



411274

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: ICI CASE PH.24723-SPAIN.

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados
de ciclopentano.

Int. Cl.²: C07D // C07C/A6 K

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

=====

5. Este invento se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de ciclopentano que son intermediarios valiosos para la fabricación de prostaglandinas y compuestos semejantes a la prostaglandina, que poseen propiedades farmacológicas útiles.

411274

- 2 -

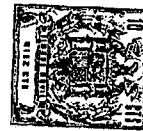


En una síntesis conocida de prostaglandina y compuestos semejantes a prostaglandina, las etapas iniciales de las secuencias de síntesis comprenden:

5. (a) el agregado de ciclopentadienido de talio a éter cloro-metilbencílico para dar 5-bencil-oximetil-1,3-ciclopentadieno I, que es
- (b) sometido a la reacción de Diels-Alder con cloruro de 2-cloroacrilolilo.
- (c) El cloruro ácido bicíclico II así producido es convertido a la correspondiente acil azida, que al calentar sufre un reordenamiento de Curtius para isocianato. El isocianato es hidrolizado a la cetona bicíclica III la cual es
10. (d) sometida a la oxidación de Baeyer-Villiger para formar una lactona bicíclica IV.
- (e) La lactona es saponificada e iodada para dar una iodo-lactona V modificada, la cual es
- (f) acilada con cloruro de p-fenilbenzoilo y la lactona aciloxi VI así producida es
20. (g) de-iodada para dar benciloximetil lactona VII.
- (h) La benciloximetil lactona VII es hidrogenolizada dando la hidroximetil lactona VIII, la cual es
- (i) oxidada para formar la aldehído-lactona IX, que a su vez es convertida en una prostaglandina o un compuesto semejante a la prostaglandina, de manera convencional.
- 25.

Esta secuencia de reacción conocida no resulta conveniente en la fabricación a gran escala de prostaglandinas o compuestos semejantes a la prostaglandina, por varias razones entre las cuales las más importantes son:

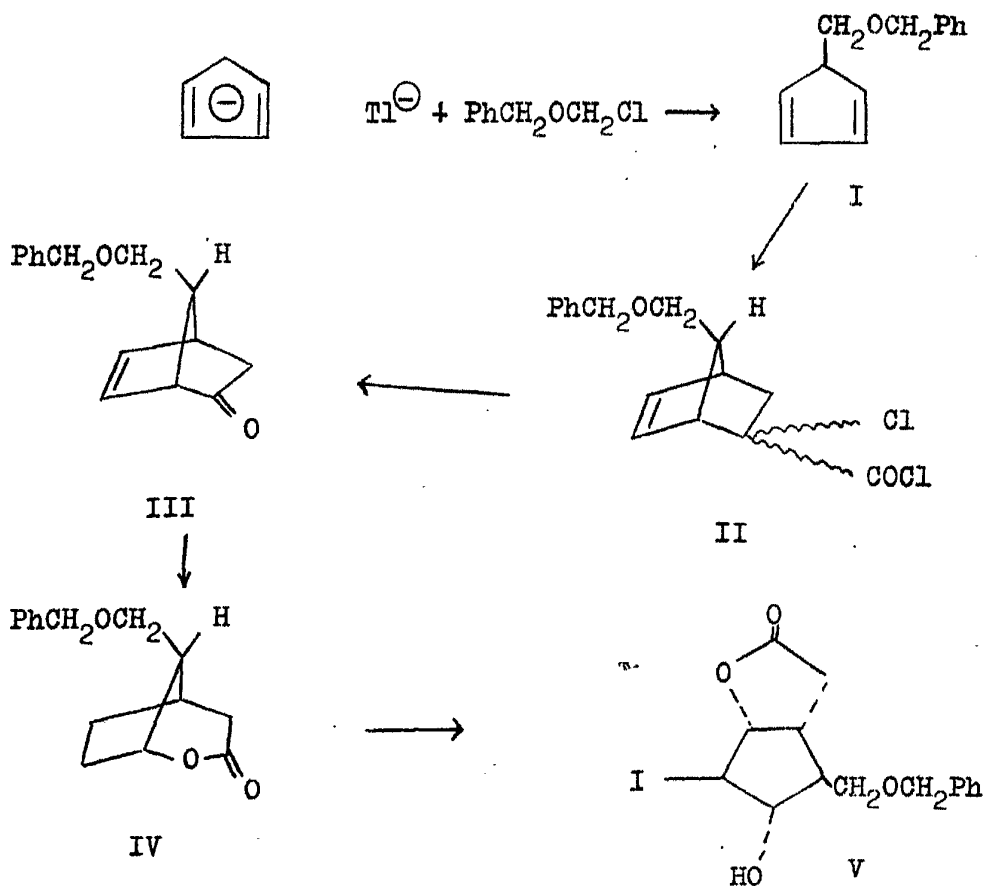
30. (1) la necesidad de recuperar y reciclar al talio, juntsmen-



te con su toxicidad, hacen que el empleo de talio sea indeseable en gran escala;

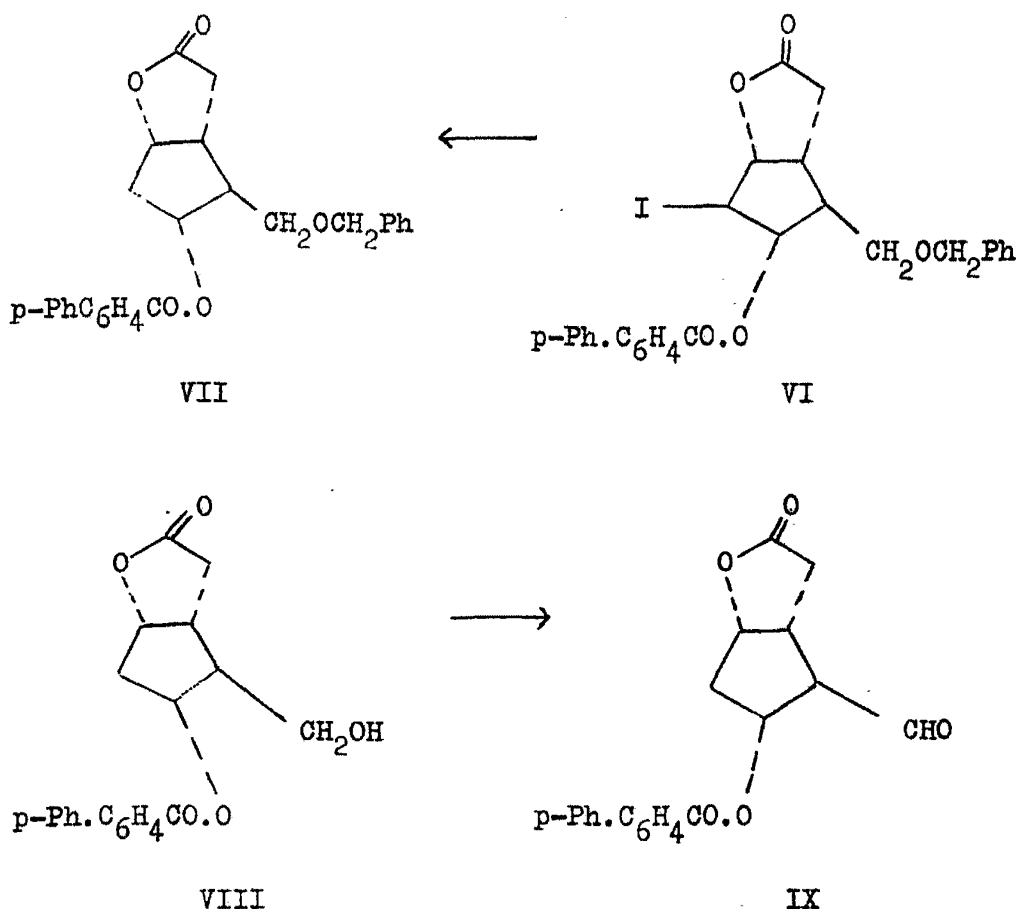
5. (2) la baja temperatura de -22°C a la cual se alquila el talio ciclopentadienido con éter clorometilbencílico es inconveniente y poco económica para la fabricación en gran escala;
- (3) la presencia del bis-(clorometil)éter carcinógeno como una impureza en el éter clorometilbencílico, hace a este compuesto poco apropiado para su empleo en la fabricación en gran escala; y
10. (4) la debencilación reductora de la lactona VII requiere el empleo de un catalizador de paladio y una presión de hidrógeno de $3,15 \text{ Kg/cm}^2$, ámbos de los cuales no son deseables en el empleo en gran escala.

