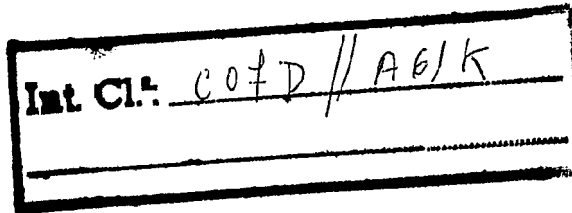


P.- 60.686

HOE 74/F 178

438728 17 JUN 1975



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

A nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República
Federal Alemana.

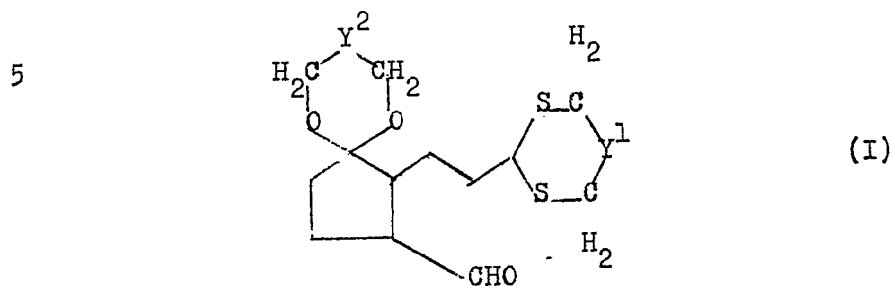
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
CICLOPENTANO".

7-7-75

- 1 -

**POOR
QUALITY**

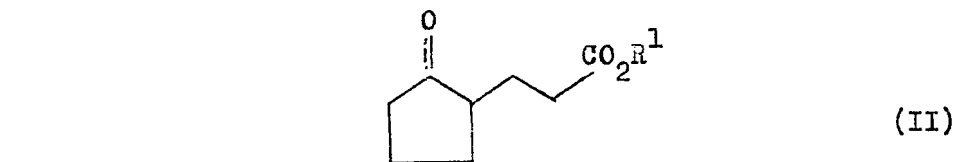
Objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de derivados de ciclopentano de la fórmula I



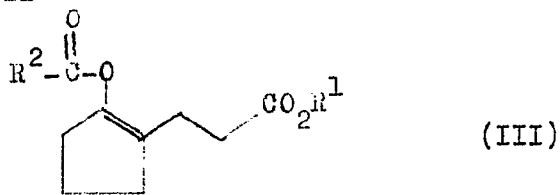
en la que Y^1 e Y^2 son iguales o diferentes, y significan un enlace simple, un grupo $-CH_2-$ o un grupo



El procedimiento está caracterizado porque a₁) un éster de ácido 3-(2-oxopentil)-propiónico de la fórmula II

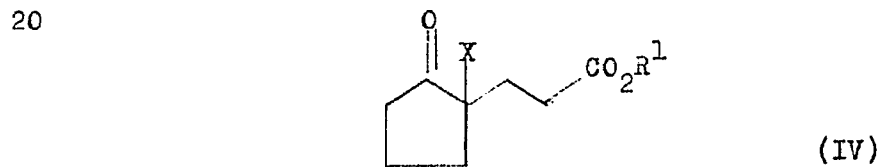


5 en la que R^1 significa un radical alcoholo no ramifi-
 cado o ramificado, con 1 a 4 átomos de carbono, o un
 radical cicloalcoholo con hasta 6 átomos de carbono,
 se hace reaccionar con el enol-éster de una cetona de
 bajo punto de ebullición, para formar un compuesto de
 la fórmula III



15 en la que R^1 tiene el mismo significado que en la fór-
 mula II, y R^2 significa un radical alcoholo con 1 - 7
 átomos de carbono,

a₂) el enol-éster de la fórmula III es transformado, con
 un agente de halogenación adecuado, en una halógeno-ce-
 tona de la fórmula IV

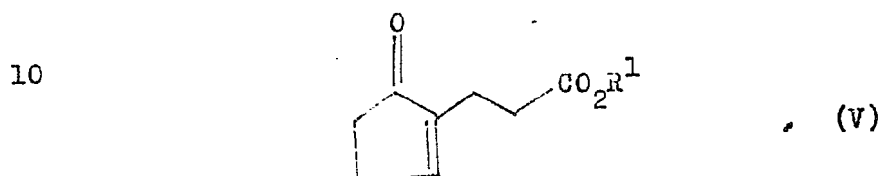


25

en la que R^1 tiene el mismo significado que en la fórmula II y X significa cloro o bromo, o

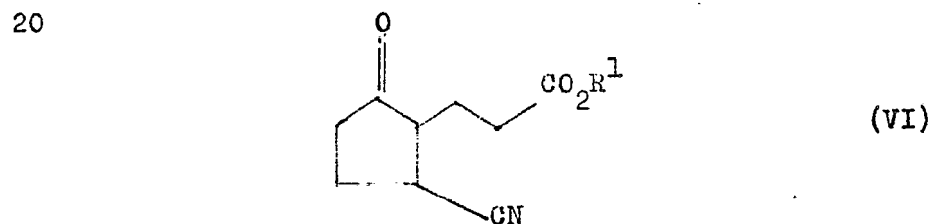
a₂') el cetoéster de la fórmula II es halogenado directamente para formar compuestos de la fórmula IV,

5 a₃) a partir de la halógeno-cetona de la fórmula IV se separa halogenuro de hidrógeno con un agente fijador de ácidos adecuado, formándose un cetoéster insaturado de la fórmula V



15 en la que R^1 tiene el mismo significado que en la fórmula II,

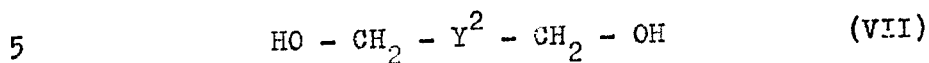
a₄) el cetoéster insaturado de la fórmula V se hace reaccionar con cianuro de hidrógeno o con una cianhidrina, en medio alcalino, para formar un nitrilo de la fórmula VI



25 en la que R^1 tiene el mismo significado que en la fór-

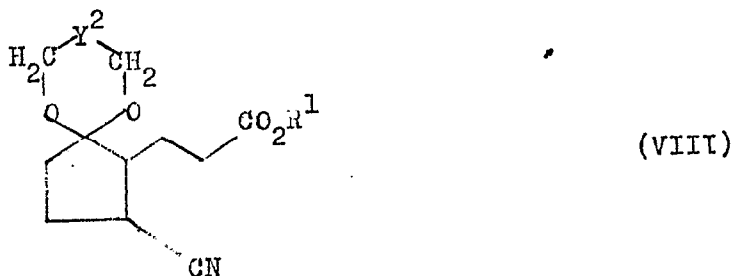
mula II,

a₅) el nitrilo de la fórmula VI se hace reaccionar con un diol de la fórmula VII



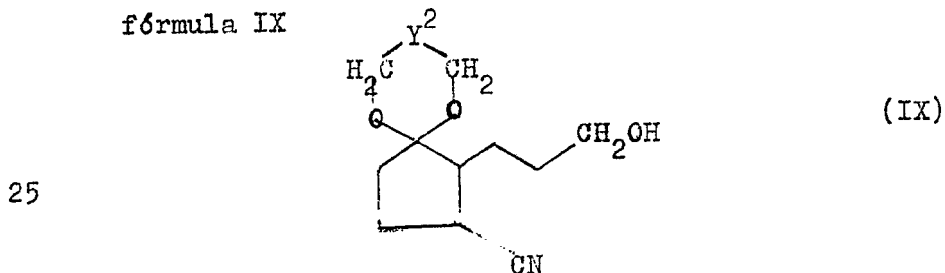
en la que Y² tiene el mismo significado que en la fórmula I, en presencia de catalizadores ácidos, para formar un cetal de la fórmula VIII

10



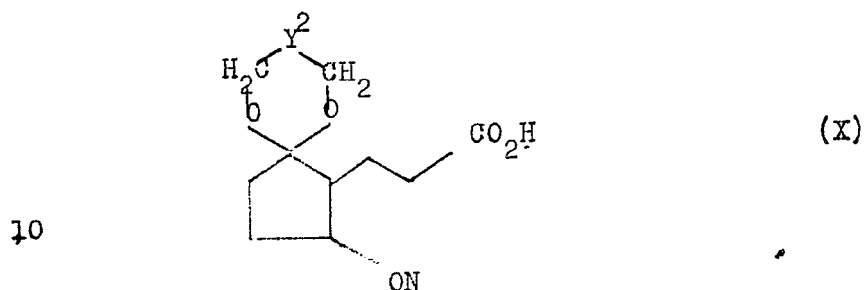
en la que R¹ tiene el mismo significado que en la fórmula II e Y² tiene el mismo significado que en la fórmula I,

20 a₆) un cetal de la fórmula VIII es reducido, con un agente reductor adecuado, para formar un alcohol de la fórmula IX



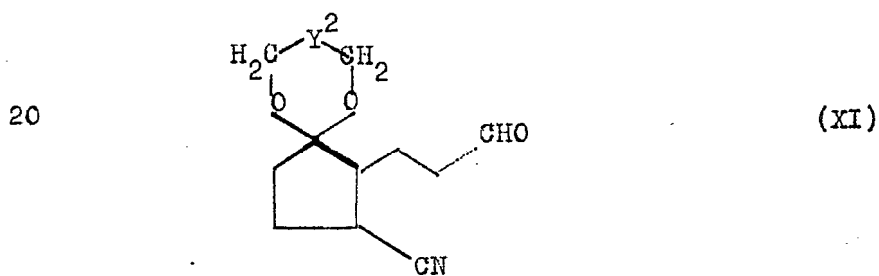
en la que Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I, o

5 a₆') un cetal de la fórmula VIII es saponificado selectivamente con bases acuosas para formar un ácido carboxílico de la fórmula X



15 en la que Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I, y éste es reducido a continuación para formar el alcohol de la fórmula IX,

a₇) el alcohol de la fórmula IX es oxidado para formar un aldehído de la fórmula XI

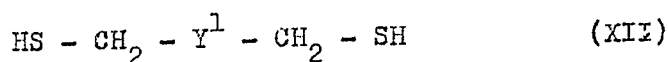


25 en la que Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula

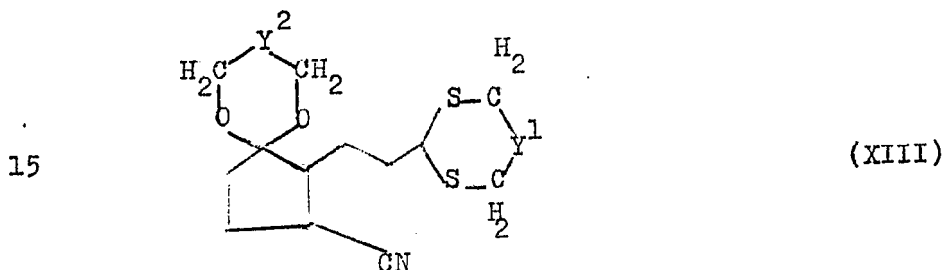
mula I, o

a₇) un éster de la fórmula VIII es reducido para formar un aldehído de la fórmula XI,

5 a₈) el aldehído de la fórmula XI es transformado con un ditiol de la fórmula XII



10 en la que Y¹ tiene el mismo significado que en la fórmula I, en presencia de catalizadores ácidos, en un compuesto de la fórmula XIII



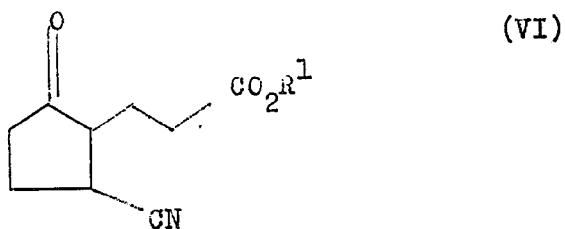
20 en la que Y¹ e Y² tienen los mismos significados que en la fórmula I, y

a₉) el compuesto de la fórmula XIII es reducido para formar un aldehído de la fórmula I, o

b₁) un compuesto de la fórmula VI

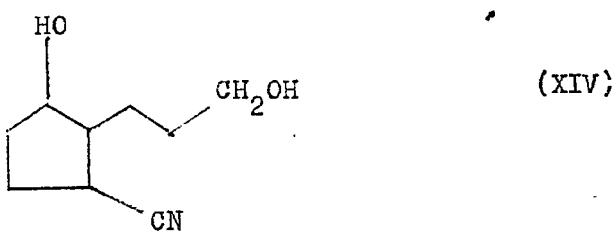
25

5



en la que R^1 tiene el mismo significado que en la fórmula II, es reducido con un agente reductor adecuado para formar el diol de la fórmula XIV

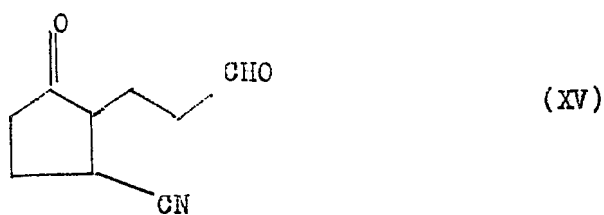
10



15

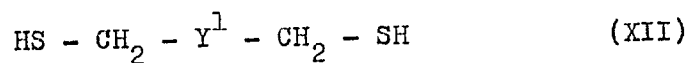
b₂) el diol de la fórmula XIV es oxidado para formar el cetoaldehído de la fórmula XV

