cloro, R² = cloroformilo, R³ = acetoxi) que es tratado con una amina metanólica, por ejemplo amoniaco metanólico, seguido por un tratamiento ácido, para dar el anti-aldehído XII (R¹ = cloro, R² = carbamoilo) por la vía de la amida primaria XI (R¹ = cloro, R² = carbamoilo). Este anti-aldehído es convertido a la cetona XVa mediante el procedimiento descrito anteriormente para el correspondiente ciano-aldehído.
15. 20. 25. 30.



do, por la vía del sin-aldehído y su dimetilacetal.

- Otra secuencia alternativa de reacciones comienza con el 7-acetoximetileno-5-clorobiciclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carboxilato de metilo (XI, $R^1 = \text{cloro}$, $R^2 = \text{metoxicarbonilo}$, $R^3 = \text{acetoxi}$) que, por procedimientos similares a los descritos precedentemente, es hidrolizado al anti-aldehído XII ($R^1 = \text{cloro}$, $R^2 = \text{metoxicarbonilo}$), que es isomerizado al correspondiente sin-aldehído X ($R^1 = \text{cloro}$, $R^2 = \text{metoxi carbonilo}$). Este sin-aldehído es protegido como su dimetilacetal, y el grupo metoxicarbonilo es convertido, por tratamiento con amoníaco, a la amida, la que es hidrolizada a la cetona XVa de la manera descrita precedentemente.

- Esta invención es ilustrada, pero no limitada, por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

- Se disolvió 7-acetoximetileno-5-clorobiciclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carbonitrilo (XI, $R^1 = \text{cloro}$, $R^2 = \text{ciano}$, $R^3 = \text{acetilo}$), (35,8 gramos; 0,16 mol) en dioxano (360 mililitros, purificado por pasaje a través de óxido aluminico básico de calidad "0", seguido por purga con argón) y se agregó ácido clorhídrico 2N (80 mililitros; 0,16 mol, purgado con argón previamente a su uso), obteniéndose una solución color amarillo pálido. La solución fué purgada nuevamente con argón durante 30 minutos y se calentó entonces en baño de aceite, para mantener una temperatura interna de $85^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante 4 días y bajo una atmósfera de argón. El dioxano fué evaporado bajo presión reducida y el líquido residual fué basificado con bicarbonato sódico acuoso saturado. Se agregaron agua (200 mililitros) y clo



- ruro de metileno (120 mililitros), y la suspensión resultante fué filtrada a través de "Celite". La capa orgánica fué separada, y la solución acuosa restante fué extraída con cloruro de metileno (4 x 50 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas y secadas, y el disolvente fué evaporado bajo presión reducida. El residuo fué secado bajo alto vacío para dar 5-cloro-7-sin-formilbicyclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carbonitrilo (X, donde $R^1 = \text{cloro}$, $R^2 = \text{ciano}$) en la forma de un aceite de color castaño. La mezcla de aldehídos mostró dos puntos que tenían $R_F = 0,2$ y $C, 3$ respectivamente en una cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice "Merck" de 0,25 mililitros, utilizando cloruro de metileno como eluyente. Los puntos fueron detectados rociando las placas con sulfato cérico, y luego calentando las placas. El espectro de resonancia magnética nuclear en deuteriocloroformo de los aldehídos mezclados mostró las siguientes características (valores δ): 1,79 y 2,26, 1H, dobletes, $J = 14$ Hz, hidrógeno endo en C-6, 2,48 y 2,84, 1H, dobletes dobles, $J = 14$ y 6 Hz, hidrógeno exo en C-6. 2,85 y 3,07, 1H, singulete, hidrógeno en C-7. 3,42, 1H, singulete ancho, hidrógeno cabeza de puente. 3,66 y 3,80, 1H, singulete ancho, hidrógeno cabeza de puente. 6,0-6,6, 2H, multipletes complejos, hidrógenos olefínicos. 9,50 y 9,57, 1H, dobletes, $J = 1$ Hz, hidrógeno aldehídico.