15. En una modificación de las primeras etapas de este proceso, la cual evita estos inconvenientes, se hace reaccionar



411274

- 4 -

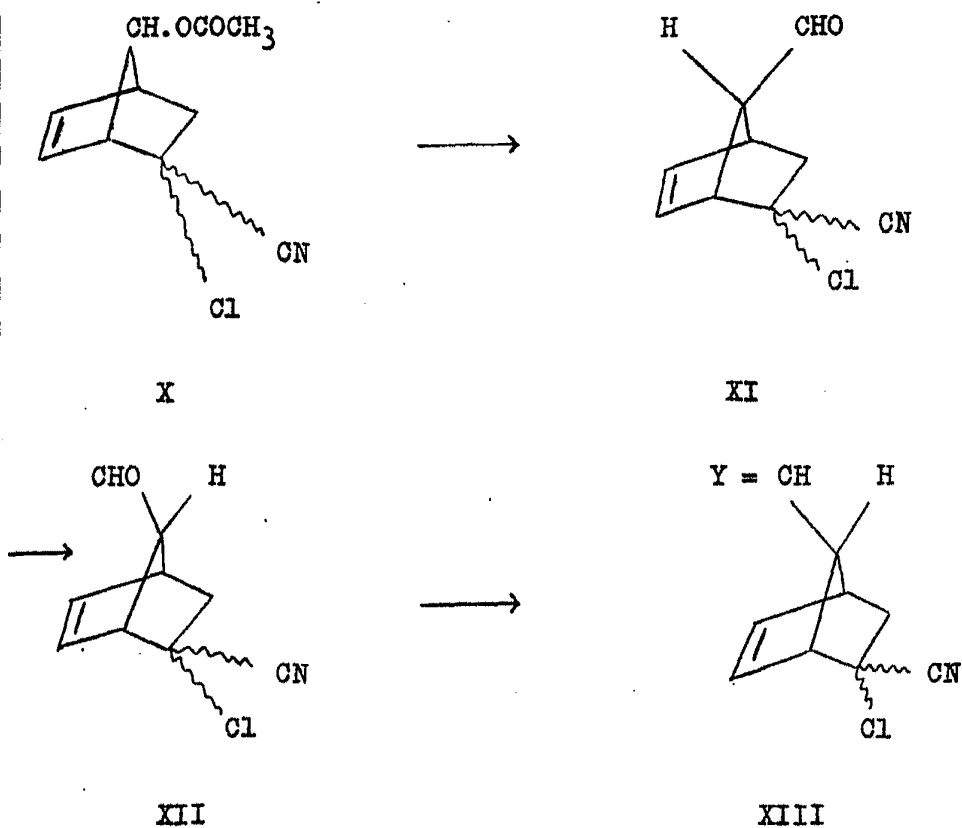


5. alfa-acetoxifulveno en una reacción de Diels-Alder con, por ejemplo, 2-cloroacrilonitrilo para dar el derivado bicyclo[2,2,1]hepteno X que es hidrolizado para dar la anti-aldehida *XI, esta anti-aldehida es isomerizada para dar sin-aldehida* XII, tanto mediante un ácido cuanto en presencia de una amina. La sin-aldehida XII es reaccionada con trimetil orto formato para dar el dimetilacetal, el cual por reacción con 1,2-xilen-alfa,alfa'-diol rinde el correspondiente 1,2-xilen-alfa,alfa'-di-il acetal XIII. El acetal XIII es hidrolizado
10. con hidróxido de potasio en dimetilsulfóxido para dar la ceto na XIV la cual es sometida a la oxidación de Baeyer-Villiger con ácido m-cloroperbenzoico para dar la lactona XV.



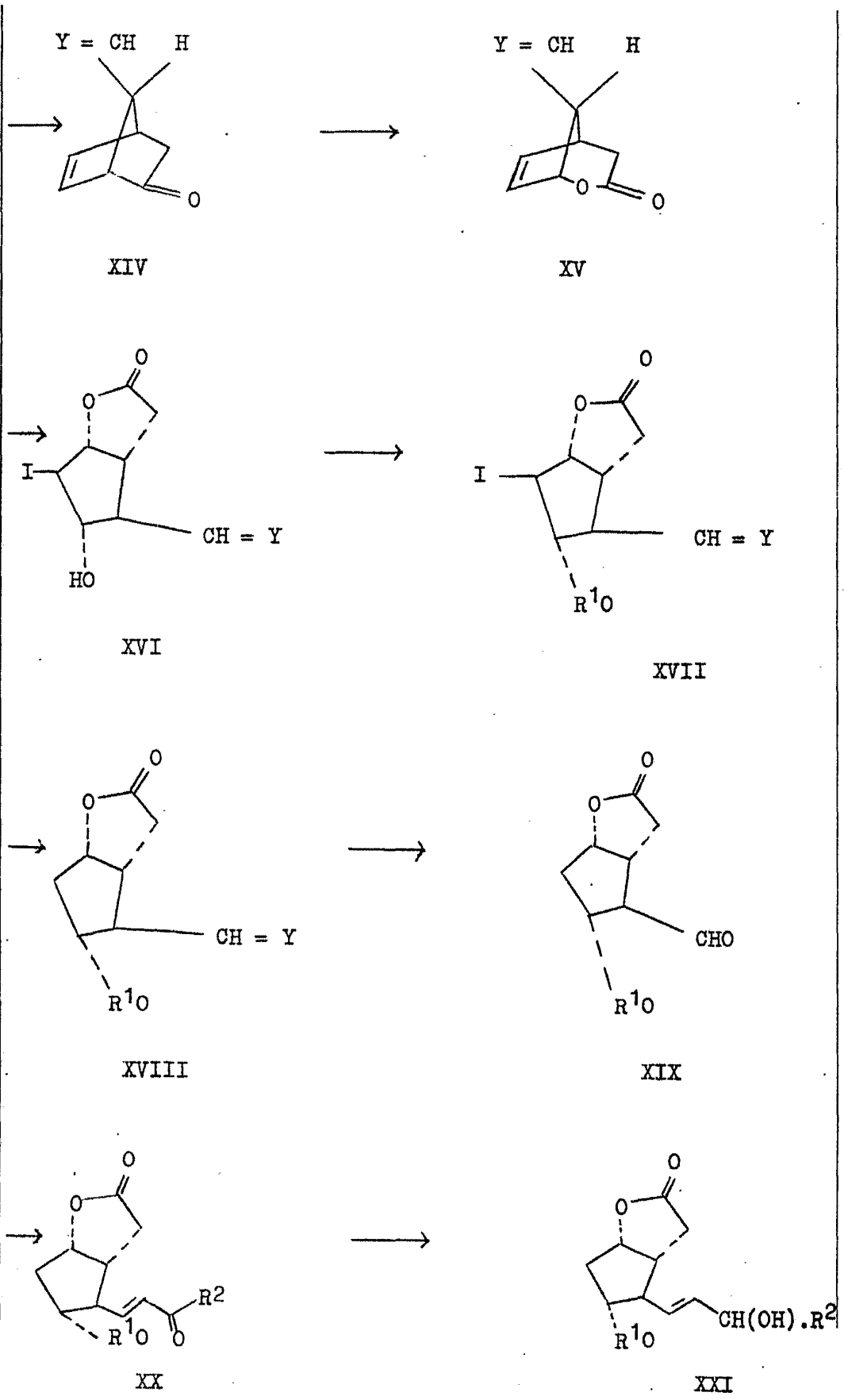
[* anti- quiere decir un sustituyente que se encuentra ubicado en el lado opuesto de la cabeza de puente hacia la doble ligadura; sin- indica un sustituyente del mismo lado de la cabeza de puente].