20



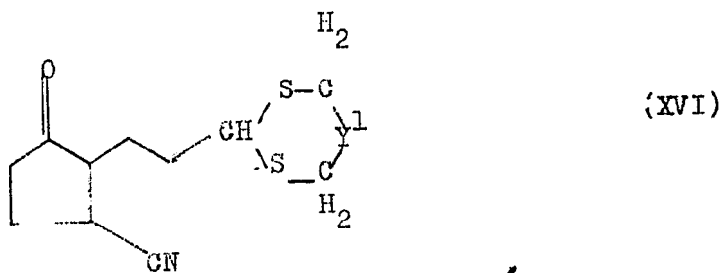
25

b₃) el cetoaldehído de la fórmula XV se hace reaccionar selectivamente con un ditiol de la fórmula XII



en la que Y^1 tiene el mismo significado que en la fórmula I, para formar un compuesto de la fórmula XVI

5

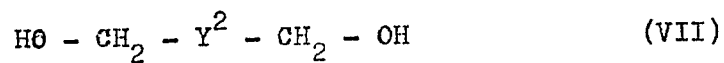


10

en la que Y^1 tiene el mismo significado que en la fórmula I,

15

b₄) el compuesto de la fórmula XVI se transforma con un diol de la fórmula VII

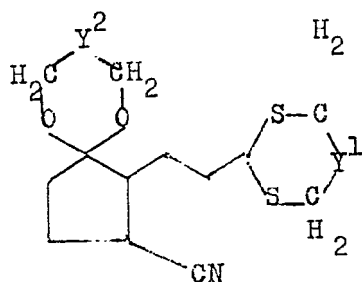


20

en la que Y^2 tiene el mismo significado de la fórmula I, en presencia de catalizadores ácidos, en un compuesto de la fórmula XIII

25

5



(XIII)

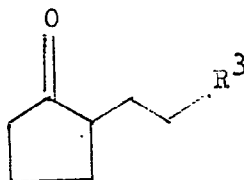
10

en la que Y^1 e Y^2 tienen los mismos significados que en la fórmula I, y

b₅) el compuesto de la fórmula XIII es reducido para formar un aldehído de la fórmula I, o

c₁) un derivado de ciclopentanona de la fórmula XVII

15

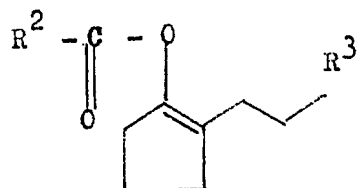


(XVII)

20

en la que R^3 significa el grupo nitrilo o un grupo dialcohilaminocarbonilo de bajo peso molecular, se hace reaccionar con el emoléster de una cetona de bajo punto de ebullición, para formar un compuesto de la fórmula XVIII

25

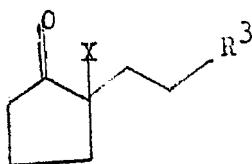


(XVIII)

5

en la que R^2 tiene el mismo significado que en la fórmula III y R^3 tiene el mismo significado que en la fórmula XVII,

10 c_2) el compuesto de la fórmula XVIII es transformado en una halógeno-cetona de la fórmula XIX

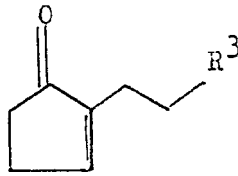


15

en la que R^3 tiene el mismo significado que en la fórmula XVII y X significa cloro o bromo, o

20 c_2') un derivado de ciclopentanona de la fórmula XVII es halogenado directamente para formar un compuesto de la fórmula XIX,

25 c_3) a partir de la halógenocetona de la fórmula XIX se separa halogenuro de hidrógeno, formándose un derivado de ciclopentanona de la fórmula XX



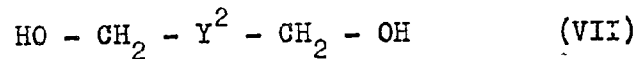
(XX)

5

en la que R^3 tiene el mismo significado que en la fórmula XVII,

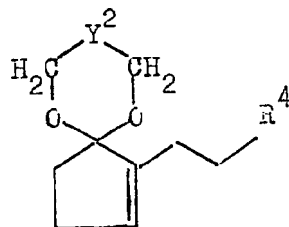
c₄) a partir de un derivado de ciclopentenona de las fórmulas XX ó V, por reacción con un diol de la fórmula VII

10



en la que Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I, se prepara un cetal de la fórmula XXI

15



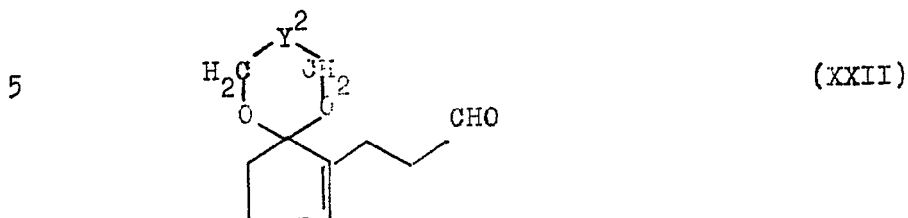
(XXI)

20

en la que R^4 significa nitrilo, un grupo alcóxicarbonilo con 2 a 7 átomos de carbono, o un grupo dialcoholamino-carbonilo de bajo peso molecular, e Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I,

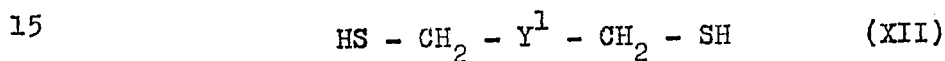
25

c₅) el cetal de la fórmula XXI es reducido para formar un aldehído de la fórmula XXII

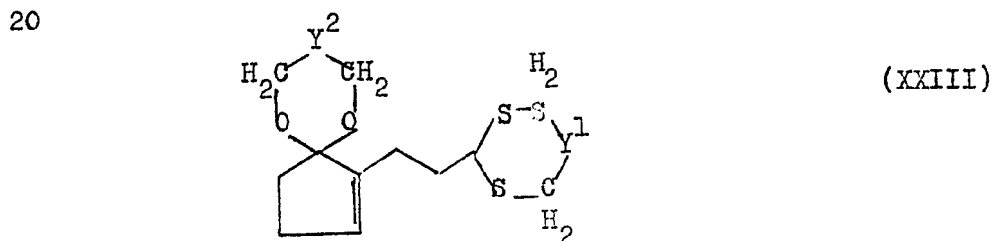


10 en la que Y² tiene el mismo significado que en la fórmula I,

c₆) el aldehído de la fórmula XXII es transformado, por reacción con un ditiol de la fórmula XII



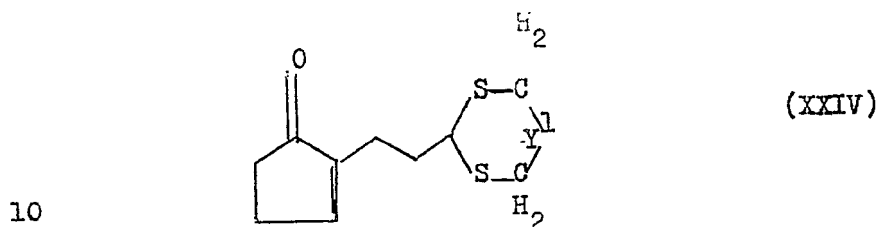
en la que Y¹ tiene el mismo significado que en la fórmula I, en un tioacetal de la fórmula XXIII



25

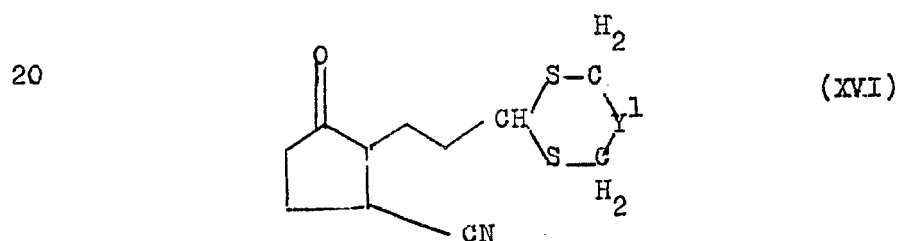
en la que Y^1 e Y^2 tienen los mismos significados que en la fórmula I,

5 c₇) a partir del compuesto de la fórmula XXIII se elimina selectivamente la agrupación cetal, obteniéndose un compuesto de la fórmula XXIV



en la que Y^1 tiene el mismo significado que en la fórmula I,

15 c₈) con el compuesto de la fórmula XXIV se hace reaccionar por adición cianuro de hidrógeno, formándose un compuesto de la fórmula XVI

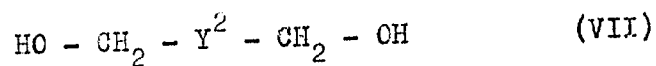


25

en la que Y^1 tiene el mismo significado que en la fórmula I,

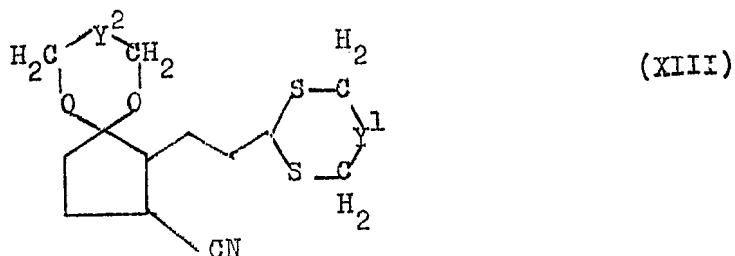
c₉) el compuesto de la fórmula XVI es transformado con un diol de la fórmula VII

5



en la que Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I, en presencia de catalizadores ácidos, en un compuesto de la fórmula XIII

10



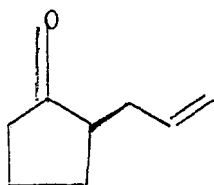
y

c₁₀) el compuesto de la fórmula XIII es reducido para formar un aldehído de la fórmula I, o

20

d₁) con 2-alil-2-ciclopenten-1-ona de la fórmula XXV

25

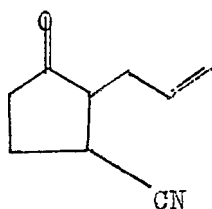


(XXV)

5

se hace reaccionar por adición cianuro de hidrógeno, en medio básico, para formar el nitrilo de ácido 2-
-alil-3-oxociclopentancarboxílico de la fórmula XXVI

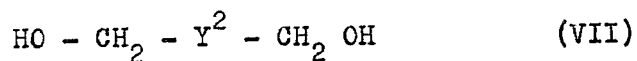
10



(XXVI)

15

d₂) el nitrilo de la fórmula XXVI obtenido, es trans-
formado con un diol de la fórmula VII

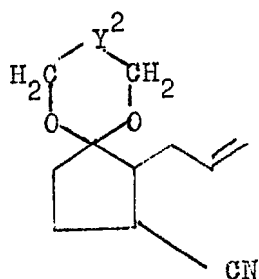


20

en la que Y² tiene el mismo significado que en la fór-
mula I, con catálisis ácida, en un cetal de la fórmula
XXVII

25

7-7-75

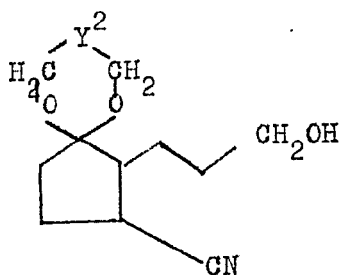


(XXVII)

5

en la que Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I,

10 d_3) el cetal de la fórmula XXVII es hidroborado, formándose un alcohol de la fórmula IX



(IX)

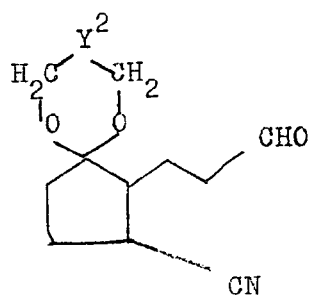
15

20 en la que Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I,

d_4) el alcohol de la fórmula IX es oxidado para formar un aldehído de la fórmula XI

25

5



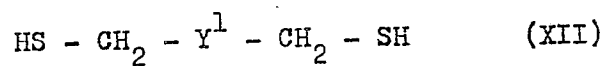
(XI)

10

en la que Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I,

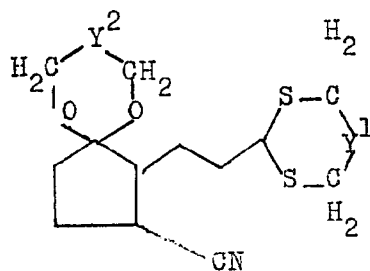
d₅) el aldehído de la fórmula XI es transformado con un ditiol de la fórmula XII

15



en la que Y^1 tiene el mismo significado que en la fórmula I, en presencia de catalizadores ácidos, en un compuesto de la fórmula XIII

20



(XIII)

25

7-7-75

en la que Y^1 e Y^2 tienen el mismo significado que en la fórmula I, y

d₆) el compuesto de la fórmula XIII es reducido para formar un aldehído de la fórmula I.

5

Entre los significados mencionados para los radicales R^1 y R^2 son preferidos, para R^1 radicales alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, y para R^2 radicales alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono.

10

El procedimiento según la invención comienza (a₁) con la reacción de ésteres de ácido 3-(2-oxociclo-pentil)-propiónico de la fórmula II, que se pueden preparar según un procedimiento descrito en J. Amer. Chem. Soc, 85, 207 (1963), para formar enolésteres de la fórmula III. Esta reacción se consigue según métodos conocidos de por sí, por ejemplo haciendo reaccionar con ésteres de enoles, que se derivan de cetonas de bajo punto de ebullición. Como enoléster entra en consideración de preferencia acetato de isopropenilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de catalizadores ácidos, tales como por ejemplo, ácido para-toluenosulfónico, ácido sulfúrico concentrado o intercambiadores de iones ácidos, en presencia o en ausencia de un disolvente inerte, tal como por ejemplo ciclohexano o benceno.