Ejemplo 2

- Se disolvió alfa-acetoxifulveno (XIII, donde $R^3 = \text{acetilo}$) (61 gramos, 0,45 mol) en benceno (450 mililitros, secado sobre tamices moleculares 4A), y se agregaron 2-cloroacrilonitrilo recién destilado (235 gramos, 2,68 moles)

40 1729 -17 -



- e hidroquinona (250 mg). La solución resultante fué calentada bajo reflujo durante 21 horas en una atmósfera de argón. El disolvente fué evaporado bajo presión reducida para dar un aceite de color castaño oscuro, el que fué purificado por pasaje a través de una columna de "Florisil" (1 kilogramo) usando cloruro de metileno como eluyente, para obtener 7-acetoximetileno-5-clorobiciclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carbonitrilo en la forma de un aceite de color amarillo pálido de $R_F = 0,4$ en una cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice "Merck", usando cloruro de metileno como eluyente. El espectro de resonancia magnética del producto en deuteriocloroformo mostró las siguientes características (valores δ):
- 1,7-2,9, 2H, complejo, protones en C-6.
 - 2,08 y 2,09, 3H, complejo, protones metílicos.
 - 3,3-4,2, 2H, complejo, protones cabeza de puente.
 - 6,1-6,7, 2H, complejo, protones de anillo olefínico.
 - 6,81 y 6,82, 1H, complejo, protón olefínico de acetoximetileno.
20. Ejemplo 3
- Se disolvió en 500 ml de metanol 5-cloro-7-sin-formilbiciclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carbonitrilo (X, donde $R^1 =$ cloro y $R^2 =$ ciano) (15 gramos, 0,08 mol), ortoformiato de trimetilo (26 g, 0,25 mol) y ácido tolueno-para-sulfónico (710 miligramos, 4 milimoles), y la solución fué calentada bajo reflujo por un periodo de 20 horas. Los disolventes fueron evaporados bajo presión reducida y el aceite residual fué secado bajo alto vacío usando una bomba de aceite obteniéndose una mezcla de dimetilacetales epiméricos.
- 30.



- La mezcla de dimetilacetales crudos fué disuelta en benceno (550 ml, secado sobre tamices moleculares 4A), y se agregó 1,2-xilen-alfa,alfa'-diol (11 gramos, 0,08 mol) y ácido tolueno-para-sulfónico (560 mg). La solución fué calentada durante 13 horas, permitiendo que el benceno se destilara lentamente, manteniéndose el volumen mediante la adición de más benceno seco. La solución se enfrió, se la lavó con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (100 ml), se la secó y se removió el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en "Florisil" (420 gramos), usando cloruro de metileno como eluyente, obteniéndose el 1,2-xilen-alfa,alfa'-diol-acetal (XIVb) en la forma de un sólido de color amarillo pálido, de $R_F = 0,3$ en cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice "Merck", usando cloruro de metileno como el disolvente de elución. El espectro de resonancia magnética nuclear de los acetales mezclados (XIVb) en deuteriocloroformo tenía las siguientes características (valores δ):
5. 1,6-2,8, 3H, señales múltiples, hidrógenos en C-6 y C-7.
10. 3,10, 1H, singulete ancho, hidrógeno en C-1.
15. 3,36 y 3,50, 1H, singuletes anchos, hidrógeno en C-4.
20. 4,6-5,0, 5H, multiplete, $>CH-O-$.
25. 6,0-6,5, 2H, multiplete, olefínico.
- 7,14, 4H, singulete, aromático.
- Se disolvió el acetal (XIVb) (19,4 gramos, 0,06 mol) en sulfóxido de dimetilo (100 mililitros), purificado por destilación desde hidruro de calcio y almacenado sobre tamices moleculares) y la solución fué purgada con argón durante 4 horas. Al mismo tiempo se calentó a $50^{\circ}C$
- 30.



- y purgó con argón durante 4 horas una solución de hidróxido potásico (13 gramos) en agua (10 mililitros). La solución de hidróxido potásico fué agregada entonces a la solución agitada del acetal, y la mezcla fué agitada bajo argón a temperatura normal de interior por un periodo de 20 horas, durante el cual se separó un sólido blanco. La mezcla de reacción fué vertida en ácido clorhídrico 1N (500 mililitros), y la mezcla fué extraída con cloruro de metileno (4 x 200 mililitros). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas, y el disolvente fué evaporado bajo presión reducida, para dar la cetona (XVb) en la forma de un sólido blanco, de $R_F = 0,25$ en cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice "Merck", utilizando como eluyente acetato de etilo/cloruro de metileno (3:97). El espectro de resonancia magnética nuclear de la cetona (XVb) en deuteriocloroformo mostró las siguientes características (valores δ):
- 1,99, 2H, singulete + doblete, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CO-}$.
- 2,48, 1H, doblete, $J=8$ Hz, hidrógeno en C-7.
- 3,12 y 3,72, 2H, multipletes, hidrógenos cabeza de puente.
- 4,7-5,0, 5H, multiplete, $>\underline{\text{C}}\text{H-O-}$.
- 6,0 y 6,5, 2H, multipletes, olefínico.
- 7,14, 5H, singulete, aromático.
- La cetona (XVb) (14,6 gramos, 57 milimoles) fué disuelta en cloruro de metileno (250 mililitros, purificado mediante agitación sobre bicarbonato sódico anhidro. Se agregó bicarbonato sódico anhidro (9,35 gramos, 114 milimoles), seguido por ácido meta-cloroperbenzoico (12,5 gramos, 68 milimoles), y la mezcla fué agitada por un pe-