5. La lactona XV es saponificada con hidróxido de sodio, neutralizada con ácido acético y el producto tratado con tri-ioduro de potasio para dar iodohidrina XVI, la cual es reaccionada con cloruro de p-fenilbenzoilo para dar el éster XVII. El éster XVII es tratado con hidruro de tributilestaño para dar la lactona de-iodinada XVIII, cuya hidrogenólisis elimina el grupo acetal para dar la aldehida XIX ($R^1 = p$ -fenilbenzolilo). La aldehida XIX ($R^1 = p$ -fenilbenzolilo) es reaccionada con un
- 10.



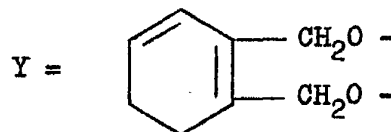
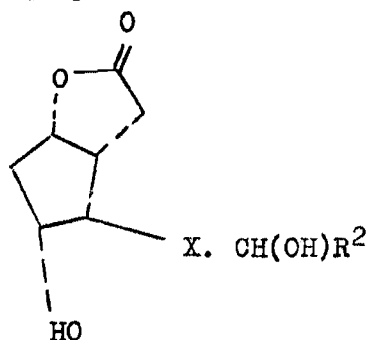
411274

- 6 -



411274

- 7 -



XXII

a) X = trans-vinileno

b) X = etileno.

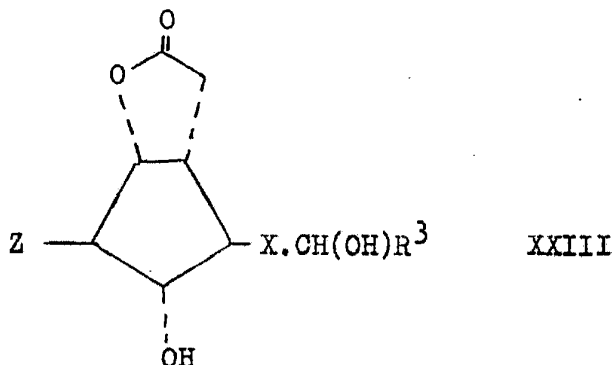
5. fosfonato de la fórmula $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}^{\oplus} \text{O} \cdot \text{C}^{\ominus} \text{H} \cdot \text{CO} \cdot \text{R}^2$ (en donde $\text{CH}:\text{CH} \cdot \text{CH}(\text{CH})\text{R}^2$ representa de C-13 hacia adelante de una cadena lateral de prostaglandina o similar a la prostaglandina para dar una cetona insaturada XX, la cual es reducida con borohidruro de cinc para dar un enol XXI, y se elimina el grupo p-fenilbenzoilo protector con carbonato de potasio en metanol para dar el diol XXIIa, el cual es convertido en una prostaglandina o un compuesto semejante a la prostaglandina, de la manera convencional o que también, es hidrogenado para dar el diol XXIIb el cual es convertido de manera similar.
- 10.

15. Se ha encontrado ahora, y esto constituye el invento, que la conversión de la sin-aldehida XII al diol XXII puede ser considerablemente acortadas mediante reacción de la aldehida XII directamente con un reactivo fosfonato de la fórmula $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}^{\oplus} \text{O} \cdot \text{C}^{\ominus} \text{H} \cdot \text{COR}^2$, evitando de tal manera la necesidad de proteger al mencionado aldehido como un acetal, e incluyendo un intermediario iodohidrina llave novedoso.

De tal manera, conforme al invento se proporciona un derivado de ciclopentano de la fórmula:

411274

- 8 -



- en donde X es un radical etileno o trans-vinilideno, Z es un átomo de cloro, bromo o iodo, y R^3 es un radical alquilo o alqueno ramificado o sin ramificar de 4 a 10 átomos de carbono; un radical de la fórmula $-A^1.OR^4$, en donde A^1 es un radical alqueno con 1 a 9 átomos de carbono y R^4 es un radical alquilo con 1 a 9 átomos de carbono o un radical cicloalquilo con 5 a 7 átomos de carbono, siempre que A^1 y R^4 conjuntamente no contengan más de 10 átomos de carbono; un radical de la fórmula $-A^2.R^5$, en donde A^2 es un radical alqueno con 2 ó 3 átomos de carbono, que puede llevar 1 ó 2 sustituyentes alquilo con 1 a 4 átomos de carbono cada uno, y R^5 es un radical arilo insustituido o que puede estar sustituido por átomos de halógeno, radicales nitro, radicales alquilo, halogenoalquilo o alcoxi cada uno con 1 a 3 átomos de carbono, así como por radicales dialquilamino en donde cada alquilo tiene entre 1 y 3 átomos de carbono; o un radical de la fórmula $-A^3.A^4.R^6$, en donde A^3 es un radical alqueno con 1 a 3 átomos de carbono que llevan como sustituyentes hasta 2 radicales alquilo cada uno con 1 a 3 átomos de carbono, A^4 es un átomo de oxígeno o azufre, un radical sulfínico o un radical alquilimino con hasta 4 átomos de carbono, y R^6 es un radical arilo, bencilo o furfurilo opcional-



- mente sustituido por radicales hidroxil, nitro o fenilo, átomos de halógeno, radicales alquilo, alqueno, halogenoalquilo, alcoxi, alquenoiloxi o acilamino con 1 a 4 átomos de carbono o dialquilamino en donde cada alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono.
5. Un valor apropiado para R^3 cuando es un radical alquilo o alqueno con 4 a 10 átomos de carbono es, por ejemplo, el radical n-pentilo, n-heptilo o cis-pent-2-enilo.
10. Un valor apropiado para A^1 cuando es un radical alqueno con 1 a 4 átomos de carbono, es una cadena recta de dicho radical, por ejemplo un radical metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno o pentametileno, y un valor apropiado para R^4 es, por ejemplo, el radical metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo o n-hexilo. Valores apropiados para el grupo $-A^1.OR^4$ en donde A^1 y R^4 conjuntamente no contienen más de 10 átomos de carbono son por lo tanto, los radicales n-propoximetilo, n-butoximetilo, isobutoximetilo, n-pentiloximetilo, n-hexiloximetilo, 2-n-butoxietilo, 3-n-propoxipropilo, 4-etoxibutilo y 5-metoxipentilo.
15. 20. Un valor apropiado para A^2 está constituido por los radicales etileno, trimetileno, 1-metiletileno $\left[-CH(CH_3).CH_2- \right]$, 1-etiletileno $\left[-CH(C_2H_5).CH_2- \right]$, 2-metiletileno $\left[-CH_2.CH(CH_3)- \right]$ ó 1,1-dimetiletileno $\left[-C(CH_3)_2.CH_2- \right]$, y un valor apropiado para R^5 cuando es un radical arilo, opcionalmente sustituido, está constituido por ejemplo por un radical fenilo o naftilo opcionalmente sustituido. Sustituyentes halógeno apropiados en R^5 son, por ejemplo, átomos de cloro, bromo o fluor. Los sustituyentes apropiados alquilo o alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono en R^5 son, por ejemplo
25. 30.