25

Una forma preferida de realización del procedimiento consiste en que se calienta un éster alcohólico inferior de ácido 3-(2-oxociclo-pentil)-propiónico con acetato de isopropenilo en exceso, en presencia de cantidades catalíticas de ácido para-
5 -toluenosulfónico, y se separa por destilación la acetona que se forma durante la reacción. Después del término de la reacción se elimina el ácido, por ejemplo con carbonato de sodio, y se obtiene el enoléster III
10 deseado por destilación en vacío.

Los enolésteres de la fórmula general III se pueden transformar, con agentes de halogenación, tales como por ejemplo N-bromosuccinimida o halógeno elemental, de preferencia bromo, en halógeno-cetonas de la
15 fórmula IV (a₂). Como medio de reacción son adecuados disolventes inertes, tales como hidrocarburos, por ejemplo éter de petróleo o ciclohexano, o hidrocarburos halogenados, tales como tetracloruro de carbono, cloroformo o cloruro de metileno, eventualmente en combinación
20 con agua.

La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -10 y + 50°C, de preferencia entre -5 y + 5°C, trabajándose ventajosamente en presencia de agentes fijadores de ácidos, tales como bicarbonato de sodio o
25 carbonato de calcio.

Una forma de realización preferida del procedimiento consiste en que a una mezcla del enol-éster III en cloroformo/agua se le añade gota a gota, a 0°C, la cantidad equimolar de bromo, y la bromoacetona deseada se aísla después de lavado y de concentración por evaporación de la fase orgánica.

El producto bruto es sometido a la reacción de deshidrohalogenación siguiente, de preferencia sin ninguna purificación adicional.

Las halógenocetonas de la fórmula IV se pueden obtener también de un modo sencillo (a_2'), haciendo reaccionar directamente los cetoésteres de la fórmula II con un agente de halogenación, tal como por ejemplo, halógeno elemental, de preferencia cloro o bromo, un hipohalogenito, tal como hipobromito de sodio, una N-halogenoimida, tal como N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida, o de preferencia con cloruro de sulfurilo.

La reacción puede ser llevada a cabo sin disolvente, pero ventajosamente se lleva a cabo en disolventes inertes, tal como, por ejemplo en hidrocarburos, tales como pentano o ciclohexano, en hidrocarburos halogenados, tales como tetracloruro de carbono o cloroformo o 1,2-dicloroetano, o en ácidos carboxílicos de bajo peso molecular, tales como ácido acético, eventualmente en presencia de un agente fijador de ácidos,

tal como bicarbonato de sodio o carbonato de calcio.

La reacción de halogenación se lleva a cabo a temperaturas desde -50 hasta 100°, de preferencia desde -10 hasta 30°C.

5 Una forma preferida de realización del procedimiento consiste en que a una solución del óster II en tetracloruro de carbono se le añade gota a gota, a 0 - 30°C, cloruro de sulfurilo, y la mezcla de reacción, después del cese del desprendimiento de gas,
10 se concentra por evaporación. El residuo se recoge en un disolvente no miscible con agua y se lava con solución de bicarbonato hasta reacción neutra. Por concentración se obtiene la cloroacetona bruta, que convenientemente se hace reaccionar adicionalmente sin ninguna
15 purificación adicional.

Para la preparación de halogenuro de hidrógeno a partir de las halógeno-cetonas IV para formar los compuestos V (a₃) son adecuadas sustancias fijadoras de ácidos, por ejemplo bases orgánicas e inorgánicas,
20 por ejemplo aminas alifáticas y heterocíclicas, tales como trietilamina, etildiciclohexilamina, N,N-dimetil-anilina, N-fenilmorfolina, 1,5-diazabicyclo [3,4,0] -nono-5, piridina, quinolefina colidina, hidrazinas tales como tetrametilhidrazina o dinitrofenilhidrazina, alco-
25 holatos tales como metilato de sodio o butilato terciario

rio de potasio, amidas tales como amida de sodio, hidruros tales como hidruro de sodio, fosfinas tales como trifenilfosfina, fosfitos tal como fosfito de trimetilo, óxidos metálicos tal como óxido de plata, intercambiadores de iones básicos, o sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como acetato de sodio, mesitoato de benciltrimetilamonio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio, o halogenuros tales como fluoruro de sodio, cloruro de tetraetilamonio, cloruro de litio o bromuro de litio.

La reacción de deshidrohalogenación se puede llevar a cabo en presencia o en ausencia de un disolvente adecuado. Disolventes adecuados son hidrocarburos alifáticos o aromáticos, tales como por ejemplo éter de petróleo, ciclohexano o benceno, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, tetracloroetileno, éteres tales como dietiléter, dioxano o tetrahidrofurano, alcoholes de bajo peso molecular tales como etanol, ésteres tales como acetato de etilo, cetonas tales como acetona, nitrilos tales como acetonitrilo, o, en combinación con los halogenuros antes citados como base, de preferencia disolventes apróticos dipolares, tales como por ejemplo dimetilformamida, dimetilsulfóxido, sulfolano, N-metilpirrolidona o hexa-

metil-triamida de ácido fosfórico.

La reacción se realiza a temperaturas desde -30 hasta 150°, de preferencia desde 0 hasta 50°. En el caso de una forma preferida de realización del procedimiento, el halogenuro de hidrógeno es separado en un disolvente inerte, tal como benceno o tetracloruro de carbono, con trietilamina a temperaturas de 10 - 50°C. La mezcla de reacción se lava a continuación con agua y con ácido acético diluido, y el compuesto se obtiene por destilación. Contiene en pequeña cantidad el derivado de ciclopentanona saturado II, que sin embargo puede ser fácilmente separado en la destilación de la siguiente etapa de reacción VI.

Para la preparación de los nitrilos VI (a₄) se hace reaccionar por adición cianuro de hidrógeno con la cetona α, β -insaturada V, en presencia de catalizadores básicos. Como manantial de cianuro de hidrógeno entran en consideración cianuros, tales como cianuro de sodio y cianuro de potasio, de preferencia en presencia de algo menos que la cantidad equimolar de un ácido, de forma que el medio de reacción permanezca básico.

Especialmente bien adecuados para esta reacción son ácido cianhídrico o una cianhidrina, como por ejemplo la acetoncianhidrina, en presencia de un catalizador básico tal como cianuro de sodio, carbonato de po-

tasio, de un alcoholato de un metal alcalino tal como metilato de sodio, o de un intercambiador de iones básico.

5 La reacción puede realizarse en ausencia o en presencia de un disolvente adecuado. Disolventes adecuados son hidrocarburos tales como benceno o ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno o tetracloruro de carbono, éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano, cetonas tales como
10 acetona, nitrilos tales como acetonitrilo, y disolventes apróticos dipolares, tales como por ejemplo dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

Especialmente preferidos son los alcoholes de bajo peso molecular, tales como por ejemplo metanol,
15 etanol o butanol terciario. La reacción por adición de cianuro de hidrógeno puede realizarse a temperaturas desde -20 hasta + 100°, de preferencia desde 10 hasta 50°C.

Una forma preferida de realización del procedimiento consiste en que la ciclopentanona V se hace
20 reaccionar con un ligero exceso de acetoncianhidrina en el alcohol R^1-OH , en presencia de cantidades catalíticas de un alcoholato R^1-OMe , teniendo R^1 el mismo significado que en la fórmula II y significando Me un metal, de preferencia un metal alcalino tal como sodio, a la
25 temperatura ambiente.

Al término de la reacción y eventualmente de neutralización de la solución, la mezcla de reacción se reparte entre agua y un disolvente no miscible con agua, y el nitrilo VI se obtiene por destilación de la fase orgánica.

En principio hay que contar en esta etapa de la reacción con la aparición de isómeros cis-trans. Sin embargo, basándose en las investigaciones de D. Varch y otros, Bull. Soc. Chim. 6, 1622 (1965), en condiciones alcalinas es preferida la configuración trans, más estable.

En el curso del procedimiento aquí descrito para la preparación de compuestos de la fórmula general I, se describen en lo que sigue de modo múltiple nitrilos espirocíclicos (tales como por ejemplo compuestos de las fórmulas VIII, IX, X, XI, XII, XXVI), en los que, en condiciones de equilibrio, es decir en medio alcalino, pueden aparecer mezclas de isómeros cis-trans, que pueden ser desdobladas cromatográficamente. Se puede continuar trabajando con los isómeros puros o con las mezclas de isómeros, lo que sin embargo carece de importancia para el curso posterior de la síntesis, puesto que al final de la síntesis de prostaglandina, las dos cadenas laterales alifáticas junto al anillo de ciclo-pentanona adoptan, en condiciones alcalinas, la confi-

guración trans, termodinámicamente más estable.

Las líneas de enlaces trazadas en las fórmulas mostradas de los derivados de nitrilo de ácido ciclopentancarboxílico abarcan por consiguiente tanto
5 los isómeros cis como los trans.

Los cetales de la fórmula VIII (a_5) se obtienen a partir de las cetonas VI por condensación con dioles de la fórmula VII, catalizada por ácidos. La
10 reacción se realiza de preferencia en presencia de sustancias fijadoras de agua, tales como $MgSO_4$, $CaCl_2$, tamices moleculares (de preferencia con un tamaño de poros de 3 - 4 Å), de un ortoéster, o por destilación azeotrópica del agua formada.

Como catalizadores ácidos son adecuados por
15 ejemplo ácidos tales como ácido para-toluenosulfónico, ácido oxálico o ácido fumárico, intercambiadores de iones ácidos, o ácidos de Lewis tales como eterato de trifluoruro de boro. La formación de cetal se lleva a cabo ventajosamente en disolventes apróticos, tales como hidro-
20 carburos clorados, por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, o de éteres de cadena abierta o cíclicos, tales como dialcoholéteres, glicoldialcoholéteres, diglicoldialcoholéteres, tetrahidrofurano o dioxano.

Son especialmente preferidos hidrocarburos
25 tales como benceno, tolueno o xileno.

En una forma preferida de realización de esta etapa del procedimiento, la cetona VI se calienta con 1 - 3 moles del diol VII en benceno o tolueno, en presencia de eterato de trifluoruro de boro, y el agua de reacción se separa por destilación azeotrópica. El producto de reacción se puede purificar por destilación, después de la transformación.

La función éster de los compuestos VIII se puede reducir selectivamente para formar los alcoholes de la fórmula IX (a_6). Para ello son adecuados hidruros complejos de metales, por ejemplo bis-(2-metoxi-etoxi)-aluminio-hidruro de sodio (Vitride) o borohidruro de litio. El borohidruro de litio puede ser también preparado in situ a partir de borohidruro de sodio y de cloruro de litio. Disolventes preferidos para esta reacción de reducción son hidrocarburos tales como benceno, y en especial éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o dietilenglicoldimetiléter.

En una forma preferida de realización del procedimiento según la invención, el éster VIII se calienta a reflujo durante aproximadamente 2 - 4 horas con borohidruro de litio en tetrahidrofurano, a continuación se neutraliza con ácido acético glacial, y el producto, después de evaporación del disolvente, se recoge en un disolvente no miscible con agua, por ejemplo

dietiléter. Después de lavado con agua y de concentración, se obtiene el alcohol IX bruto, que puede ser hecho reaccionar de modo adicional directamente o puede ser purificado por destilación o por cromatografía.

5 Los alcoholes de la fórmula IX se obtienen también (a_6') saponificando selectivamente los ésteres VIII para formar los ácidos carboxílicos X, por ejemplo con (1 a 1,5 moles) de una base, tal como KOH, en un disolvente adecuado, tal como etanol o una mezcla de
10 dioxano/agua, a temperaturas entre 0 y 50°, de preferencia a la temperatura ambiente, y reduciendo a continuación los ácidos carboxílicos X así preparados, con un agente reductor selectivo, para formar los alcoholes IX. Para esta reacción son adecuados en especial bora-
15 nos, tales como por ejemplo diborano, en un disolvente adecuado, tal como dimetoxietano o tetrahidrofurano.

La oxidación de compuestos de la fórmula IX para formar compuestos de la fórmula XI (a_7) se realiza con agentes oxidantes que son habituales para la oxida-
20 ción de alcoholes alifáticos para formar aldehidos. Algunos métodos están indicados, por ejemplo, en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, volumen 7/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954, páginas 159 y siguientes.

25 Otros agentes oxidantes adecuados son tetra-

acetato de plomo, dióxido de manganeso, los complejos formados a partir de tioéteres, tales como sulfuro de dimetilo o tioanisol, con cloro o N-clorosuccinimida (J. Amer. Chem. Soc. 94, 7586 (1972), J. Org. Chem. 38, 1233 (1973)), y dimetilsulfóxido con diferentes correacionantes (J. Amer. Chem. Soc. 87, 5661 (1965), 88, 1762 (1966), 89, 5505 (1967), Chem. Rev. 67, 247 (1967)).

Un procedimiento especialmente preferido lo constituye la oxidación con trióxido de cromo en presencia de piridina, eventualmente con cloruro de metileno como disolvente, como se describe en Tetr. Lett. 3363 (1968).

Los aldehidos de la fórmula XI se pueden preparar también directamente a partir de los ésteres de la fórmula general VIII (a_7'). Para esta reducción selectiva son adecuados hidruros complejos de metales, tales como hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y aluminio, bis (2-metoxi-etoxi)-aluminio-hidruro de sodio, o hidruros metálicos. Se utiliza la cantidad calculada de agente reductor, eventualmente incluso un ligero exceso (1 -1,2 equivalentes redox). Para ello se trabaja a temperaturas entre +20 y -100°, de preferencia entre -30 y -80°. Como disolvente son adecuados disolventes inertes frente a los agentes reductores, por ejemplo hidrocarburos tales como tolueno o ciclohexano, o éteres

tales como dietiléter, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano.