- riodo de 20 horas a temperatura normal de interior. La mezcla de reacción fué diluido con cloruro de metileno (750 mililitros) y lavada sucesivamente con solución saturada de sulfito sódico (50 mililitros) y solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 mililitros). La solución orgánica separada fué secada, y el disolvente se evaporó para dar la lactona (XVb) en la forma de un sólido blanco, de $R_F = 0,25$ en cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice de "Merck", utilizando éter/benceno (1:3) como eluyente.

- El espectro de resonancia magnética nuclear de la lactona (XVb) en deuterocloroformo mostró las siguientes características (valores δ):
- 2,48, 1H, doblete, $J=8$ Hz, hidrógeno en C-7.
 - 2,4-2,9, 2H, multiplete, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}-$.
 - 3,0, 1H, singulete ancho, hidrógeno cabeza de puente junto a CO.
 - 4,48, 1H, doblete, $J=8$ Hz, $-\overset{\text{O}}{\text{O}}-\underline{\text{CH}}-$.
 - 4,80, 4H, singulete, $-\underline{\text{CH}}_2\text{O}-$.
 - 5,07, 1H, singulete ancho, hidrógeno cabeza de puente junto a O.
 - 6,2-6,5, 2H, multiplete, olefínico.
 - 7,2, 4H, singulete, aromático.

- La lactona (XVIb) (14,6 gramos, 54 milimoles) fué disuelta en dioxano (153 mililitros) y se agregó una solución de hidróxido sódico (6,5 gramos, 162 milimoles) en agua (68 mililitros) a temperatura normal de interior, con agitación. La agitación se continuó durante 6 horas, tras cuyo periodo se agregó ácido acético para llevar la solución a un pH de aproximadamente 7,5. Se agregó enton

401729 21 -



- ces una solución de yodo (40,8 gramos, 161 milimoles) y yoduro potásico (82 gramos, 483 milimoles) en 181 mililitros de agua, y la mezcla fué agitada durante 21 horas a temperatura normal de interior. Se agregó entonces sulfito sódico sólido a la mezcla de reacción agitada para destruir el exceso de yodo. La suspensión así obtenida fué separada por filtración, y el sólido se lavó con agua (3 x 50 ml), seguida por acetona (3 x 25 ml). El sólido fué secado entonces en vacío para dar la yodohidrina (XVIIb)
5. en la forma de un sólido blanco, de $R_f = 0,4$ sobre cromatografía de capa delgada en placas de gel de sílice de "merck", usando metanol/benceno (5:95) como eluyente.
10. El espectro de resonancia magnética nuclear de la yodohidrina (XVIIb) en δ_5 -piridina mostró las siguientes características (valores δ):
15. 2,4, 1H, multiplete, hidrógeno en C-4.
2,73, 2H, doblete, $J=8$ Hz, hidrógeno en C-3.
3,03, 1H, multiplete, hidrógeno en C-3a.
3,53, 1H, singulete, hidroxil.
20. 4,42, 2H, multiplete, hidrógeno en C-5 y C-6.
4,82, 4H, multiplete, $-\underline{\text{CH}}_2\text{-O-}$.
5,08, 1H, multiplete, hidrógeno en C-6a.
5,30, 1H, doblete, $J=4$ Hz, $\begin{array}{c} \text{-O} \\ \diagdown \\ \text{CH-} \\ \diagup \\ \text{-O} \end{array}$.
7,13, 1H, singulete, aromático.
25. La yodohidrina (XVIIb) (16,3 gramos, 30 milimoles) fué disuelta en piridina (60 mililitros, secada sobre perdigones de hidróxido potásico), se agregó cloruro de para-fenilbenzoilo (9,7 gramos, 44 milimoles), y la solución fué calentada a 50°C bajo argón durante 27 horas. Se enfrió
30. la solución a temperatura normal de interior, se le agregó