- radicales metilo, etilo, metoxi o etoxi, y sustituyentes apropiados halogenoalquilo con 1 a 3 átomos de carbono en R^5 son, por ejemplo, radicales cloroalquilo o fluoroalquilo, por ejemplo radicales trifluorometilo. Los sustituyentes dialquilamino apropiados en R^5 son, por ejemplo, radicales dialquilamino en donde los dos radicales alquilo son iguales, por ejemplo el radical dimetilamino. Los radicales arilo sustituidos apropiados son por lo tanto, el clorofenilo, bromofenilo, fluorofenilo, cloronaftilo, toliilo, trifluorometilfenilo, etoxifenilo, nitrofenilo, dimetilaminofenilo y tetrahidronaftilo. Los radicales arilo preferidos contienen no más de dos sustituyentes como se ha definido anteriormente. Los valores particulares para R^5 son, por lo tanto, los radicales fenilo, 2-naftilo, 3- y 4-clorofenilo, 2- y 4-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo y 3-trifluorometilfenilo.

- Un valor apropiado para A^3 cuando es un radical alquileneno con 1 a 3 átomos de carbono que lleva como sustituyentes 0, 1 ó 2 radicales alquilo cada uno con 1 a 3 átomos de carbono es, por ejemplo, un radical metileno, etileno o trimetileno que lleva 0, 1 ó 2 sustituyentes metilo, por ejemplo los radicales metileno, etilideno, isopropilideno y trimetileno.

- Un valor apropiado para A^4 cuando es un radical alquileniminino de hasta 4 átomos de carbono, es por ejemplo, el radical metiliminino.

- Un valor apropiado para R^6 cuando es un radical arilo, opcionalmente sustituido, es por ejemplo un radical fenilo o naftilo opcionalmente sustituido.

- Los sustituyentes constituídos por átomos de halógeno apropiados en R^6 son, por ejemplo, átomos de cloro, bromo o



- fluor. Los sustituyentes apropiados alquilo, alcoxi, alquenoilo o alquenoxi con 1 a 4 átomos de carbono para R^6 son, por ejemplo, los radicales t-butilo, alilo, metoxi o aliloxi. Los sustituyentes apropiados halogenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono en R^6 son, por ejemplo, los radicales cloroalquilo o fluoroalquilo, por ejemplo los radicales trifluorometilo. Los radicales dialquilamino apropiados en donde cada alquilo tiene entre 1 y 3 átomos de carbono, que pueden ser sustituyentes en R^6 están constituidos, por ejemplo, por radicales dialquilamino en donde los dos radicales alquilo son iguales, por ejemplo el radical dimetilamino. Los radicales arilo sustituidos apropiados son por ejemplo los radicales clorofenilo, cloronaftilo, bromofenilo, fluorofenilo, toluilo, xililo, metilnaftilo, t-butilfenilo, metilclorofenilo, trifluorometilfenilo, hidroxifenilo, metoxifenilo, metoxinaftilo, bifenililo, dimetilaminofenilo y tetrahidronaftilo. Los radicales arilo preferidos contienen hasta dos sustituyentes tal como descrito anteriormente. Los valores particulares para R^6 son por lo tanto, los radicales fenilo, bencilo, furfurilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-, 3- y 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 2-, 3- y 4-fluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- y 3,5-diclorofenilo, 2-, 3- y 4-tolilo, 2,3-, 3,4- y 3,5-xililo, 4-t-butilfenilo, 3-alilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-hidroxifenilo, 2-, 3- y 4-metoxifenilo, 4-bifenililo, 3-dimetilaminofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 1-cloro-2-naftilo, 4-cloro-2-naftilo, 6-metil-2-naftilo, 6-metoxi-2-naftilo y 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo.

Debe entenderse que la fórmula XXIII anterior comprende al racemato y uno u otro enantiómero, y también compuestos en donde el radical hidroxilo de cadena lateral se en-

411274

- 12 -



cuentra en una de las configuraciones alfa- o beta-.

5. Un grupo preferido de derivados ciclopentano del invento comprende a aquellos compuestos en donde R^3 es un radical ramificado o sin ramificar con 4 a 10 átomos de carbono, y más especialmente, aquellos compuestos en donde R^3 es un radical alquilo sin ramificar con 4 a 8 átomos de carbono. Los compuestos particularmente preferidos son 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-4beta-(3-hidroxi-1-trans-enil)-6beta-iodo-2-oxo-ciclopenteno \int^b furano y 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-4beta-(3-hidroxi-1-trans-enil)-6beta-iodo-2-oxociclopenteno \int^b furano.
- 10.

15. Un grupo ulterior de derivados de ciclopentano preferidos de este invento comprende aquellos compuestos en donde R^3 es un radical de la fórmula $-A^2R^5$, en donde A^2 es un radical alquilenos de 2 o 3 átomos de carbono y R^5 es un radical fenilo el cual es insustituido o se encuentra sustituido por un átomo de halógeno. Un sustituyente halógeno preferido es un átomo de cloro. Un compuesto preferido particular del invento dentro de este grupo es 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-4beta-(3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-trans-enil)-6beta-iodo-2-oxociclopenteno \int^b furano.
- 20.

25. Un grupo preferido ulterior de los derivados de ciclopentano del invento comprende a aquellos compuestos en donde R^3 es un radical de la fórmula $-A^3.A^4.R^6$, en donde A^3 es el radical metileno, A^4 es un átomo de oxígeno y R^6 es un radical fenilo el cual se encuentra insustituido o sustituido por un átomo de halógeno o un radical halogenoalquilo. Los átomos de halógeno preferidos como sustituyentes son el cloro y el fluoro, y un sustituyente halogenoalquilo es el trifluorometilo. Tales sustituyentes cloro, fluoro o radical trifluoro
- 30.

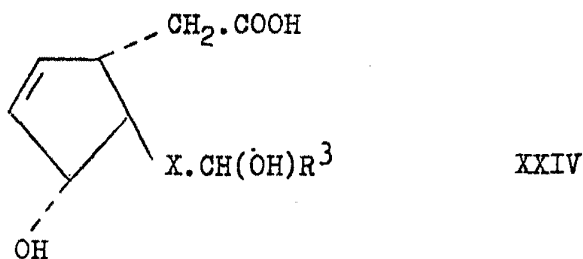


metilo se encuentran de preferencia en las posiciones meta- o para- del anillo fenilo. Un compuesto particular preferido del invento dentro de este grupo es 4beta-(4-p-clorofenoxi-3-hidroxi-but-1-trans-enil)-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-6beta-iodo-2-oxociclopenteno[b]furano.

5.

Conforme a una característica ulterior del invento se proporciona un procedimiento para la fabricación del nuevo derivado de ciclopentano de la fórmula XXIII que comprende la reacción de un derivado del ácido ciclopentenilacético de la fórmula:

10.



o una sal del mismo, en donde R^2 y X tienen los significados expresados anteriormente, con un agente acuoso de cloración, bromación u iodación.

15.

Un agente de cloración, bromación o iodación apropiado puede ser, por ejemplo, producido mediante el agregado del halógeno requerido o del correspondiente N-halógeno-succinimida a un medio de reacción acuoso, o puede ser por ejemplo ácido hipocloroso o un derivado del mismo, por ejemplo la sal sódica, así como puede ser un tri-ioduro de metal alcalino, por ejemplo tri-ioduro de potasio.