5 En una forma preferida de realización del procedimiento, se añade gota a gota, bajo argón y con agitación, a temperatura desde -65 hasta -75°C , una solución de 1,2 moles de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno a una solución de 1 mol de un nitrilo éster VIII. Después de 1 a 3 horas de agitación a esta temperatura se deja calentar la mezcla de reacción a -30° , y después 10 de otra hora más, destruir el exceso de agente reductor con metanol. Después de la hidrólisis de los compuestos organoalumínicos con agua y ácido acético glacial, se obtiene el aldehído XI por concentración por evaporación de la fase orgánica.

15 Los aldehídos de la fórmula XI se pueden preparar en estado puro de modo habitual, por ejemplo por destilación o por cromatografía, pero es ventajoso hacerlos reaccionar directamente en forma bruta, en presencia de catalizadores ácidos y en disolventes inertes, con 20 ditiolos de la fórmula XII para formar los ditioacetales de la fórmula general XIII (a_8).

Para esta reacción pueden ser utilizados los disolventes y los catalizadores ácidos que han sido descritos más arriba para la transformación de las cetonas 25 VI en los cetales VIII.

Una forma preferida de realización del procedimiento según la invención consiste en que el aldehído XI se hace reaccionar con un ligero exceso de un ditiol de la fórmula XII, en presencia de eterato de trifluoruro de boro y eventualmente de un agente fijador de agua, tal como sulfato de magnesio, en benceno o cloruro de metileno a temperaturas entre 10 y 50°.

Finalmente, los ditioacetales XIII así obtenidos, convenientemente después de purificación por cromatografía, pueden ser reducidos de modo conocido de por sí para formar los aldehídos de la fórmula I (a₉). Para ello son adecuados todos los agentes reductores conocidos para la reducción de nitrilos para formar aldehídos, de preferencia hidruros complejos de metales, tales como trietoxialuminio-hidruro de litio. Especialmente preferido es el hidruro de diisobutilaluminio en disolventes inertes tales como hidrocarburos alifáticos o aromáticos, o éteres anhidros, tales como dietiléter, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano.

Los compuestos de la fórmula XIII son también obtenibles a partir de los compuestos VI por el siguiente procedimiento según la invención:

Primero, los cetoésteres VI son reducidos para formar los dioles de la fórmula XIV (b₁). Para ello se puede proceder, en cuanto se refiere al agente reduc-

tor y a las condiciones de reacción, de modo análogo al procedimiento descrito para la reducción de los cetalesteres VIII para formar los cetalealcoholes IX. El borohidruro de litio en un éter, tal como tetrahydro-
5 furano, es el agente reductor preferido.

Para la oxidación del diol XIV para formar el cetoaldehído XV (b_2) son utilizables los métodos citados para la oxidación de los alcoholes IX para formar los aldehídos XI. Puesto que ambos grupos hidroxilo de
10 XIV tienen que ser oxidados, se necesita aquí una cantidad doble de agente oxidante.

El cetoaldehído XV puede ser purificado de modo habitual, por ejemplo por destilación o por cromatografía.

15 Sin embargo, es ventajoso hacerlo reaccionar en forma bruta, en disolventes inertes, con ditióles de la fórmula general XII para formar los tioacetales XVI (b_3).

Una forma preferida de realización del procedimiento según la invención consiste en que el aldehído XV, que se forma con una pureza de aproximadamente 90 por ciento, se hace reaccionar con la cantidad equimolar de un ditiol de la fórmula XII, tal como por ejemplo 1,2-dimercaptoetano, en presencia de catalizadores
25 ácidos, de preferencia eterato de trifluoruro de boro,

en presencia de un gas protector exento de oxígeno, tal como nitrógeno o argón, en un disolvente aprótico, tal como por ejemplo benceno o tolueno, entre 30 minutos y 5 horas a temperaturas entre 15°C y 50°C. En tal caso, en los compuestos de la fórmula XV se protege selectivamente la función aldehído.

La función cetona que queda en los tioacetales de la fórmula XVI es protegida después por cetalización con los dioles de la fórmula VII en disolventes apróticos, en presencia de catalizadores ácidos, obteniéndose los cetal-tioacetales de la fórmula XIII (b₄). Un procedimiento especialmente preferido lo constituye la cetalización de XVI con dioles de la fórmula VII, por ejemplo etilén-glicol o neopentil-glicol, calentándose los componentes de reacción en benceno o tolueno durante 3-5 horas en el aparato separador de agua, en presencia de ácido para-toluenosulfónico o de eterato de trifluoruro de boro, obteniéndose los cetales-tioacetales de la fórmula XIII.

Los compuestos de la fórmula XIII pueden ser luego reducidos para formar los aldehídos de la fórmula I (b₅), como se ha descrito anteriormente.

Los ditioacetales de la fórmula XVI se pueden también preparar a partir de los derivados de ciclopentanona XVII. Para ello, primero se preparan los compues-

tos de la fórmula XVIII a partir de los compuestos de la fórmula XVII (c_1). En este caso se procede de modo completamente análogo a la preparación antes descrita de los compuestos de la fórmula III a partir de los
5 compuestos de la fórmula II. También en este caso es preferida la reacción de los compuestos de la fórmula XVII con acetato de isopropenilo en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido para-toluenosulfónico, con separación simultánea por destilación de la acetona
10 formada.

La ulterior sucesión de reacciones, a saber, la halogenación de los enolésteres de la fórmula general XVIII para formar las halógeno-cetonas XIX (c_2) y la
15 reacción de deshidrohalogenación subsiguiente para formar las ciclopentenonas XX (c_3), transcurre asimismo de modo completamente análogo a la sucesión de reacciones que ha sido descrita anteriormente para la halogenación de compuestos de la fórmula III para formar las halógeno-cetonas IV y su deshidrohalogenación para formar las
20 ciclopentenonas V.

Es también posible - como se ha descrito anteriormente para la preparación de los compuestos de la fórmula IV a partir de los compuestos de la fórmula II -
25 obtener las halógeno-cetonas XIX directamente por halogenación de las ciclopentanonas XVII, sin hacer el rodeo

a través del enoléster XVIII (C_2').

Las ciclopentenonas XX se hacen reaccionar después con dioles de la fórmula VII, en presencia de catalizadores ácidos en un disolvente inerte, para formar los cetales de la fórmula XXI (C_4), separándose por destilación azeotrópica el agua de reacción formada o recogiénola con un agente fijador de agua. En particular se procede para ello como se ha descrito anteriormente para la reacción de los compuestos de la fórmula VI para formar compuestos de la fórmula VII.

Los cetales de la fórmula XXI, son reducidos después para formar los aldehidos de la fórmula general XXII (C_5). Para ello entran en consideración los agentes reductores conocidos para la reducción de ésteres, nitrilos o dialcoholamidas para formar aldehidos. Por ejemplo, se mencionarán hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de sodio y aluminio, hidruro de litio y aluminio, trietoxialuminio-hidruro de litio, bis-3-metil-2-butilborano ("Disiamylboran") y bis-(2-metoxietoxi)-aluminio-hidruro de sodio ("Vitride").

Como disolvente entran en consideración los que son inertes frente al agente reductor utilizado, por ejemplo hidrocarburos alifáticos o aromáticos, tales como hexano, ciclohexano, benceno o tolueno, o éteres tales como diatiléter, tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-di-

metoxietano.

La reducción se lleva a cabo a temperaturas entre -80 y $+30^{\circ}\text{C}$, según que sea reducida una función éster, nitrilo o carbonamida para formar la función aldehído, y según el agente de reducción utilizado. Así, la reducción se realiza por ejemplo a temperaturas entre -60 y -80° si es reducida una función éster con hidruro de diisobutilaluminio para formar un grupo aldehído, mientras que para la reducción de un grupo dimetilaminocarbonilo para formar el grupo formilo con trietoxialuminio-hidruro de litio se mantienen de preferencia temperaturas entre -10 y $+10^{\circ}$.

Los aldehídos de la fórmula XXII son transformados con compuestos con agrupación dimercapto de la fórmula XII en los ditioacetales de la fórmula XXIII (c_6). La reacción se realiza de un modo completamente análogo al que se ha descrito anteriormente para la reacción de los aldehídos XI con los compuestos con agrupación dimercapto XII para formar los ditioacetales XIII.

Los ditioacetales XXIII, obtenidos de este modo, pueden ser purificados por cromatografía o hechos reaccionar directamente de modo adicional.

La separación de la agrupación cetil a partir de los compuestos de la fórmula XXIII transcurre con catálisis ácida (c_7). En tal caso, se puede trabajar en

una mezcla de un disolvente orgánico con agua, en un sistema homogéneo o en un sistema de dos fases, por ejemplo en 1,2-dimetoxietano/agua o en dietiléter-agua. También es posible transferir el grupo cetal a una cetona presente en exceso, tal como por ejemplo acetona.

Como catalizadores entran en consideración ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como por ejemplo ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido para-toluenosulfónico, ácido oxálico o ácido fumárico, y además sales ácidas tales como hidrogenosulfato de sodio, o intercambiadores de iones ácidos.

Se trabaja a temperatura entre -10 y $+100^{\circ}$, de preferencia de 20 a 50°C .

Al término de la reacción, el producto se recoge en un disolvente no miscible con agua, tal como dietiléter o benceno, y la fase orgánica se lava hasta quedar exenta de ácido. Después de la concentración por evaporación se obtienen las ciclopentenonas XXIV brutas, que eventualmente pueden ser purificadas por cromatografía o por destilación.

Con las ciclopentenonas de la fórmula general XXIV se puede hacer reaccionar por adición cianuro de hidrógeno con catálisis con bases, formándose nitrilos de la fórmula general XVI (C_5).

Para ello se procede tal como se ha descrito

en particular más arriba para la reacción por adición de cianuro de hidrógeno con las ciclopentenonas de la fórmula V, para formar los compuestos de la fórmula VI.

5 Después, los nitrilos de la fórmula XVI son hechos reaccionar, eventualmente después de una purificación por cromatografía, tal como se ha descrito anteriormente, para formar compuestos de la fórmula I (C₉, C₁₀).

10 Los alcoholes de la fórmula IX se pueden preparar también a partir de 2-alil-2-ciclopenten-1-ona (XXV). La 2-alil-2-ciclopenten-1-ona puede ser obtenida a partir de 2-alil-1,3-ciclohexandiona, como se describe en Il Farmaco (Ed.Sci.) (12), 1040 (1973). Por reacción por adición de cianuro de hidrógeno, catalizada con bases, con 2-alil-2-ciclopenten-1-ona se obtiene el cetonitrilo de la fórmula XXVI (d₁). Las condiciones de reacción para esta reacción son las mismas que han sido descritas anteriormente para la reacción por adición de cianuro de hidrógeno con las ciclopentenonas V para formar los cetonitrilos VI.

15 El cetonitrilo XXVI puede ser purificado por destilación.

20 En la siguiente etapa de reacción, la función ceto del compuesto XXVI es protegida por reacción con los

dioles de la fórmula VII, catalizada con ácidos.
Para ello se procede exactamente como se ha descrito
anteriormente para la catalización de los compuestos
de la fórmula VI para formar compuestos de la fórmula
5 general VIII. Los cetales XXVII obtenidos de este modo
pueden ser purificados por destilación o por cromato-
grafía.

Los cetales de la fórmula XXVII son trans-
formados, por hidroboración del doble enlace olefínico,
10 en los alcoholes de la fórmula IX (d_3). Hidroboraciones
de olefinas están descritas detalladamente en H.C. Brown
"Hydroboration", (W.A. Benjamin, Inc., 1962) y en "Orga-
nic Reactions", volumen 13 (John Wiley and Sons, Inc.,
Nueva York, Londres, 1963) en las páginas 2 a 54.

15 En la reacción de hidroboración, que trans-
curre en dos etapas, se hace reaccionar por adición pri-
mero un borano con el doble enlace olefínico. Como bo-
ranos entran en consideración: diborano, dialcoholbora-
nos, tales como bis-(3-metil)-2-butil)-borano o 9-bora-
20 biciclo $\sqrt{3,3,1}$ nonano (9''-BBN''), o monoalcoholbora-
nos tales como 2,3-dimetil-2-butilborano ("Thexylboran").

Como disolventes son adecuados los que son
inertes frente a los boranos.

25 Especialmente preferidos son éteres, tales
como dietiléter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y

dietilenglicoldimetiléter (diglina).

La reacción por adición del borano con la olefina de la fórmula XXVII se lleva a cabo a temperaturas entre -20 y $+50^{\circ}\text{C}$, de preferencia entre 0 y 30° , y con tiempos de reacción desde 15 minutos hasta 10 horas. Convenientemente la reacción se lleva a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

Los compuestos organoborados que se forman son oxidados por reacción por adición de lejía de sosa, seguida de peróxido de hidrógeno, manteniéndose temperaturas de 0 a 80° , de preferencia de 20 a 50° . Se han acreditado en especial lejía de sosa 3 N y peróxido de hidrógeno al 30 por ciento.

Después de terminada la oxidación, se añade un disolvente no miscible con agua, tal como por ejemplo dietiléter, se satura la fase acuosa, ventajosamente con sal común o sulfato de amonio, y los productos de reacción de la fórmula IX se aíslan por secado y concentración por evaporación de la fase orgánica. El producto bruto puede ser purificado eventualmente por cromatografía o por destilación.