- agua (0,2 mililitros), y la mezcla fué agitada durante 30 minutos a temperatura normal de interior. La piridina fué evaporada bajo presión reducida y el residuo fué disuelto en cloruro de metileno (500 mililitros). Esta
5. solución fué lavada sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (3 x 100 mililitros), solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 100 mililitros) y agua (100 mililitros). La capa orgánica fué secada y el disolvente fué evaporado para dar un sólido blanco, que fué cristalizado desde una
10. mezcla de cloruro de metileno y éter para obtener el éster para-fenilbenzoato (XVIIIb) en la forma de un sólido blanco de $R_f = 0,2$, en cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice de "Merck", utilizando cloruro de metileno como eluyente.
15. El espectro por resonancia magnética nuclear del éster para-fenilbenzoato (XVIIIb) en deuteriocloroformo mostró las siguientes características (valores δ):
- 2,42, 1H, multiplete, hidrógeno en C-3a.
- 2,72, 2H, singulete + doblete, hidrógenos en C-3.
20. 3,25, 1H, multiplete, hidrógeno en C-4.
- 4,41, 1H, doblete doble, $J=3$ y 5 Hz, hidrógeno en C-6.
- 4,7-4,9, 4H, multiplete, $-\text{CH}_2-\text{O}-$.
- 5,1, 2H, multiplete, hidrógeno en C-6a.
- 5,73, 1H, triplete, $J=5$ Hz, hidrógeno en C-5.
25. 7,0-8,1, 13H, multiplete, aromático.
- Una mezcla del éster para-fenilbenzoato (XVIIIb) (14,0 gramos, 24 milimoles) y benceno (500 mililitros), secado sobre tamices moleculares de tipo 4A) fué calentada bajo reflujo hasta que se completó la disolución. La
30. solución refluente fué purgada con argón durante 30 minu

401729₂₃ -



- tos, tras lo cual se agregó una solución de hidruro de tri-n-butil-estaño (8,6 gramos, 29 milimoles) en 10 mililitros de benceno. La mezcla de reacción fué calentada bajo reflujo durante un periodo de 20 horas, se la dejó enfriar a temperatura normal de interior y el benceno fué evaporado bajo presión reducida. El sólido resultante fué triturado con n-pentano (3 x 50 ml) y cristalizado desde una mezcla de cloruro de metileno y éter para obtener el éster desyodado (XIXb) en la forma de un sólido cristalino blanco, cuyo punto de fusión era 188-189°C, de $R_F = 0,3$ en cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice de "Merck", usando una mezcla de acetato de etilo y pentano (1:1) como eluyente.
5. 10.

15. El espectro por resonancia magnética nuclear del éster desyodado (XIXb) en deuteriocloroformo mostró las siguientes características (valores δ):

- 2,3-3,2, 6H, complejo, hidrógenos en C-3, 3a, 4 y 6.
4,86, 4H, multiplete, $-\underline{\text{CH}}_2\text{-O-}$.
5,05, 2H, multiplete, hidrógenos en C-6a y $-\overset{\text{O}}{\text{O}}-\underline{\text{CH}}-$.
20. 5,50, 1H, multiplete, hidrógeno en C-5.
7,1-8,1, 13H, multiplete, aromático.

- El éster desyodado (XIXb) (142 miligramos) fué suspendido en 30 mililitros de metanol que contenía una gota de ácido perclórico concentrado. Se agregó 67 miligramos de óxido de paladio, y la suspensión fué agitada en atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción fué diluida con cloruro de metileno, (100 mililitros) y filtrada a través de "Celite". El filtrado fué lavado con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 mililitros), se separó la capa orgánica y se la secó y el di-
25. 30.



- solvente fué evaporado. Se purificó el residuo mediante cromatografía para obtener el aldehido (XX) de $R_F = 0,5$ en cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice de "Merck", usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y cloruro de metileno, en relación de 1:1. El espectro de resonancia magnética nuclear del aldehido (XX) en deuteriocloroformo mostró las siguientes características (valores δ):
5. 1,9-3,5, 6H, complejo, hidrógenos en C-3, 3a, 4 y 6.
10. 5,15, 1H, triplete, $J=6$ Hz, hidrógeno en C-6a.
5,79, 1H, multiplete, hidrógeno en C-5.
7,3-8,2, 9H, multiplete, aromático.
9,84, 1H, singulete, aldehido.

- El aldehido (XX) era idéntico en todo sentido con una muestra preparada mediante un procedimiento ya conocido.
- 15.