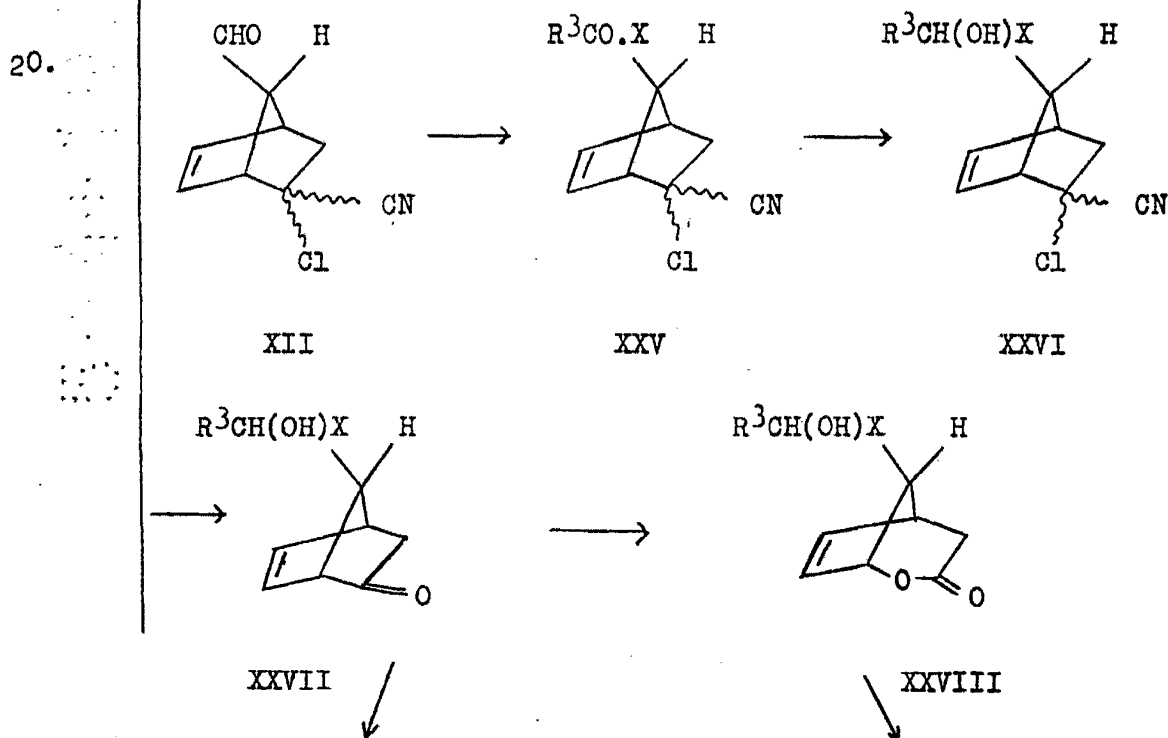
20.

El derivado del ácido ciclopentenilacético de la fórmula la XXIV en donde X es un radical vinileno que se emplea como material de partida en el anterior procedimiento puede ser obtenido haciendo reaccionar 5-cloro-5-cianobiciclo[2,2,1]hept-



5. -2-ene-7-sin-carboxaldehida XII con un reactivo fosfonato de la fórmula $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}^{\oplus}\text{O}.\text{C}^{\ominus}\text{H}.\text{COR}^3$ para dar una enona XXV que es reducida tanto con borohidruro de cinc cuanto con tri-isopropóxido de aluminio para rendir el enol XXVI. El grupo cloronitrilo es hidrolizado para dar la cetona XXVII la cual se somete a una oxidación Baeyer-Villiger a fin de dar la lactona XXVIII, cuya hidrólisis da el ácido ciclopentenilacético XXIV requerido. Alternativamente, el grupo hidroxilo de la cetona XVII es esterificado para dar XXIX ($\text{R}^8 =$ acetilo, p-fenilbenzoilo o tetrahidropiran-2-ilo), antes de la oxidación Baeyer-Villiger del éster hacia una lactona XXX (R como más arriba) e hidrólisis de la misma para dar el mismo ácido ciclopentenilacético XXIV. La esterificación del grupo hidroxilo se considera que suprime la oxidación de la doble ligadura en la cadena lateral durante la etapa de oxidación Baeyer-Villiger.
- 10.
- 15.

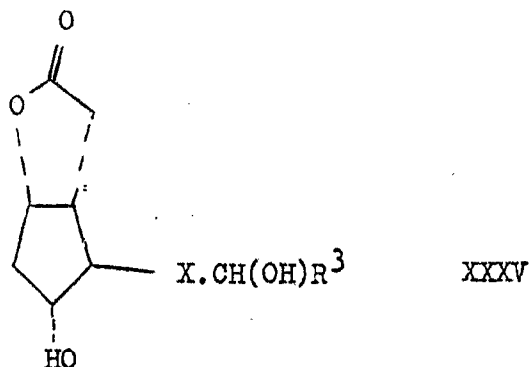
Alternativamente, la cetona XVII puede ser obtenida a partir de la sin-aldehida X mediante conversión de la misma





5. El material de partida de la fórmula XXIV en donde X es un radical etileno, empleado en el procedimiento del invento, puede ser obtenido mediante hidrogenación de una cetona insaturada XXV (X = vinileno) en la presencia de un catalizador paladio sobre carbono al 5 %, para dar una cetona saturada XXV (X = etileno) y repitiendo el procedimiento indicado anteriormente con empleo de la cetona saturada en vez de la cetona insaturada.

10. Conforme a una característica ulterior del invento se utiliza un derivado de ciclopentano como el obtenido anteriormente para la fabricación de un intermediario conocido de la fórmula:



15. en donde X y R³ tienen los significados indicados anteriormente, en la fabricación de prostaglandina y compuestos semejantes a la prostaglandina, que comprende la hidrogenólisis de dicho derivado de ciclopentano del invento, por ejemplo con hidruro de tri-n-butilestaño, borohidruro de sodio en di metilsulfóxido, níquel Raney e hidrógeno, o cianoborohidruro de sodio (Na.BH₃CN) en hexametil-fosforamida.

20. El invento queda ilustrado pero no limitado mediante los siguientes ejemplos. Los valores R_F se refieren a cromatografía en capa delgada sobre placas de gel de sílice que

411274

- 17 -



se obtienen comercialmente de la firma Merck en Darmstadt, y los puntos son visualizados mediante aspersión con una solución de nitrato de amonio cérico en ácido sulfúrico, seguido por calentamiento y, en caso necesario, con examen bajo luz ultravioleta.

5.

Ejemplo 1

Una solución de 0,22 m-moles de \square 4alfa-hidroxi-5beta-(3-hidroxi-dec-1-trans-enil)ciclopent-2-en-1alfa-il \square acetato en 1 ml de dioxano acuoso 1:1, fué enfriada sobre hielo, y una solución de 332 mg de ioduro de potasio enfriada al hielo (2,0 m-moles) y 168 mg de iodo (0,66 m-moles) en 0,7 ml de agua, fué luego agregada. La mezcla se agitó a 0°C durante 18 horas, el exceso de iodo fué destruido mediante el agregado de bisulfato sódico seco y la solución resultante fué extraída con 4 x 2 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados fueron secados y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-4beta-(3-hidroxidec-1-trans-enil)-6beta-iodo-2-oxociclopenteno \square \square furano (XXIII), $R_F = 0,4$, (acetato de etilo en dicloruro de metileno 40 %). El espectro r.m.n. en deuterio-cloroformo mostró las siguientes bandas características (valores delta)

15.

20.

25.

0,86, 3H, triplete, metilo.

3,81, 2H, singlete, hidroxil.