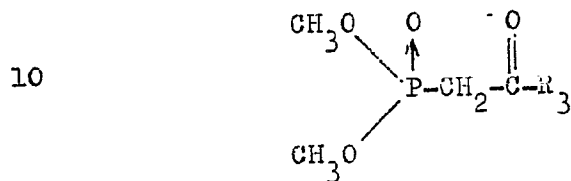
Los alcoholes de la fórmula IX, así obtenidos, son transformados, como se ha descrito anteriormente en compuestos de la fórmula I ($d_4 - d_6$).

Los compuestos de la fórmula I, obtenidos se-

gún la invención, son valiosos productos intermedios para la síntesis de prostaglandinas que no se presentan en la naturaleza. Pueden ser transformados, por ejemplo por el modo siguiente, en productos análogos a la prostaglandina.

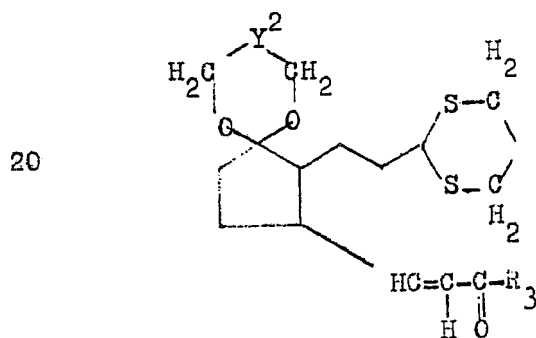
5

Reacción según Horner-Emmons-Wittig con un fosfonato de la fórmula

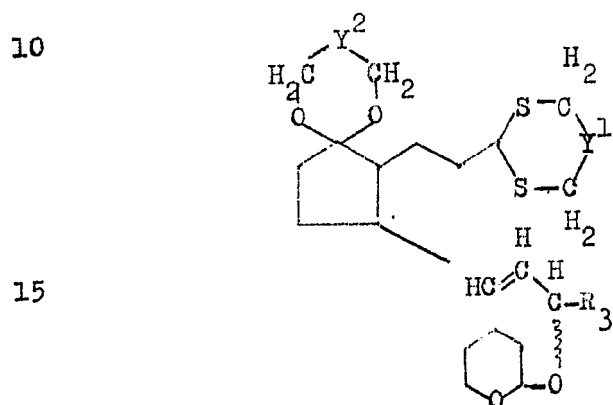


para formar una cetona insaturada de la fórmula

15



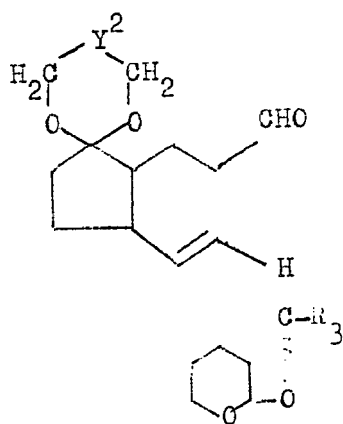
5 reducción con un hidruro complejo de meta-
 les, en parte con un boranato de un metal alcalino,
 siendo transformado el grupo ceto en un grupo hidroxil
 en posición 15, y a continuación reacción por adición
 de dihidropirano en presencia de catalizadores ácidos
 habituales, tales como por ejemplo ácido para-tolueno-
 sulfónico, formándose un tetrahidropiranyléter de la
 fórmula



20 transformación de este éter, por calentamiento con
 yoduro de metilo en acetona a aproximadamente 50°C
 con adición de carbonato de calcio, en un aldehído
 de la fórmula

25

5

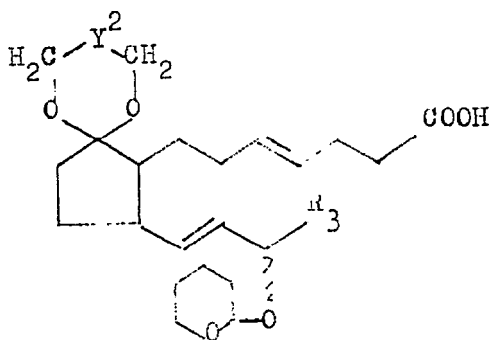


10

reacción de este compuesto con la ilida preparada a partir de bromuro de 4-carboxipropil-trifenilfosfonio en una solución de hidruro de sodio en dimetilsulfóxido, según Wittig (J. Org. Chem. 28, 1128 (1963)), para formar el correspondiente ácido carboxílico de la fórmula

15

20



25

después de lo cual son separados los dos grupos protectores éter por hidrólisis ácida cuidadosa a 20° - 50°C, bien sea en una etapa en presencia de ácido oxálico acuoso al 10 por ciento, bien sea en dos etapas, 5 primero por reacción con ácido oxálico acuoso-alcohólico aproximadamente al 2 por ciento, a la temperatura ambiente, y subsiguientemente por calentamiento en presencia de acetona y de ácido para-toluenosulfónico.

Los compuestos así sintetizados se destacan 10 por sus propiedades tanto espasmógenas como también espasmolíticas, en especial por sus propiedades broncodilatadoras e hipotensoras, destacándose frente a las prostaglandinas naturales E, F y A por una estabilidad esencialmente mayor. Por consiguiente pueden ser utilizados 15 como medicamentos.

Ejemplo 1:

a) Ester metílico de ácido 3-(2-acetoxi-1-ciclopenténil-
20 -propiónico (III)

85 g (0,5 moles) de éster metílico de ácido 3-(2-oxo-
ciclopentil)-propiónico y 75 g (0,75 moles) de acetato de isopropenilo se calientan, con exclusión de la humedad, con 1 g de ácido para-toluenosulfónico, 25 y la acetona formada en la reacción se separa por

destilación a través de una columna.

5 Después de aproximadamente 6 horas ya no pasa nada por destilación por debajo de 50°. Después del enfriamiento, la masa de reacción se añade con agitación sobre hexano y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se separa después de agitación durante 10 minutos, se seca y se destila.

10 p. e. 0,6 84 - 90° (p. e. = punto de ebullición)

RMN (resonancia magnética nuclear) 3,7 ppm (3H, singulete); 2,15 ppm (singulete)

b) Ester metílico de ácido 3-(2-oxo-5-ciclopenten-1-il)-propiónico (V)

15 b_I) A una mezcla de 97 g (0,46 moles) de éster metílico de ácido 3-(2-acetoxi-1-ciclopentenil)-propiónico, 370 ml de cloroformo, 500 ml de agua y 47 g de carbonato de calcio se añade, gota a gota, a 0° y con intensa agitación, durante 45 minutos, una solución de 20 75 g (0,47 moles) de bromo en 125 ml de tetracloruro de carbono. Se continúa agitando la mezcla de reacción durante 30 minutos más, se separa la capa orgánica y se lava sucesivamente con solución diluida de tiosulfato de sodio y después con solución saturada de sal 25 común, se seca y se concentra por evaporación. El

aceite obtenido se disuelve en 125 ml de dimetilfor-
mamida absoluta, y se añade a 82 g de bromuro de litio
y 80 g de carbonato de litio en 900 ml de dimetilfor-
mamida absoluta. Se calienta durante 30 minutos a re-
flujo, y después del enfriamiento, se vierte sobre 2,5
5 l de hielo agua. Se lleva a pH 2 con HCl 5 N, con en-
friamiento, y la mezcla se extrae tres veces con éter.
Los extractos etéreos reunidos se secan y se concentran
por evaporación, obteniéndose un aceite de color ama-
rillo-pardo. Este se hierve a reflujo durante 5 horas
10 con 1 g de ácido para-toluenosulfónico y 300 ml de me-
tanol absoluto, para esterificar de nuevo el material
eventualmente saponificado. Después del enfriamiento
se concentra por evaporación, se recoge en benceno,
15 se lava dos veces con solución saturada de bicarbonato
de sodio, se seca y se concentra por evaporación.

Por destilación del residuo se obtiene el producto
mixto.

p. e. 0,5 94 - 100°

20 RMN: 7,4 ppm (1H); 3,7 ppm (singulete, 3H)

UV (espectro de ultravioletas): 225 mμ

b_{II}) A una solución de 340 g (2 moles) de éster metílico de
25 ácido 3-(2-oxociclopentil)-propiónico en 750 ml de te-

5 tracloruro de carbono se añade, gota a gota, con
agitación a 15 - 20°, una solución de 324 g (2,4 mo-
les) de cloruro de sulfurilo en 500 ml de tetraclo-
ruro de carbono. Cuando el vigoroso desprendimiento
de gas está casi terminado (2 - 5 horas) la mezcla
de reacción se concentra en vacío a una temperatura
del baño de 30°, y el residuo se recoge en 700 ml de
benceno. La solución bencénica se lava hasta neutra-
lidad con solución saturada de bicarbonato de sodio,
10 se seca con sulfato de magnesio anhidro, y se añaden
gota a gota y con agitación 303 g (3 moles) de trie-
tilamina. En este caso, la temperatura de reacción
se mantiene, mediante enfriamiento ocasional, por de-
bajo de 45°. Después de dejarla en reposo durante la
15 noche, la mezcla de reacción se lava dos veces con
hielo/agua, y después con ácido acético diluido has-
ta reacción neutra. Después del secado con sulfato
de magnesio anhidro, la fase orgánica se concentra
y el residuo se destila.

20

c) Nitrilo de ácido 2-metoxicarboniletíl-3-oxociclopentancarboxílico (VI)

25 A 404 g (2,4 moles) de éster metílico de ácido 3-(2-
-oxo-5-ciclopentenil)-propiónico y 246 g (2,9 moles)
de acetonecianhidrina en 470 ml de metanol anhidro se

añaden 21,6 g (0,4 moles) de metilato de sodio y se agita bajo argón durante 4 horas a 45 - 50°. Después del enfriamiento, se añaden con agitación 28 ml de ácido acético glacial, seguidos de 1 litro de benceno y 1 litro de agua, y de 50 ml de solución saturada de sal común. La fase acuosa se extrae todavía dos veces más con benceno, las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan y se concentran por evaporación. La destilación fraccionada proporciona un líquido viscoso incoloro, de p.e._{0,1} 132 - 141°.

RMN: 3,75 ppm (singulete, 3H)

IR (espectro de infrarrojos): 2235 cm⁻¹

a) Nitrilo de ácido 7-metoxicarboniletíl-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro [5,4] -dec-8-il-carboxílico (VIII)
A una solución de 60,5 g (0,31 moles) de nitrilo de ácido 2-metoxicarboniletíl-3-oxociclopentancarboxílico y 48 g (0,46 moles) de neopentilglicol en 1,5 litros de benceno se añaden, gota a gota y con agitación, 5 ml de eterato de trifluoruro de boro, y la mezcla se hierve durante 4 horas en el aparato separador de agua. Después del enfriamiento, se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua, se seca con sulfato de magnesio anhidro y se concentra por evaporación

5 en vacio. En la destilación se obtiene un aceite viscoso, incoloro, de p.e._{0,2} 150 - 157°. Consta de dos estereoisómeros, que pueden ser separados por cromatografía sobre gel de sílice y elución con cloroformo/acetato de etilo 9 : 1. El isómero que pasa más rápidamente funde a 57 - 61°, y el que lo hace más lentamente a 49 - 55°.

10 RMN (de la mezcla): 3,7 ppm (3H, singulete)
3,5 ppm (4H, singulete)
1,17 ppm (3H, singulete)
0,77 ppm (3H, singulete).

Para las reacciones posteriores se utiliza la mezcla de isómeros.

15 e) Nitrilo de ácido 7-carboxietil-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro [5,4] dec-8-il-carboxílico (X)

20 Se añade una solución de 8,4 g de KOH (0,15 moles) en 100 ml de metanol a una solución de 27,1 g (0,1 moles) de nitrilo de ácido 7-metoxicarboniletal-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro [5,4] dec-8-il-carboxílico. Después de
25 dejarla en reposo durante 4 horas a la temperatura ambiente y durante 15 horas a 5°, se neutraliza con ácido acético glacial, se elimina el disolvente en vacio a una temperatura del baño de 20°, y el residuo se reparte entre éter y una solución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio. La fase acuosa se extrae una vez más
con éter, y los extractos etéreos reunidos se secan y

se concentran por evaporación. El producto bruto se hace reaccionar ventilosamente a continuación, pero también puede ser purificado por cromatografía sobre 300 g de gel de sílice con cloroformo/metanol 9 : 1 como eluyente.

5

RMN: 10,5 ppm (singulete ancho, 1H)

3,5 ppm (singulete, 4H); 1,17 ppm (singulete, 3H);

0,77 ppm (singulete, 3H)

IR: 2235 cm^{-1} (CN).

10

f) Nitrilo de ácido 7-hidroxiopropil-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro/5,4/dec-8-il-carboxílico (IX)

f_I) 38,6 g (0,137 moles) de nitrilo de ácido 7-metoxicarbonil-

15

etil-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro /5,4/ dec-8-il-carboxílico se añaden a una solución de 3,45 g (0,158 moles) de boro-hidruro de litio en 200 ml de tetrahidrofurano seco.

20

Se calienta durante 3 horas a ebullición, bajo una atmósfera de argón, y después del enfriamiento, se añade gota a gota con agitación ácido acético glacial hasta que se termina el desprendimiento de hidrógeno. El disolvente es eliminado en vacío y el residuo es repartido entre éter y solución acuosa de bicarbonato de sodio.

25

La fase orgánica se lava a continuación dos veces con agua y por último con solución saturada de sal común, y se seca. Después de la evaporación del disolvente en

5 vacío y del secado en alto vacío, se obtiene un producto bruto oleoso, incoloro, que es suficientemente puro para las reacciones posteriores. Un material puro según análisis se obtiene por cromatografía sobre gel de sílice con cloroformo/acetato de etilo 8 : 2 como eluyente.