Ejemplo 4

- Se disolvieron 5-cloro-5-cianobiciclo(2,2,1)hept-2-eno-7-anti-carboxaldehido (116,7 gramos) y para-cloroanilina (98,2 gramos) en 116 mililitros de ácido acético glacial y 950 mililitros de isopropanol, y la solución fué agitada bajo atmósfera de nitrógeno por un periodo de 20 horas y a temperatura normal de interior. Los disolventes fueron evaporados, se agregó ácido clorhídrico 2N (500 mililitros) al residuo, y la mezcla fué extraída dos veces (400 mililitros y 200 mililitros) con dicloruro de metileno. Los extractos combinados fueron lavados sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (250 mililitros), solución acuosa de bicarbonato sódico hasta que quedaron exentos de ácido, y con agua (2 x 300 mililitros), y se
- 20.
- 25.
- 30.

401729

- 25 -



5. los secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente fué evaporado para obtener un aceite viscoso que constaba de más de 90 % de 5-cloro-7-sin-formilbicyclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carbonitrilo, que puede utilizarse sin purificación ulterior.

Ejemplo 5

10. Empleando el procedimiento descrito en el ejemplo 4, pero reemplazando la para-cloroanilina con 0,5 equivalente de para-toluidina y manteniendo la reacción por 18 horas, se obtuvo de manera similar una isomerización del 90 % al sin-aldehído.

Ejemplo 6

15. Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 4, con la excepción de que se omitió el ácido acético glacial, y usando las aminas y disolventes enunciados, para obtener los resultados siguientes:
- 2,0 equivalentes de n-metilanilina en metanol por un periodo de 18 horas dió una isomerización del 40 por ciento;
20. 2,0 equivalentes de n-metilanilina en etanol por un plazo de 18 horas dió una isomerización del 75 por ciento;
- 1,2 equivalentes de anilina en isopropanol durante 16 horas dió una isomerización del 75 por ciento;
25. 2,0 equivalentes de anilina en metanol por un periodo de 16 horas dió una isomerización del 88 por ciento; y 2,0 equivalentes de anilina en ter-butanol durante un periodo de 20 horas rindió una isomerización superior a 90 por ciento.

30. Ejemplo 7 - Se disolvió 5-cloro-7-sin-dimetoximetilbicyclo



- (2,2,1)hept-2-eno-5-carbonitrilo (XIVa) (45,5 gramos) en 450 mililitros de etanol que contenían sulfóxido de dimetilo (50 mililitros, secado sobre tamices moleculares de tipo 4A), se agregó hidróxido sódico (16,8 gramos) y la
5. solución fué calentada bajo reflujo en una atmósfera inerte durante 20 horas. La solución fué enfriada a continuación, diluida con 500 mililitros de agua y extraída con dicloruro de metileno (4 x 250 ml). Los extractos combinados fueron lavados con agua (4 x 500 ml) y secados, y
10. el disolvente fué removido bajo presión reducida para obtener un aceite, el que al ser cristalizado desde pentano dió la cetona (XVa), de punto de fusión de 45°C, $R_F = 0,4$ (5 % de acetato de etilo en dicloruro de metileno. El espectro de resonancia magnética nuclear de la cetona (XVa)
15. en deuteriocloroformo mostró los siguientes aspectos característicos (valores δ):
- 1,96, 2H, multiplete, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}-$.
- 2,52, 1H, doblete, protón en C-7.
- 3,00, 1H, multiplete }
 3,10, 1H, multiplete } protones en C-1 y C-4.
20. 3,24, 3H, singulete }
 3,30, 3H, singulete } metoxi.
- 4,38, 1H, doblete, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}$.
- 5,98, 1H, multiplete }
 25. 6,44, 1H, multiplete } protones olefínicos.
30. La cetona (XVa) (111 gramos) fué disuelta en éter (550 mililitros), se agregó hidróxido sódico 39,7 mililitros de una solución acuosa al 10 %), y la mezcla fué agitada y enfriada a 0°C. Se agregó gota por gota peróxido de hidrógeno (186 mililitros de una solución al 27 por cien