4,00, 3H, multiplete, >CH.OH y >CHI

5,01, 1H, multiplete, protón 6abeta.

5,55, 2H, multiplete, protones olefínicos.

La solución de sal sódica utilizada como material de partida puede ser obtenida de la siguiente manera:

30.

Una solución de 2-oxononilfosfonato de dimetilo (354 mg,

411274

- 18 -



- 1,4 m-moles) en 1,2-dimetoxietano anhidro (3,5 ml) a -78°C fué tratado con n-butil-litio (0,94 ml de una solución en hexano 1,32M), y la mezcla fué agitada durante 10 minutos. A esta mezcla se agregó una solución de 5-cloro-5-cianobiciclo[2,2,1]hep-2-eno-7-sin-carboxaldehida (XII, 203 mg 1,1 m-moles) en 1,1-dimetoxietano (2 ml). La mezcla de reacción fué dejada entonces calentar hasta temperatura ambiente y luego de ser agitada durante 1 hora se neutralizó con ácido acético glacial. Los solventes fueron evaporados bajo presión reducida y el residuo fué cromatografiado sobre "Florisil" (marca registrada) utilizando dicloruro de metileno como eluyente, para rendir la enona, 5-cloro-5-ciano-7-sin-(3-oxodec-1-trans-enil)biciclo[2,2,1]hep-2-eno. $R_F = 0,3$ (dicloruro de metileno).
15. El espectro de r.m.n. en deuterio-cloroformo mostró las siguientes características (valores delta):
- 0,85, 3H, triplete, grupo metilo.
 - 1,55, 2H, triplete amplio, $-\text{CO}\cdot\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
 - 2,45, 2H, triplete, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
 - 20. 6,10, 2H, doblete sobre multiplete, $=\text{CH}\cdot\text{CO}-$ y C-3 protón olefínico.
 - 6,38, 1H, multiplete, protón olefínico C-2.
 - 6,7, 1H, multiplete, $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$.
25. Una solución de la enona (102 mg, 0,33 m-moles) y triisopropóxido de aluminio (684 mg, 3,3 m-moles) en benceno/isopropanol (3:1, 8 ml) se calentó en un baño a 80°C . Se dejó destilar solvente desde la mezcla y fué reemplazado continuamente con benceno/isopropanol (3:1). Al cabo de 5 horas la mezcla de reacción fué enfriada, agitada con 25 ml de solución de tartrato ácido de sodio acuosa y saturada durante 10
- 30.



- minutos, y diluida con salmuera/agua (1:1, 5 ml). La mezcla fué extraída con 4 x 5 ml de acetato de etilo, los extractos combinados fueron secados y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el enol, 5-cloro-5-ciano-7-sin-(3-hidroxidec-1-trans-enil)biciclo[2,2,1]hept-2-eno, $R_F = 0,2$ (dicloruro de metileno).
- 5.

El espectro r.m.n. en deuterio-cloroformo mostró las siguientes características (valores delta):

- 0,84, 3H, triplete, metilo.
10. 1,5-2,9, 2H, multiplete, protones C-6
- 3,95, 1H, amplio, >CH(OH)
- 5,51, 2H, multiplete, -CH=CH.CH(OH)-
- 6,02, 1H, multiplete, }
6,32, 1H, multiplete, } protones C-2 y C-3

15. A una solución del enol (243 mg, 0,179 m-moles) en 2,4 ml de dimetilsulfóxido se agregó una solución acuosa de hidróxido de potasio (8,6N, 0,19 ml, 1,7 m-moles) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción fué entonces diluida con 5 ml de agua y extraída con 4 x 5 ml de éter. Los extractos combinados se lavaron con 2 x 3 ml de agua y secados, y el solvente fué evaporado bajo presión reducida para rendir la enol cetona, 7-sin-(3-hidroxidec-1-trans-enil)-biciclo[2,2,1]hept-2-en-5-ona, $R_F = 0,3$ (10 % de etilacetato en dicloruro de metileno).
- 20.

25. El espectro de r.m.n. en deuterio-cloroformo mostró las siguientes características (valores delta):

- 0,87, 3H, triplete, metilo
- 2,00, 2H, multiplete, protones C-6
- 3,99, 1H, multiplete, >CH(OH)
30. 5,6, 2H, multiplete, -CH=CH.CH(OH)-

411274

- 20 -



5,90, 1H, multiplete, }
 6,41, 1H, cuartete } protones C-2 y C-3

5. La enol cetona (58 mg, 0,22 m-mol) fué disuelta en 0,5 ml de dioxano, se agregaron 0,28 ml, 0,66 m-moles, de solución de hidróxido de sodio al 10 %, y la mezcla fué enfriada a 0°C con agitación. Se agregaron 0,08 ml, 0,68 m-moles, de solución de peróxido de hidrógeno al 30 % y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El pH de la solución fué ajustado hasta 7,4 con ácido acético glacial para rendir una solución de sodio $\left[4\alpha\text{-hidroxi-5}\beta\text{-}(3\text{-hidroxidec-1-}\underline{\text{trans}}\text{-enil)ci}\right]$ clopent-2-en-1 α -il]acetato en dioxano acuoso. Este producto no fué aislado pero se lo empleó directamente como material de partida.

10. Alternativamente, 7-sin-(3-hidroxidec-1-trans-enil)biciclo[2,2,1]hept-2-en-5-ona (104 mg, 0,4 m-moles) fué disuelto en una mezcla de 1 ml de piridina seca y 0,5 ml de anhídrido acético, y la solución se dejó reposar a temperatura ambiente. Al cabo de 4 horas, los solventes fueron evaporados bajo presión reducida, el residuo fué disuelto en 10 ml de dicloruro de metileno y esta solución fué sucesivamente lavada con ácido clorhídrico (2 ml de solución 1N) y 2 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fué entonces secada y el solvente se evaporó bajo presión reducida para rendir el acetato enol, 7-sin-(3-acetoxidec-1-trans-enil)biciclo[2,2,1]hept-2-en-5-ona, $R_F = 0,7$ (acetato de etilo en dicloruro de metileno 10 %).

20. El espectro r.m.n. en deuterio-cloroformo mostró las siguientes características (valores delta):

0,87, 3H, triplete, $-\underline{\text{CH}}_2\text{.}\underline{\text{CH}}_3$
 30. 2,00, 5H, singlete, $-\text{CO.}\underline{\text{CH}}_3$ y protones C-6



5,14, 1H, cuartete, $=\text{CH}-\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}-\text{O}-$

5,6, 2H, multiplete, $-\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}=\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}-\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}-\text{O}-$

5,94, 1H, cuartete, }
6,40, 1H, cuartete } protones C-2 y C-3

5. El acetato de enol (88 mg, 0,29 m-moles) fué disuelto en 3 ml de dicloruro de metileno que había sido almacenado sobre bicarbonato de sodio sólido. La solución fué agitada y enfriada a 0°C agregándose 46 mg, 0,54 m-moles, de bicarbonato de sodio sólido y 53 mg, 0,31 m-moles de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla fué entonces agitada a 0°C durante
10. 30 horas, al cabo de cuyo tiempo se agregaron 0,5 ml de solución saturada de sulfito de sodio, seguida de 3 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fué eliminada y la solución acuosa se extrajo con 2 x 3 ml de dicloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados fueron secados y el solvente se evaporó bajo presión reducida para rendir lactona del ácido 4alfa-hidroxi-5beta-(3-hidroxi-dec-1-trans-enil)ciclopent-2-en-1alfa-ilacético. $R_F = 0,4$ (acetato de etilo en dicloruro de metileno 5 %).
15. El espectro r.m.n. en deuterio-cloroformo, mostró las siguientes características (valores delta):
- 0,84, 3H, triplete, metilo
- 1,96, 3H, singlete, acetoxi
- 4,78, 1H, singlete amplio, protón 4beta
25. 5,45, 2H, multiplete, $-\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}=\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}-\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}\text{O}-$
- 6,20, 1H, multiplete, }
6,37, 1H, multiplete, } protones C-2 y C-3
30. La lactona (85 mg, 0,217 m-mol) fué disuelta en 1 ml de dioxano, y se agregaron 0,32 ml, 0,81 m-mol, de solución de hidróxido de sodio al 10 %, y la mezcla fué agitada a tem

411274

- 22 -



5. peratura ambiente durante 18 horas. La solución fué entonces enfriada a 0°C, llevada a pH 7,4 con ácido acético glacial para dar una solución de sodio [4alfa-hidroxi-5beta-(3-hidroxi-1-trans-enil)ciclopent-2-en-1alfa-il]acetato en dioxano acuoso, que fué empleado como material de partida sin purificación ulterior.