10 RMN: 3,7 ppm (triplete, 2H)
3,5 ppm (singulete, 4H)
1,15 ppm (singulete, 3H)
0,75 ppm (singulete, 3H)

15 f_{II}) Se añaden gota a gota, con exclusión de la humedad, 1,35 ml de una solución 1 M de B₂H₆ en tetrahidrofurano a 23,2 g (90 milimoles) de nitrilo de ácido 7-carboxietil-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro 5,4 dec-8-il-carboxílico en 200 ml de tetrahidrofurano absoluto, agitándose. Después de 3 horas a la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 20 ml de metanol y el disolvente se evapora a vacío. El residuo se evapora
20 dos veces más con metanol, y eventualmente se purifica por cromatografía, como se ha descrito en f_I, o se emplea como producto bruto en la reacción siguiente.

25 g) Nitrilo de ácido 7-formiletal-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro 5,4 dec-8-il-carboxílico (XI)

g_I) Con agitación, en atmósfera de argón y con exclusión de la humedad, se añaden a O² 4,0 g (40 milimoles) de trióxido de cromo a una mezcla de 40 ml de cloruro de metileno seco y 6,4 g (80 milimoles) de piridina seca. Se continúa la agitación durante 30 minutos más a la temperatura ambiente, y después se añaden gota a gota 2,53 g (10 milimoles) de nitrilo de ácido 7-hidroxi-propil-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro [5,4] dec-8-il-carboxílico en 10 ml de cloruro de metileno seco. Después de agitación durante 5 horas se añaden otros 50 ml de cloruro de metileno y 30 ml de agua, y la mezcla de reacción se separa del material no disuelto, por filtración con succión. Se separa la fase orgánica, se lava hasta quedar libre de piridina con HCl 0,5 N enfriado con hielo, se lava hasta neutralidad con solución de bicarbonato de sodio, y se seca.

El producto bruto así obtenido se hace reaccionar posteriormente, de preferencia directamente, pero puede también ser purificado por cromatografía sobre gel de sílice (120 g) y elución con cloroformo/acetato de etilo 8 : 2.

RMN: 9,85 ppm (1H)
3,45 ppm (4H, singulete)
1,17 ppm (3H, singulete)

0,75 ppm (3H, singulete)

IR: 2237 cm^{-1} (CN)
1715 cm^{-1} (C=O)

5

g_{II})

En una atmósfera de argón, se añaden a 0° y con
agitación, 1,5 ml de sulfuro de dimetilo a una sus-
pensión de 2,0 g (15 milimoles) de N-clorosuccini-
mida en 50 ml de benceno seco. Después de 10 minu-
tos se enfría a -25° y se añade gota a gota una so-
lución de 2,53 g (10 milimoles) de nitrilo de ácido
7-hidroxiopropil-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro [5,4] dec-
-8-il-carboxílico en 5 ml de tolueno. Se agita aún
durante 2 horas a -25° y a continuación se añade go-
ta a gota una solución de 1,52 g (15 milimoles) de
trietilamina en 5 ml de tolueno. Se retira el baño
de refrigeración y al cabo de 5 minutos se añaden
100 ml de éter. La mezcla de reacción se lava con
25 ml de HCl 0,3 N y a continuación dos veces con
agua.

20

Después del secado con sulfato de magnesio y de
la concentración por evaporación de la fase orgánica
se obtiene el aldehído bruto, que eventualmente se
purifica como se ha descrito en g_I) o se hace reac-
cionar posteriormente.

25

g_{III}) A una solución de 7,0 g (25 milimoles) de nitrilo de ácido 7-metoxicarboniletíl-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro 5,4 dec-8-il-carboxílico en 100 ml de tolueno absoluto, enfriada a -100°, se añade gota a gota, en atmósfera de argón y con exclusión de la humedad, en el intervalo de 40 minutos, una solución de 5,35 ml (30 milimoles) de hidruro de diisobutilaluminio en 80 ml de tolueno absoluto, agitándose vigorosamente. Se mantiene durante 90 minutos a -100° y 60 minutos a -70°, se añaden después 8 ml de metanol, y se hacen seguir, a 0°, 3,5 ml de ácido acético glacial, 100 ml de agua y 200 ml de éter. Después de 30 minutos el material no disuelto se separa por filtración con succión a través de un filtro con capas de clarificación, la fase orgánica se lava con agua y con solución de bicarbonato de sodio, y se seca. Al concentrar por evaporación la solución se obtiene el aldehído bruto, oleoso, que eventualmente puede ser purificado como se ha descrito en g_I).

h) Nitrilo de ácido 7-(1,3-ditía-2-ciclopentil)-etil-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro 5,4 dec-8-il-carboxílico (XIII)

A temperatura ambiente y en una atmósfera de ar-

gón, se agitan 5,13 g de nitrilo de ácido 7-formiletil-
-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro 5,4 dec-8-il-carboxílico
bruto (pureza, aproximadamente 90 - 95%), 1,88 g (2
milimoles) de 1,2-dimercaptoetano y 5 g de sulfato de
5 magnesio anhidro en 50 ml de benceno absoluto, y a ello
se añaden 0,7 ml de BF_3 -eterato. Después de 4 1/2 ho-
ras se añaden 2 ml de trietilamina y 50 ml de éter, se
filtra, y el producto filtrado se lava con lejía de so-
sa 1 N fría y con agua. Por secado y concentración por
10 evaporación de la fase orgánica se obtiene un aceite,
que puede ser purificado por cromatografía sobre SiO_2
y elución con cloroformo/acetato de etilo 8 : 2.
RMN: 4,5 ppm (triplete, 1H); 3,5 ppm (singulete, 4H)
3,23 ppm (singulete, 4H); 1,18 ppm (singulete, 3H)
15 0,77 ppm (singulete, 1H).
IR: 2235 cm^{-1} (CN).

i) 7-[(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)etil]-3,3-dimetil-1,5-
-dioxaspiro 5,4 dec-8-il-aldehído (I)

20 A 4,08 g (12,5 milimoles) de nitrilo de ácido 7-
-[(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)etil]-3,3-dimetil-1,5-
-dioxaspiro 5,4 dec-8-il-carboxílico en 60 ml de to-
lueno absoluto se añade gota a gota, a una temperatura
de 0 a 5°, con agitación y en atmósfera de un gas pro-
25 tector (argón), una solución de 3,2 ml de hidruro de

5 diisobutilaluminio en 25 ml de tolueno. Se continúa agitando durante 2 horas más y se añaden, gota a gota, sucesivamente, 3 ml de metanol, 3 ml de ácido acético glacial y 40 ml de agua, seguidos de 150 ml de éter. La mezcla resultante se lava con agua y con solución de bicarbonato de sodio, y se seca.

10 El producto es suficientemente puro para reacciones posteriores, pero puede ser purificado por cromatografía sobre gel de sílice y elución con cloroformo/acetato de etilo 8 : 2.

15 RMN: 9,35 ppm (doblete, 1H)
4,4 ppm (triplete, 1H)
3,5 ppm (singulete, 4H)
3,2 ppm (singulete, 4H)

Ejemplo 2

20 a) Nitrilo de ácido 6-metoxicarboniletíl-1,4-dioxaspiro [4,4]non-7-il-carboxílico (VIII)

Experiencia análoga al ejemplo 1 d), a partir de nitrilo de ácido 2-metoxicarboniletíl-3-oxo-ciclopentancarboxílico y etilénglicol, p.e. 0,15 125-130° (aceite viscoso incoloro).

25 RMN: 3,94 ppm (singulete, 4H); 3,69 ppm (singulete, 3H)

b) Nitrilo de ácido 6-(3-hidroxipropil)-1,4-dioxaspiro
/4,4/non-7-il-carboxílico (IX)

5 Experiencia análoga al ejemplo 1 f₁), a partir de
nitrilo de ácido 6-metoxicarboniletíl-1,4-dioxaspiro
/4,4/non-7-il-carboxílico, p.e. 0,4 159 - 164°.

RMN: 3,95 ppm (singulete, 4H)

3,65 ppm (triplete, 2H)

10 c) Nitrilo de ácido 6-formiletíl-1,4-dioxaspiro/4,4/
non-7-il-carboxílico (XI)

15 Reacción análoga a la del ejemplo 1 g₁) a partir de
nitrilo de ácido 6-(3-hidroxipropil)-1,4-dioxaspiro
/4,4/non-7-il-carboxílico.

R_F = 0,41 (ciclohexano/acetato de etilo 6 : 4)

RMN: 9,87 ppm (1H)

3,95 ppm (4H)

20 IR: 2235 cm⁻¹ (nitrilo)

1720 cm⁻¹ (carbonilo)

d) Nitrilo de ácido 6-/(1,3-ditía-2-ciclopentil)-etil7-
-1,4-dioxaspiro/4,4/non-7-il-carboxílico (XIII)

25

Reacción completamente análoga a la del ejemplo 1 h) a partir de nitrilo de ácido 6-formiletil-1,4-dioxaspiro/4,4/non-7-il-carboxílico y 1,2-dimercaptoetano.

5 RMN: 4,5 ppm (triplete, 1H)
3,95 ppm (singulete, 4H)
3,2 ppm (singulete, 4H)
IR: 2230 cm^{-1} (CN)

10 e) 6-/(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-etil/-1,4-dioxaspiro
/4,4/non-7-il-aldehido (I)

15 Este compuesto se prepara, de un modo completamente análogo al descrito en el ejemplo 1_i), a partir de nitrilo de ácido 6-/(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-etil/-1,4-dioxaspiro/4,4/non-7-il-carboxílico.

20 RMN: 9,6 ppm (1 H); 4,5 ppm (1 H); 3,95 ppm (4 H);
3,25 ppm (4 H)
IR: 1730 cm^{-1} (C = O).

Ejemplo 3

25 a) Nitrilo de ácido 3-hidroxi-2-(3-hidroxiopropil)-ciclopentancarboxílico (XIV)

A una solución de 3,27 g (0,15 moles) de borohidru-
ro de litio en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto
se añaden 29,2 g (0,15 moles) de nitrilo de ácido
2-metoxicarboniletíl-3-oxociclopentancarboxílico.
5 Se hierve a reflujo durante 4 horas, con exclusión
de la humedad. Después de ello, a 0°, se lleva a
pH 7 por adición gota a gota de ácido clorhídrico
concentrado, y el disolvente se elimina por evapo-
ración en vacío.

10 El residuo viscoso se recoge en aproximadamente
300 ml de tetrahidrofurano, y la fase orgánica se
lava dos veces con un poco de solución saturada de
sulfato de amonio. El material eventualmente no di-
suelto se separa por filtración, se seca con sulfa-
to de magnesio anhidro y se concentra por evapora-
15 ción en vacío. Por último el producto bruto se seca
en alto vacío y se utiliza sin ninguna purificación
adicional en la reacción de oxidación siguiente.
Sin embargo, puede ser también purificado por cro-
matografía sobre gel de sílice con cloroformo/meta-
20 nol 9 : 1 como eluyente.

$R_F = 0,41$ ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9 : 1)

RMN: 3,5 - 3,9 ppm (3 H)

25 IR: 3400 - 3000 cm^{-1} (banda ancha de hidroxilo)
2230 cm^{-1} (CN)

b) Nitrilo de ácido 3-oxo-2-(formiletil)-ciclopentan-
carboxílico (XV)

5 Reacción análoga a la del ejemplo 1_g) a partir de
120 ml de cloruro de metileno, 19,2 g de piridina,
12,0 g de CrO₃ y 2,54 g (15 milimoles) de nitrilo
de ácido 3-hidroxi-2-(3-hidroxiopropil)-ciclopentan-
carboxílico.

RMN: 9,83 ppm (1 H)

10 IR: 2235 cm⁻¹ (nitrilo); banda ancha de carbonilo
a 1730 - 1740 cm⁻¹, ninguna banda de hidroxilo
a 3400 - 3500 cm⁻¹.

Convenientemente el aldehído bruto se hace reaccio-
nar seguidamente como tal.

15

c) Nitrilo de ácido 2-[(1,3-ditio-2-ciclopentil)-etil]-
-3-oxociclopentancarboxílico (XVI)

20 A 3,47 g (21 milimoles) de nitrilo de ácido 3-oxo-
-2-(formiletil)-ciclopentancarboxílico bruto en 50
ml de benceno se añaden, con agitación y bajo argón,
sucesivamente 1,94 g (20,6 milimoles) de 1,2-dimer-
captoetano y 0,5 ml de eterato de trifluoruro de
25 boro. Después de 3 horas a la temperatura ambiente
se diluye con 100 ml de benceno y se lava con 20 ml

de NaOH 0,5 N y después con agua. La fase orgánica seca se concentra por evaporación y eventualmente se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente cloroformo/acetato de etilo 95 : 5).

5 RMN: 4,5 ppm (1H, triplete); 3,2 ppm (4H, singulete)
IR: 2230 cm^{-1} (CN), 1730 - 1740 cm^{-1} (C=O)

10 d) Nitrilo de ácido 7-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil-
-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro/5,4/dec-8-il-carboxi-
lico (XIII)

15 2,65 g (11 milimoles) de nitrilo de ácido 2-(1,3-
-ditia-2-ciclopentil)-etil-3-oxo-ciclopentancarboxi-
lico y 2,3 g (22 milimoles) de 2,2-dimetil-1,3-pro-
panodiol se calientan a ebullición durante 4 horas
en el aparato separador de agua, en 60 ml de benceno
y en presencia de 150 mg de ácido para-toluenosulfó-
nico. Después del enfriamiento se lava dos veces con
20 solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca
con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se
evapora en vacío. El producto puede ser purificado
como se ha descrito en 1h) y es hecho reaccionar co-
mo se ha descrito en 1i) para formar el 7-(1,3-di-
25 5,4/dec-8-il-aldehido.