- to p/v) a la mezcla agitada, cuya temperatura fué mantenida debajo de 10°C. Después de completada la adición, la mezcla fué agitada durante 3 horas, la capa de éter fué separada y la capa acuosa fué extraída con éter (2 x 100 mililitros). La capa acuosa fué ajustada a un pH de 7,4 con ácido acético glacial, enfriada a 0°C, y se le agregó una solución de yoduro de potasio (887 gramos) y yodo (451 gramos) en 1758 mililitros de agua. La mezcla fué agitada a 0°C durante un periodo de 20 horas, y entonces el yodo excedente fué descompuesto mediante la adición de sulfito sódico sólido. La suspensión acuosa fué extraída con dicloruro de metileno (4 x 500 mililitros), los extractos orgánicos combinados fueron secados y el disolvente se evaporó bajo presión reducida, para obtener la yodohidrina (XVIIa) en la forma de un aceite, de $R_F = 0,3$ (5 % de acetato de etilo en dicloruro de metileno). El espectro por resonancia magnética nuclear en deuterio-cloroformo mostró los siguientes aspectos característicos (valores δ):
20. 3,39, 6H, singulete, metoxi.
 4,0, 2H, multiplete, protones en C-5 y C-6.
 4,40, 1H, doblete, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}$.
 4,96, 1H, multiplete, protón en C-6a.
- Se repitió el procedimiento descrito en la última parte del ejemplo 3, usando la yodohidrina XVIIa en lugar de la yodohidrina XVIIb para obtener los siguientes intermedios:
25. éster (XVIIIa), punto de fusión 139°-141°C, de $R_F = 0,6$ (15 % de metanol en benceno), cuyo espectro de resonancia magnética nuclear en deuteriocloroformo mostró los
- 30.



401729 - 28 -

siguientes aspectos característicos (valores δ):

- 3,30 y 3,32, 6H, singulete, metoxi,
4,41, 1H, cuartete, protón en C-6,
4,61, 1H, doblete, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}-$,
5. 5,10, 1H, cuartete, protón en C-6a,
5,62, 1H, triplete, protón en C-5,
7,4-8,1, 9H, multiplete, protones aromáticos;
éster desyodado (XIX), de punto de fusión de $114^\circ-116^\circ\text{C}$,
de $R_F = 0,3$ (50 % de acetato de etilo en pentano), cuyo
10. espectro de resonancia magnética nuclear en deuterioclo
roformo mostró los siguientes aspectos característicos
(valores δ):
3,38 y 3,41, 6H, singulete, metoxi,
4,34, 1H, doblete, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}-$,
15. 5,04, 1H, multiplete, protón en C-6a,
5,42, 1H, multiplete, protón en C-5,
7,4-8,1, 9H, multiplete, protones aromáticos.
El éster desyodado (XIXa) (39,5 gramos) fué disuel
to en 1980 mililitros de cloroformo que contenía un 2 por
20. ciento volumétrico de isopropanol. Se agregó ácido clor
hídrico concentrado (495 mililitros) y el sistema resul
tante de dos fases fué agitado a temperatura normal de in
terior durante una hora y media. Se separó entonces la
capa de cloroformo y la capa acuosa fué extraída con clo
25. roformo (2 x 50 mililitros). Los extractos combinados
fueron lavados con solución saturada de bicarbonato sódico
(200 ml) y el disolvente orgánico fué evaporado bajo
presión reducida en presencia de solución de bicarbonato
sódico (50 ml). La suspensión resultante fué extraída en
30. tonces con acetato de etilo (3 x 50 mililitros), los ex



- tractos combinados fueron secados, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida hasta que comenzó la cristalización. Se dejó la solución para que la cristalización continuara hasta completarse, y el producto fué separado por filtración y secado, para obtener 2,3,3a β , 6a β -tetrahidro-5 α -(para-fenilbenzoiloxi)-2-oxociclopenteno-7furan-4 β -carbaldehído (XX), idéntico en todos los sentidos con una mezcla preparada por un procedimiento conocido anteriormente.
- 5.
10. Ejemplo 8
- Una solución al 5 por ciento de 5-cloro-7-anti-formilbicyclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carboxamida (XII, donde R¹ = cloro y R² = carbamilo) en dicloruro de metilento que contenía 1,5 equivalentes de para-cloroanilina fué agitada durante toda la noche, lavada dos veces con ácido clorhídrico 3N y filtrada, tras lo cual el disolvente fué evaporado. El residuo fué disuelto en acetato de etilo y la solución fué percolada a través de un taco de kieselgel para remover impurezas de bajo R_F. La evaporación del disolvente dió 5-cloro-7-sin-formilbicyclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carboxamida (X, donde R¹ = cloro, R² = carbamilo). El espectro de resonancia magnética nuclear en deutericloroformo mostró un doblete en $\delta = 9,6$ (J = 2 Hz), característica del grupo 7-sin-formilo.
- 15.
- 20.
25. La 5-cloro-7-anti-formilbicyclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carboxamida utilizada como material de partida en el procedimiento precedente puede obtenerse de la siguiente manera:
- Se agrega cloruro de 7-acetoximetileno-5-cloro-bicyclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carbonilo (XI, donde R¹ = cloro,
- 30.