Ejemplo 2

10. Se disolvieron 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-4beta-(3-hidroxi-1-trans-enil)-6beta-iodo-2-oxociclopenteno[b]furano (XXIII) (25 mg, 0,06 m-mol) e hidruro de tri-n-butilestaño (19 mg, 0,065 m-mol) en 3 ml de benceno anhidro, y la solución resultante se calentó bajo reflujo durante 24 horas. El benceno fué evaporado bajo presión reducida, y el aceite residual fué triturado con 5 x 2 ml de
15. n-pentano, luego cromatografiado en una columna "Florisil" empleando éter/metanol en proporción 1:1 como eluyente para rendir 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-4beta-(3-hidroxi-1-trans-enil)-2-oxociclopenteno[b]furano, $R_f = 0,2$ (acetato de etilo en dicloruro de metileno 40 %). El
20. espectro r.m.n. en deuterio-cloroformo mostró las siguientes características (valores delta):

- 0,86, 3H, triplete, metilo
- 2,8, 2H, amplio, hidroxil (intercambiable con D₂O)
- 3,95, 2H, multiplete, >CH(OH)
25. 4,87, 1H, multiplete, protón 6alfa
- 5,45, 2H, multiplete, protones olefínicos

El producto fué idéntico en todos sus aspectos con una muestra auténtica preparada mediante la forma conocida.

Ejemplo 3

30. Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 1 emplean



- do sodio $\left[\begin{array}{l} 4\alpha\text{-hidroxi-5}\beta\text{-}(3\text{-hidroxi-oct-1-trans-enil}) \\ \text{ciclopent-2-en-1}\alpha\text{-il} \end{array} \right] \text{acetato}$ en vez del compuesto 3-hidroxidecenilo, para dar 2,3,3 β ,6 β -tetrahidro-5 α -hidroxi-4 β -(3-hidroxi-oct-1-trans-enil)-6 β -iodo-2-oxociclopenteno $\left[\begin{array}{l} \text{b} \\ \text{f} \end{array} \right] \text{furano}$, $R_F = 0,3$ (acetato de etilo en dicloruro de metileno 50 %). El espectro r.m.n. en deuterio-cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):
5. 3,5 , 2H, amplio, 2hidroxilos
10. 4,05, 3H, multiplete, $>\text{CHOH}$ y $>\text{CHI}$
- 5,1 , 1H, multiplete, protón C-6a
- 5,6 , 2H, multiplete, protones olefínicos.
- La solución de la sal sódica utilizada como material de partida fué preparada mediante el proceso descrito en la segunda parte del Ejemplo 1, mediante los siguientes intermediarios: la enona, $R_F = 0,35$ (dicloruro de metileno). El espectro r.m.n. en deuterio-cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):
15. 0,9 , 3H, triplete, metilo
20. 1,1-1,8, 6H, multiplete, $-\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
- 6,0-6,8, 4H, multiplete, protones olefínicos;
- el enol, $R_F = 0,35$ (acetato de etilo en dicloruro de metileno 5 %). El espectro r.m.n. en deuterio-cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):
25. 4,0 , 1H, multiplete, $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}_5\text{H}_{11}$
- 5,6 , 2H, multiplete, protones olefínicos de cadena lateral
- 6,1 , 1H, multiplete, }
 6,35 , 1H, multiplete } protones C-2 y C-3;
- la enol cetona, $R_F = 0,25$ (acetato de etilo en dicloruro de metileno 10 %). Picos de r.m.n. característicos (valores del-
- 30.

411274

- 24 -



ta) en deuterio-cloroformo:

- 0,90, 3H, grupo metilo
 2,05, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CO-}$
 3,05, 2H, protones cabeza de puente
 5. 4,0, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{HOH}$
 5,5-6,5, 4H, protones olefínicos.

Ejemplo 4.

- Se repitió el proceso del Ejemplo 2, empleando 2,3,3 abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-4beta-(3-hidroxi oct-1-
 10. trans-enil)-6beta-yodo-2-oxociclo-penteno $\left[\text{b} \right]$ furano en vez del correspondiente compuesto 3-hidroxi-decenilo, para dar 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-4beta-(3-hidroxi oct-1-
 15. trans-enil)-2-oxociclopenteno- $\left[\text{b} \right]$ furano, $R_F = 0,23$ y $0,27$ (acetato de etilo). El espectro r.m.n. en deuterio-cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):

1,7-2,05, 1H, multiplete }
 2,1-2,9, 5H, multiplete } protones C-3, C-3a, C-4 y C-6
 4,0, 2H, multiplete, >CH(OH) .

20. El espectro de masa de los derivados bis-(trimetilsililo) mostraron $M^+ = 412.2474$ (calculado de $\text{C}_{21} \text{H}_{40} \text{O}_4 \text{Si}_2$, $M^+ = 412.2465$). El producto resultó idéntico por cromatografía en capa delgada, r.m.n. y espectro de masa, con una muestra auténtica.

25. Ejemplo 5

- Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 1 empleando sodio $\left[4\text{alfa-hidroxi-5beta-(3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-
 30. trans-enil)ciclopent-2-en-1alfa-il} \right]$ acetato en vez del compuesto 3-hidroxi decenilo para dar 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-4-beta-(3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-



trans-enil)-6beta-iodo-2-oxociclopenteno[γ]/furano, $R_F = 0,38$
(acetato de etilo en dicloruro de metileno 50 %).

5. La solución de la sal sódica empleada como material de partida se preparó mediante el proceso descrito en la segunda parte del Ejemplo 1, empleando los siguientes intermediarios: la enona, $R_F = 0,5$ (dicloruro de metileno). El espectro r.m.n. en deuterio-cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):

1,1, 3H, doblete, metilo

10. 5,9-6,8, 4H, multiplete, protones olefínicos

7,2, 5H, multiplete, aromático;

el enol, $R_F = 0,15$ (dicloruro de metileno). El espectro r.m.n. en deuterio-cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):

15. 5,5, 2H, multiplete, protones olefínicos de cadena lateral

7,2, 5H, multiplete, aromático;

la enolcetona, $R_F = 0,25$ (acetato de etilo en dicloruro de metileno 10 %).

20. Ejemplo 6

Se repitió el proceso del Ejemplo 2 utilizando 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-4beta-(3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-trans-enil)-6beta-iodo-2-oxociclopenteno[γ]/furano en vez del correspondiente compuesto 3-hidroxidecenilo para dar 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-4beta-(3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-trans-enil)-2-oxociclopenteno[γ]/furano, $R_F = 0,30$ y $0,27$ (acetato de etilo). El espectro r.m.n. en deuterio-cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):

30. 0,8, 3H, multiplete, metilo

411274

- 26 -



- 4,0, 2H, multiplete, >CH(OH)
 4,8, 1H, multiplete, protón C-6a
 5,5, 2H, multiplete, protones olefínicos
 7,3, 5H, multiplete, aromático

5. El espectro de masa del derivado bis-(trimetilsililo) mostró $M^+ = 460.2465$ (calculado para $C_{23}H_{40}O_4Si_2$, $M^+ = 460.2460$).