Ejemplo 4

a) Nitrilo de ácido 3-(2-acetoxi-1-ciclopentil)-propiónico (XVIII)

5 Experiencia análoga al ejemplo 1a) a partir de nitrilo de ácido 3-(2-oxociclopentil)-propiónico (JACS 85, 207 (1963)) y acetato de isopropenilo, p.e. 0,8 98 - 110°
10 IR: 2230 cm⁻¹
RMN: 2,15 ppm (singulete).

b) Nitrilo de ácido 3-(2-oxo-5-ciclopenten-1-il)-propiónico (XX)

15 Experiencia análoga al ejemplo 1 b) a partir de nitrilo de ácido 3-(2-acetoxi-1-ciclopentenil)-propiónico.
p.e. 0,2 94 - 107°
20 RMN: 7,58 ppm (1 H)
IR: 2235 cm⁻¹ (CN)

c) Nitrilo de ácido 3-(1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-en-6-il)-propiónico (XXI)

25

Experiencia análoga al ejemplo 1 d) a partir de nitrilo de ácido 3-(2-oxo-5-ciclopenten-1-il)-propiónico (45 g), etilenglicol (41 g) y eterato de trifluoruro de boro (5 ml) en benceno (1,2 l).

5 IR: 2230 cm^{-1}

d) 3-(1,4-dioxaspiro/4,4/non-6-en-6-il)-propionaldehido (XXII)

10 Reacción análoga a la del ejemplo 1 i) a partir de nitrilo de ácido 3-(1,4-dioxaspiro/4,4/non-6-en-6-il)-propiónico e hidruro de diisobutilaluminio en tolueno.

15 Convenientemente, el aldehido bruto se hace reaccionar directamente a continuación, pero puede ser purificado por cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de cloroformo/acetato de etilo 9 : 1.

RMN: 9,7 ppm (1 H)

20 IR: 1720 cm^{-1}

e) 6-(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-etil/1,4-dioxaspiro/4,4/non-6-eno (XXIII)

25 Reacción análoga a la del ejemplo 1 h) a partir de

3-(1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-en-6-il)-propionaldehido y 1,2-dimercaptoetano. El producto se puede purificar sobre gel de sílice con cloroformo como eluyente.

5 RMN: 4,5 ppm (1H, triplete);
3,9 ppm (singulete, 4H);
3,2 ppm (singulete, 4H)

10 f) 2-[(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-etil]-7-1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-eno-2-ciclopenten-1-ona (XIV)

15 A una solución de 5,16 g (20 milimoles) de 6-[(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-etil]-7-1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-eno en 100 ml de acetona y 10 ml de agua se añaden 3 g de ácido oxálico. En una atmósfera de argón se agita durante 7 horas a 50°. Después del enfriamiento se añaden 30 ml de agua, y la mayor parte de la acetona se evapora en vacío. El producto se recoge en benceno, y la fase acuosa se extrae dos veces más con benceno. Las fases bencénicas reunidas se lavan con solución de bicarbonato, se secan con sulfato de magnesio anhidro, y se evapora el disolvente. El producto puede ser utilizado sin ninguna purificación adicional para la reacción siguiente. Se puede purificar por cromatografía sobre SiO₂ (eluyente CHCl₃).

20
25

RMN: 3,25 ppm (singulete, 4H);

4,5 ppm (triplete, 1H)

UV: 225 m μ .

5 g) Nitrilo de ácido 2-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil-3-oxociclopentancarboxílico (XVI)

10 Se agita bajo una atmósfera de argón una solución de 10,7 g (50 milimoles) de 2-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil-2-ciclopenten-1-ona y 5,95 g (70 milimoles) de acetoncianhidrina en 80 ml de metanol, en presencia de 0,5 ml de solución acuosa saturada de carbonato de sodio, a una temperatura de 40 a 15 50°. Después de 3 horas se añaden 100 ml de agua a la solución de reacción, y se extrae tres veces con 50 ml de benceno cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan y se concentran por evaporación.

20 El producto de reacción es idéntico al producto preparado según el ejemplo 3 c), y puede ser purificado como éste y hecho reaccionar posteriormente.

Ejemplo 5

25 a) Nitrilo de ácido 2-alil-3-oxociclopentilcarboxílico (XXVI)

5 A 183 g (1,5 moles) de 2-alil-2-ciclopentenona
(Il Farmaco (12) 1040 (1973)) en 1,2 litros de
metanol se añaden 195 g (3 moles) de cianuro de
potasio, y gota a gota, con agitación, a tempera-
tura ambiente y en el curso de dos horas, 144 g
(2,4 moles) de ácido acético glacial. Después de
dos horas más se vierte en 2 litros de lejía de
sosa 0,5 N fría y se extrae tres veces con benceno.
La fase orgánica se lava hasta neutralidad con agua,
10 se seca y el disolvente se elimina por destilación.
El residuo se destila.

P.e._{0,4} 99 - 104^o

RMN: 4,8 - 6,2 ppm (3 protones olefínicos)

15 IR: 2235 cm⁻¹ (CN); 1730 cm⁻¹ (CO)

b) Nitrilo de ácido 6-alil-1,4-dioxaspiro[4,4]non-7-
-il-carboxílico (XXVII)

20 3,5 ml de eterato de trifluoruro de boro se añaden,
gota a gota y con agitación, a 15 g de etilenglicol
y 42 g de nitrilo de ácido 2-alil-3-oxociclopentil-
carboxílico en 1 litro de benceno y se hierve duran-
te 5 horas en el aparato separador de agua. Después
25 del enfriamiento se lava con lejía de sosa diluida

y con agua, se seca con sulfato de magnesio, y se evapora el disolvente. Por destilación en vacío se obtiene el producto deseado.

P.e._{0,5} 103 - 115°

RMN: 3,95 ppm (4 H, singulete)

IR: 2230 cm⁻¹

Nitrilo del ácido 6-(3-hidroxipropil)-1,4-dioxaspiro
4,4'-non-7-il-carboxílico (IX)

A una solución de 19,3 g (0,1 moles) de nitrilo de ácido 6-alil-1,4-dioxaspiro_{4,4'}non-7-il-carboxílico en 30 ml de tetrahidrofurano seco se añaden gota a gota, a 0° y bajo argón, 25 ml de una solución 1 N de diborano en tetrahidrofurano. Después de ello se deja en reposo durante una hora a la temperatura ambiente, y el diborano en exceso se destruye por adición cuidadosa, gota a gota, de 5 ml de agua. A 40° se añaden a la mezcla de reacción, gota a gota y con agitación vigorosa, 12 ml de lejía de sosa 3 N, seguidos de 12 ml de H₂O₂ al 30 %. Después de una hora más se añaden 50 ml de dietiléter, y la fase acuosa se satura con cloruro de sodio. Se separa la fase orgánica, la fase acuosa se extrae dos veces con éter,

5 y los extractos orgánicos reunidos se lavan dos veces con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secado y de evaporación del disolvente orgánico, se obtiene el nitrilo de ácido 6-(3-hidroxi-
propil)-1,4-dioxaspiro[4,4]non-7-il-carboxílico oleoso, que es suficientemente puro para las reacciones posteriores y que es idéntico al producto descrito en el ejemplo 2 b).

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 26 de Junio de 1974, bajo el número P 24 30 700.4, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

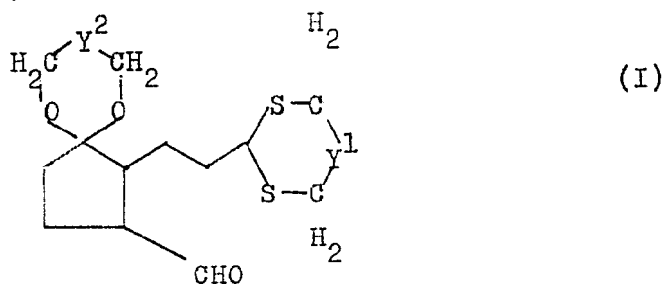
15

REIVINDICACIONES

20 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de ciclopentano de la fórmula I

5



10

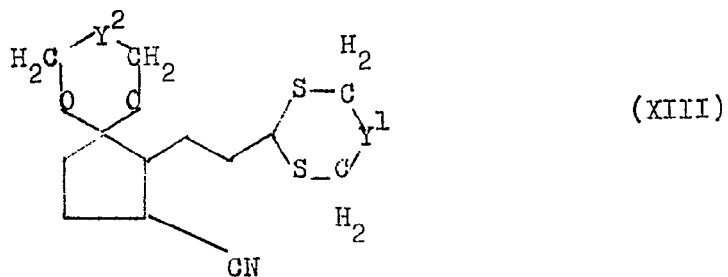
en la que Y^1 e Y^2 son iguales o diferentes, y significan un enlace simple, un grupo $-CH_2-$ o un grupo



15

caracterizado porque un compuesto de la fórmula XIII

20

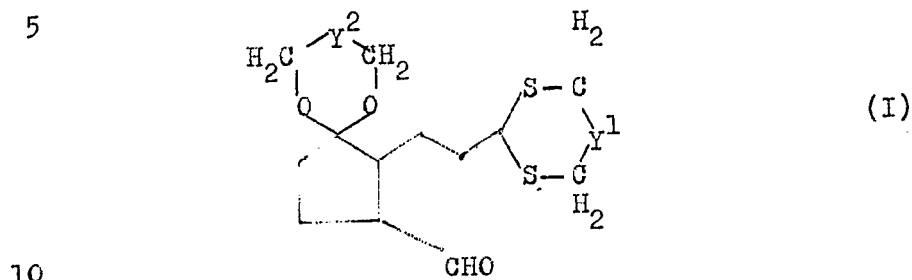


25

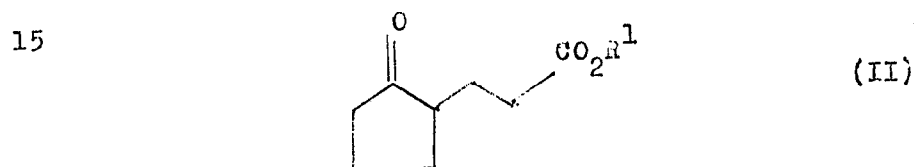
en la que Y^1 e Y^2 tienen el mismo significado que en la fórmula I, se reduce para formar un aldehído de la fór-

mula I.

2a.- Procedimiento para la preparación de derivados de ciclopentano de la fórmula I

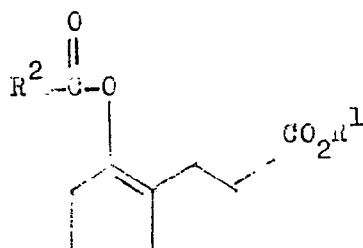


caracterizado porque, a₁) un éster de ácido 3-(2-oxopen-
til)-propiónico de la fórmula II



en la que R¹ significa un radical alcoholo, no ramifica-
do o ramificado, con 1 a 4 átomos de carbono, o un radi-
cal cicloalcoholo con hasta 6 átomos de carbono, se hace
reaccionar con el enoléster de una cetona de bajo punto
de ebullición, para formar un compuesto de la fórmula
III

25

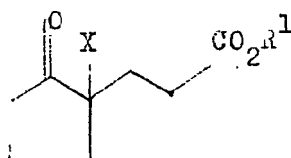


(III)

5

en la que R^1 tiene el mismo significado que en la fórmula II, y R^2 significa un radical alcohilo con 1 - 7 átomos de carbono, a₂) el enoléster de la fórmula III se transforma con un agente de halogenación adecuado en una halógenocetona de la fórmula IV

10



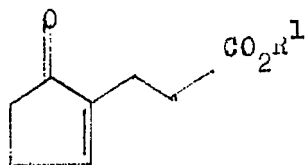
(IV)

15

en la que R^1 tiene el mismo significado que en la fórmula II, y X significa cloro o bromo, o a₂') el cetoéster de la fórmula II es halogenado directamente para formar compuestos de la fórmula IV, a₃) a partir de la halógenocetona de la fórmula IV se separa halogenuro de hidrógeno con un compuesto fijador de ácidos adecuado, formándose un cetoéster insaturado de la fórmula V

20

25

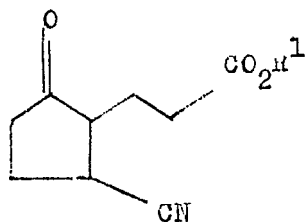


(V)

5

en la que R^1 tiene el mismo significado que en la fórmula II, a₄) el cetoéster insaturado de la fórmula V se hace reaccionar con cianuro de hidrógeno o con una cianhidrina, en medio alcalino, para formar un nitrilo de la fórmula VI

10

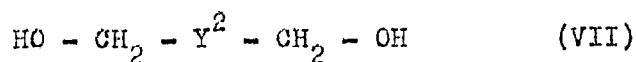


(VI)

15

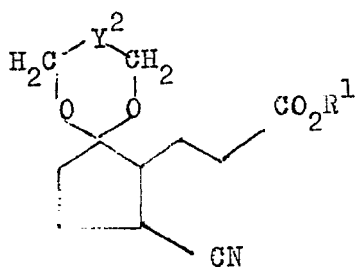
en la que R^1 tiene el mismo significado que en la fórmula II, a₅) el nitrilo de la fórmula VI se hace reaccionar con un diol de la fórmula VII

20



en la que Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I, en presencia de catalizadores ácidos, para formar un cetal de la fórmula VIII

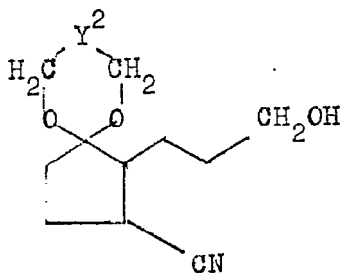
25



(VIII)