401729₃₀ -



- R² = cloroformilo, y R³ = acetoxi) a un exceso de metanol saturado con amoniaco. Después de 1/2 hora la solución resultante fué hecha ácida con ácido clorhídrico 3N y extraída con dicloruro de metileno. El extracto fué evaporado hasta la sequedad, el residuo se disolvió en un pequeño volumen de dicloruro de metileno, y se agitó la solución vigorosamente con ácido clorhídrico 3N durante 2 horas. La fase orgánica fué separada, filtrada y evaporada hasta la sequedad, para dar 5-cloro-7-anti-formilbiciclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carboxamida cruda, R_F = 0,52 (acetato de etilo/gel de sílice). El espectro por resonancia magnética nuclear en deuteriocloroformo mostró un singulete en $\delta = 9,7$, característico del grupo 7-anti-formilo.

15. Ejemplo 9

- Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 8, usando 5-cloro-7-anti-formilbiciclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carboxilato de metilo (X, donde R¹ = cloro y R² = metoxicarbonilo) en lugar del 5-cloro-7-anti-formilbiciclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carbonitrilo, para obtener 5-cloro-7-sin-formilbiciclo(2,2,1)-hept-2-eno-5-carboxilato de metilo (X, donde R¹ = cloro y R² = metoxicarbonilo), $\nu_{\text{máx}} = 1745 \text{ cm}^{-1}$ (éster metílico pelicular). El espectro de resonancia magnética nuclear en deuteriocloroformo mostró bandas características similares a las del correspondiente nitrilo descrito en el ejemplo 1, junto con un singulete 3H adicional en $\delta = 3,73$ debido al grupo éster metílico.

- El 5-cloro-7-anti-formilbiciclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carboxilato de metilo utilizado como material de partida puede prepararse mediante el procedimiento descrito en



la parte final del ejemplo 8, usando 7-acetoximetileno-5-clorobiciclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carboxilato de metilo en lugar de cloruro de 7-acetoximetileno-5-clorobiciclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carbonilo.

5. Ejemplo 10

Se agregó 2,75 gramos de cloruro de 2-cloroacriloi-
lo a una solución de 2,72 gramos de alfa-acetoxifulveno en
10 mililitros de ciclohexano, y la mezcla fué agitada a
temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reac-
ción fué filtrada y el solvente se evaporó para obtener
cloruro de 7-acetoximetileno-5-clorobiciclo(2,2,1)hept-2-
eno-5-carbonilo, que se utilizó en el procedimiento descri-
to en la segunda parte del ejemplo 8 sin purificación ul-
terior. El espectro de resonancia magnética nuclear en
deuteriocloroformo mostró los siguientes aspectos carac-
terísticos (valores δ):

2,07 y 2,10, 3H, singulete, metilo (2 isómeros en C-5),
6,1-6,7, 2H, multiplete, protones olefínicos de anillo,
6,67, 1H, singulete, protón olefínico de acetoximetileno.

20. De manera similar, pero utilizando 2-cloroacrilato
de metilo en lugar de cloruro de 2-cloroacriloi-
lo, se obtuvo 7-acetoximetileno-5-clorobiciclo(2,2,1)hept-2-eno-5-car-
boxilato de metilo. El espectro de resonancia magnética
nuclear en tetracloruro de carbono mostró bandas caracte-
rísticas similares a las del espectro del cloruro de ácido
recién descrito, con la adición de un singulete 3H en $\delta =$
3,69 y 3,72 debido al grupo éster metílico (isómeros en
C-5).