Ejemplo 7

10. Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 1 empleando sodio \square 4alfa-hidroxi-5beta-(3-hidroxi-4-p-clorofenoxi-but-1-trans-enil)ciclopent-2-en-1alfa-il \square acetato en vez del compuesto 3-hidroxidecenilo, para dar 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-4beta-(3-hidroxi-4-p-clorofenoxi-but-1-trans-enil)-6beta-iodo-2-oxociclopenteno \square b \square furano, $R_F = 0,4$ (acetato de etilo en dicloruro de metileno 50 %). El espectro r.m.n. en deuterio-cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):

15. 2,0-3,0, 4H, multiplete, protones C-3, C-3a y C-4
 3,8-4,1, 4H, multiplete, protones C-5, C-6 y $-\text{CH}_2\text{O}-$
 4,5, 1H, multiplete, cadena lateral >CH(OH)
 20. 5,1, 1H, multiplete, protón C-6a
 5,8, 2H, multiplete, protones olefínicos.

25. La solución de la sal sódica utilizada como material de partida se preparó mediante el proceso descrito en la segunda parte del Ejemplo 1, utilizando los siguientes intermedios:

- la enona $R_F = 0,45$ (dicloruro de metileno). El espectro r.m.n. en deuterio-cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):

30. 4,61, 2H, singlete, $-\text{CH}_2\text{O}$
 6,1-7,5, 8H, multiplete, protones olefínicos y aromáticos.



- el enol, $R_F = 0,2$ (dicloruro de metileno). El espectro de r.m.n. en deuterio-cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):
- 3,8, 2H, multiplete, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O-}$
 - 5. 4,4, 1H, multiplete, cadena lateral >CH(OH)
 - 5,7, 2H, multiplete, protones olefínicos de cadena lateral
 - 6,1-6,4, 2H, multiplete, protones C-2 y C-3
 - 6,8-7,3, 4H, multiplete, aromático;
- la enolcetona, $R_F = 0,30$ (acetato de etilo en dicloruro de metileno 10 %). Los picos característicos r.m.n. (valores delta) en deuterio-cloroformo:
- 10. 2,0, 2H, multiplete, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CO-}$
 - 3,0, 2H, multiplete, protones de cabeza de puente
 - 3,8, 2H, multiplete, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O-}$
 - 15. 5,4-7,4, 8H, protones olefínicos y aromáticos.

Ejemplo 8

- Se repitió el proceso del Ejemplo 2 empleando 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-4beta-(3-hidroxi-4-p-clorofenoxi-but-1-trans-enil)-6beta-iodo-2-oxociclo-penteno/b/furano en vez del correspondiente compuesto 3-hidroxi-decenilo, para dar 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-4beta-(3-hidroxi-4-p-clorofenoxibut-1-trans-enil)-2-oxociclopenteno [b]furano, $R_F = 0,3$ (acetato de etilo). El espectro r.m.n. en deuterio-cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):
- 20. 2,2-2,7, 6H, multipletes, protones C-3, C-3a, C-4 y C-6
 - 3,9, 2H, multiplete, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O-}$
 - 5,6, 2H, multiplete, protones olefínicos
 - 6,5-7,3, 4H, multiplete, protones aromáticos.
25. El producto era idéntico por cromatografía en capa delgada y
- 30.

411274

- 28 -

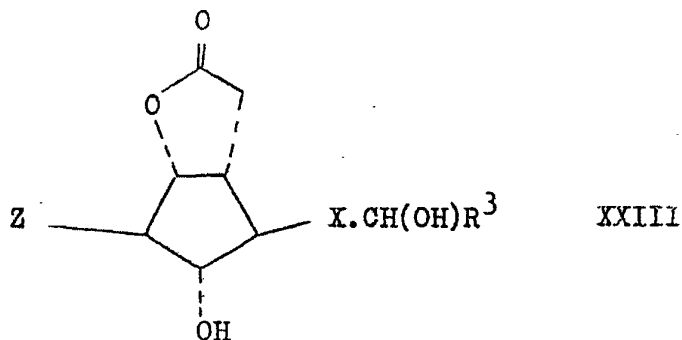


r.m.n., a una muestra auténtica.

- NOTA -

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Inglaterra, con fecha 4 de febrero de 1972, bajo el número
10. 5353/72, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE CICLOPENTANO; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

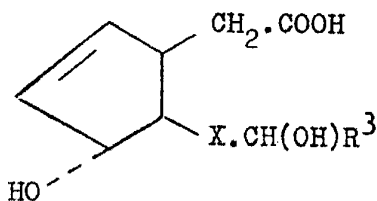
1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de ciclopentano, de fórmula:



20. en la cual X se elige entre un radical etileno y trans-vinil ideno, Z es uno de los átomos de cloro, bromo e iodo, y R³ se elige entre los radicales alquilo y alqueno tanto de cadena recta cuanto ramificada, con 4 a 10 átomos de carbono; un radical de la fórmula -A¹.OR⁴, en donde A¹ es un radical



- alquileo con 1 a 9 átomos de carbono y R^4 es un radical alquilo con 1 a 9 átomos de carbono así como un radical cicloalquilo con 5 a 7 átomos de carbono, siempre que A^1 y R^4 conjuntamente contengan hasta 10 átomos de carbono; un radical de la fórmula $-A^2R^5$, en donde A^2 es un radical alquileo con 2 a 3 átomos de carbono, que puede llevar 1 a 2 sustituyentes alquilo cada uno de 1 a 4 átomos de carbono, y R^5 es un radical arilo que está insustituído y que también puede llevar uno de los siguientes sustituyentes: átomos de halógeno, radicales nitro, alquilo, halogenoalquilo y alcoxi cada uno de 1 a 3 átomos de carbono, radicales dialquilamino en donde cada alquilo contiene entre 1 y 3 átomos de carbono; un radical de la fórmula $-A^3.A^4.R^6$, en donde A^3 es un radical alquileo con 1 a 3 átomos de carbono que puede llevar como sustituyentes hasta 2 radicales alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, A^4 se elige entre átomos de oxígeno y de azufre, radicales sulfinilo y alquilimino, este último con hasta 4 átomos de carbono y R^6 es uno de los radicales arilo, bencilo y furfurilo que puede llevar uno de los siguientes sustituyentes: radicales hidroxí, nitro y fenilo, átomos de halógeno, radicales alquilo, alqueno, halogenoalquilo, alcoxi, alquenoiloxi y acilamino con 1 a 4 átomos de carbono y radicales dialquilamino en donde cada alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono; caracterizado porque comprende la reacción de un ácido ciclo-pentenilacético de fórmula:



XXIV





así como una sal del mismo, en donde R³ y X tienen los significados expresados, con un agente acuoso de cloración, bromación, o iodación, indistintamente.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho agente es consecuencia de la adición del halógeno requerido o de la correspondiente N-Halógeno-succinimida, indistintamente, a un medio de reacción acuoso, así como puede estar elegido entre uno de los siguientes compuestos: ácido hipocloroso, un derivado del mismo y un tri-ioduro de metal alcalino.
- 10.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el agente de iodación es tri-ioduro de potasio.

15. 4ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de ciclopentano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 30 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 JUN. 1975

20.

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

L. GOMEZ ACEBO Y ROBAY
F. a. Firmado: L. Gomez Acebo y Robay