25. Ejemplo 11

30. El procedimiento descrito en el primer párrafo del



- ejemplo 3 fué repetido, usando 5-cloro-7-sin-formilbici-
clo(2,2,1)hept-2-eno-5-carboxamida en lugar de 5-cloro-
7-sin-formilbiciclo(2,2,1)hept-2-eno-5-carbonitrilo, pa-
ra dar 5-cloro-7-sin-(dimetoximetil)biciclo(2,2,1)hept-2-
eno-5-carboxamida. El espectro de resonancia magnética
nuclear en deuteriocloroformo mostró bandas característi-
cas adicionales en:
- 3,2-3,38, 6H, 2 metoxi,
4,88, 1H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}-\text{CH}< (J=9 \text{ Hz})$.
5. Se hidrolizó 5-cloro-7-sin-(dimetoximetil)biciclo-
(2,2,1)hept-2-eno-5-carboxamida mediante el procedimiento
descrito en la primera parte del ejemplo 7, obteniéndose
7-sin-dimetoximetilbiciclo(2,2,1)hept-2-en-5-ona (XVa),
idéntica a la preparada en el ejemplo 7.
10. Se convirtió 5-cloro-7-sin-(dimetoximetil)biciclo-
(2,2,1)hept-2-eno-5-carboxilato de metilo a la cetona XVa
de manera similar.
15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
asi como la manera de realizarlo en la práctica, debe ha-
cerse constar que las disposiciones anteriormente indica-
das, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuan-
to no alteren su principio fundamental. También se hace
constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Pa-
tente, presentadas en Inglaterra, con fecha y bajo los nú-
meros siguientes: 13 de abril de 1971, nº 9223/71, y, 16
de diciembre de 1971, nº 58400/71, acogiéndose por lo tan-
to a los beneficios que conceden los Convenios Internacio-
nales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del re-
ferido invento y por lo que se solicita Patente de Inven-
- 20.
- 25.
- 30.

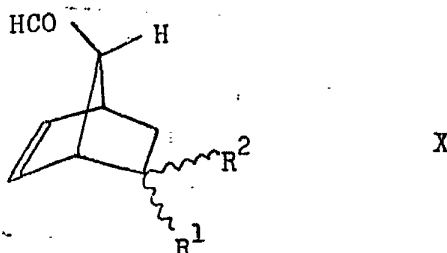
- N O T A -

401729

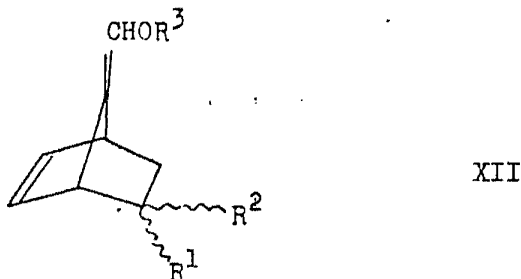


ción por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN BICICLOHEPTENO-7-SIN-CARBALDEHIDO; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª.- Procedimiento para la obtención de un biciclohepteno-7-sin-carbaldehído, de fórmula:



10. en la que R^1 es un átomo de halógeno y R^2 es un radical ciano ó carbamoilo, un radical alcoxicarbonilo de hasta 6 átomos de carbono ó un radical N-alkilcarbamoilo en el que el radical alquilo contiene de 1 a 6 átomos de -- carbono, como intermedio en la obtención de prostaglandinas ó compuestos parecidos a la prostaglandina, caracterizado porque comprende la isomerización de un biciclohepteno-7-anti-carbaldehído, de fórmula:



15. en la que R^1 y R^2 tienen los significados indicados anteriormente.





401729

- 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la isomerización se efectúa calentando el compuesto de fórmula XII con ácido mineral diluido en un disolvente orgánico, miscible en agua.
5. 3^a.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el ácido mineral diluido es ácido clorhídrico, el disolvente orgánico miscible en agua es dioxano y el calentamiento se efectúa a 85°C durante aproximadamente 4 días.
10. 4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la isomerización se efectúa haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XII con una amina de fórmula: R^4R^5NH , en donde R^4 y R^5 son hidrógeno, ó un resto alquilo, aralquilo ó arilo de hasta 15 átomos de carbono, seguido por hidrólisis.
15. 5^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la amina R^4R^5NH es una amina aromática primaria ó secundaria.
20. 6^a.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque la amina aromática primaria ó secundaria es anilina, para-cloroanilina, para-toluidina ó N-metilanilina.
25. 7^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 5 ó 6, caracterizado porque la amina R^4R^5NH está presente en la reacción en la medida de entre 0,1 y 5,0 equivalentes por un equivalente del aldehído de la fórmula X.
30. 8^a.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la amina R^4R^5NH está presente en la medida de 0,5 a 2,0 equivalentes por equivalente del al-

10



401729

dehído.

9ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el disolvente es un alcohol ó un hidrocarburo alifático clorado.

5. 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque el disolvente es metanol, etanol, -isopropanol, ter.-butanol ó dicloruro de metileno.

10. 11ª.- Procedimiento para la obtención de un biciclohepteno-7-sin-carbaldehído, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 35 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

AGENCIADOS Y MENESTRALES
Fp. Firmado: L. Gaeta Fernández