5

en la que R^1 tiene el mismo significado que en la fórmula II, e Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I, α_6) un cetal de la fórmula VIII es reducido con un agente reductor adecuado para formar un alcohol de la fórmula IX



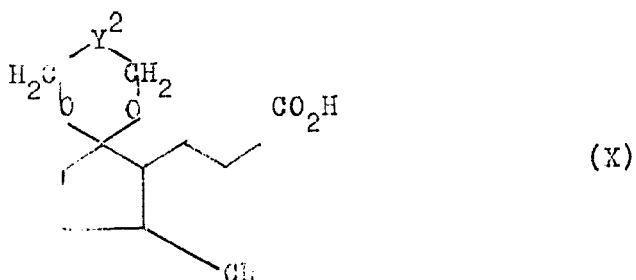
(IX)

15

en la que Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I, o α_6') un cetal de la fórmula VIII es saponificado selectivamente con bases acuosas para formar un ácido carboxílico de la fórmula X

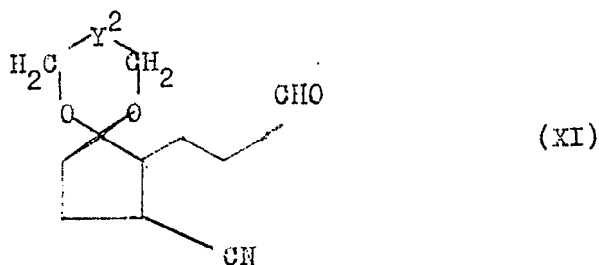
25

5



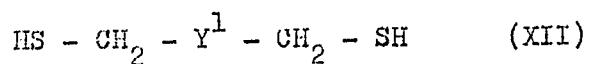
en la que Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I, y a continuación éste es reducido para formar el alcohol de la fórmula IX, a₇) el alcohol de la fórmula IX es oxidado para formar un aldehído de la fórmula XI

15

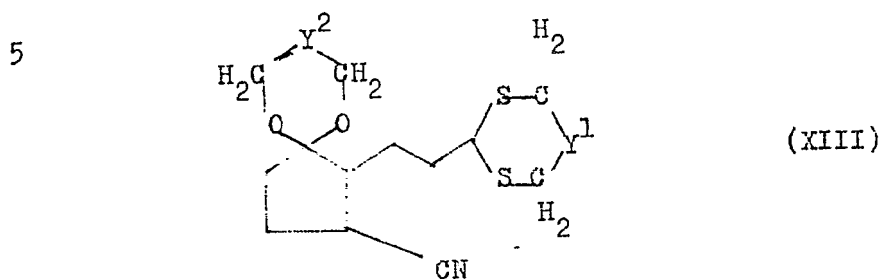


en la que Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I, o a₇') un éster de la fórmula VIII es reducido para formar un aldehído de la fórmula XI, a₈) el aldehído de la fórmula XI es transformado con un ditiol de la fórmula XII

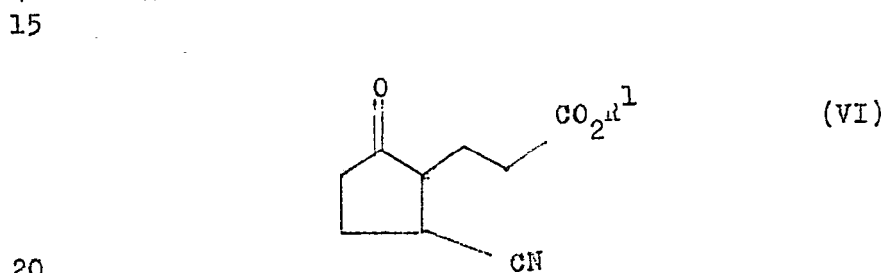
25



en la que Y^1 tiene el mismo significado que en la fórmula I, en presencia de catalizadores ácidos, en un compuesto de la fórmula XIII

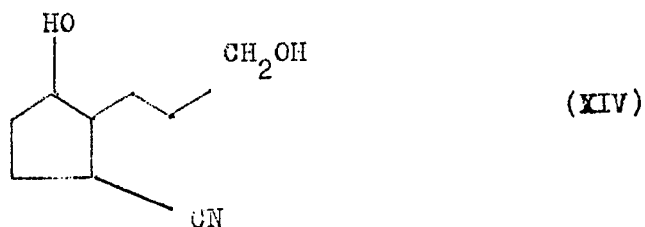


10 en la que Y^1 e Y^2 tienen el mismo significado que en la fórmula I, y a₉) el compuesto de la fórmula XIII es reducido para formar un aldehído de la fórmula I, o b₁) un compuesto de la fórmula VI

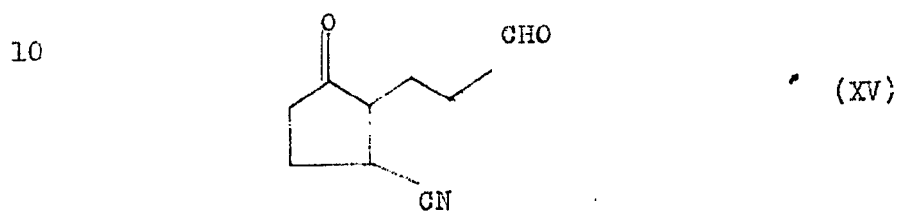


en la que R^1 tiene el mismo significado que en la fórmula II, es reducido con un agente reductor adecuado para formar el diol de la fórmula XIV,

25

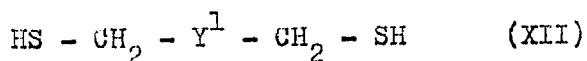


b₂) el diol de la fórmula XIV es oxidado para formar el cetoaldehído de la fórmula XV



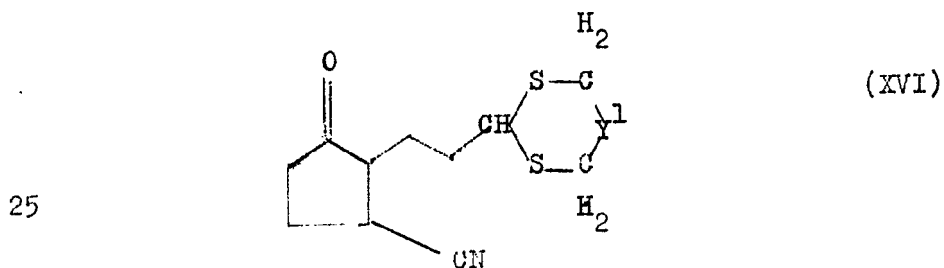
b₃) el cetoaldehído de la fórmula XV se hace reaccionar selectivamente con un ditiol de la fórmula XII

15

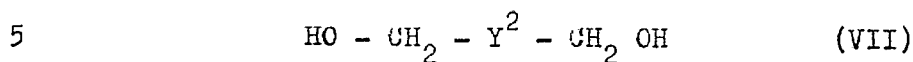


en la que Y¹ tiene el mismo significado que en la fórmula I, para formar un compuesto de la fórmula XVI

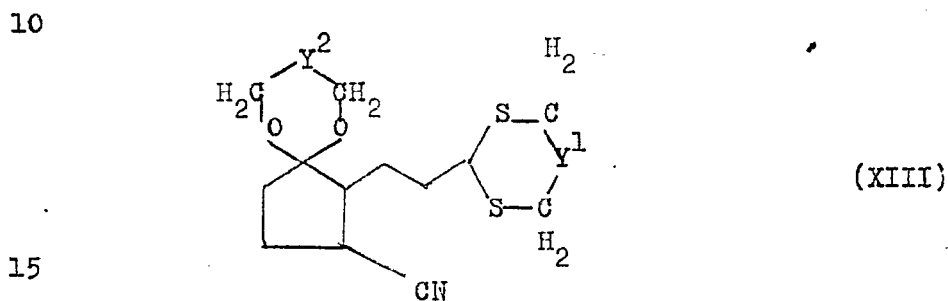
20



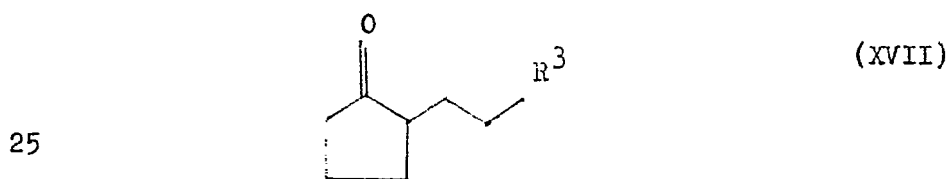
en la que Y^1 tiene el mismo significado que en la fórmula I, b₄) el compuesto de la fórmula XVI es transformado con un diol de la fórmula VII



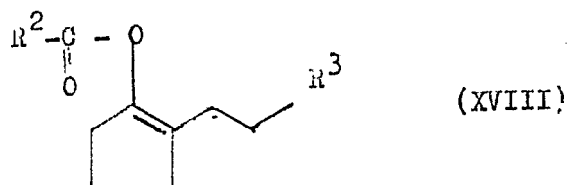
en la que Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I, en presencia de catalizadores ácidos, en un compuesto de la fórmula XIII



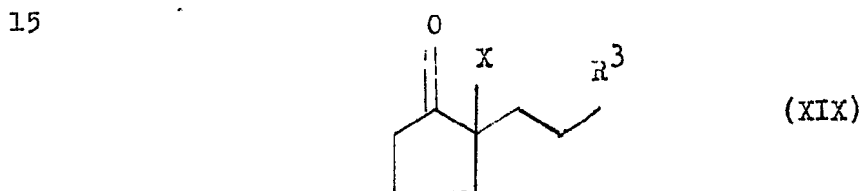
en la que Y^1 e Y^2 tienen los mismos significados que en la fórmula I, y b₅) el compuesto de la fórmula XIII es reducido para formar un aldehído de la fórmula I, o c₁) un derivado de ciclopentanona de la fórmula XVII



5 en la que R^3 significa el grupo nitrilo o un grupo dialcoholaminocarbonilo de bajo peso molecular, se hace reaccionar con el enoléster de una cetona de bajo punto de ebullición, para formar un compuesto de la fórmula XVIII

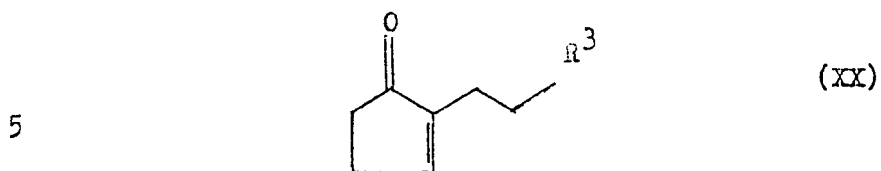


10 en la que R^2 tiene el mismo significado que en la fórmula III y R^3 tiene el mismo significado que en la fórmula XVII, c₂) el compuesto de la fórmula XVIII es transformado en una cetona halogenada de la fórmula XIX



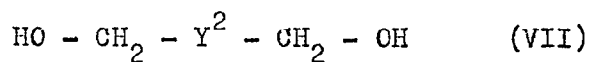
20 en la que R^3 tiene el mismo significado que en la fórmula XVII y X significa cloro o bromo, o c₂') un derivado de ciclopentanona de la fórmula XVII es halogenado directamente para formar un compuesto de la fórmula XIX, c₃) a partir de la halógenocetona de la fórmula XIX se
 25 separa halogenuro de hidrógeno, formándose un derivado

de ciclopentanona de la fórmula XX



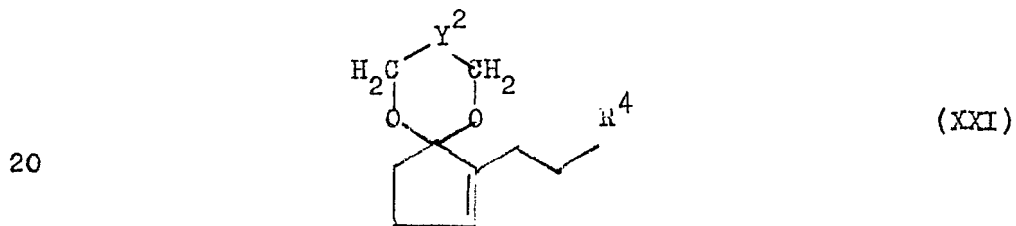
en la que R^3 tiene el mismo significado que en la fórmula XVII, c₄) a partir de un derivado de ciclopentanona de la fórmula XX ó V, por reacción con un diol de la fórmula VII

10



en la que Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I, se prepara un cetal de la fórmula XXI

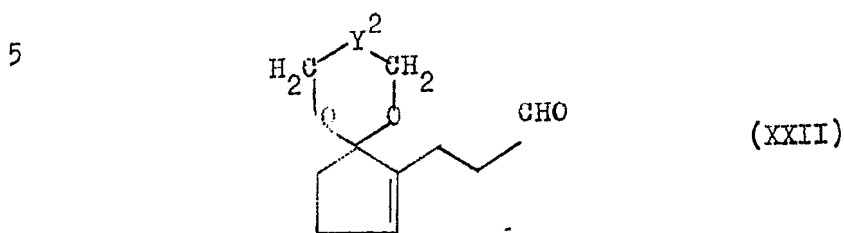
15



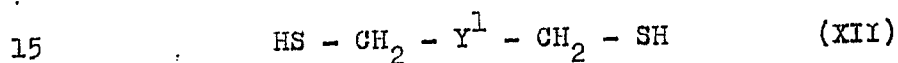
en la que R^4 significa nitrilo, un grupo alcoxicarbonilo con 2 a 7 átomos de carbono o un grupo dialcohilaminocarbonilo de bajo peso molecular, e Y^2 tiene el

25

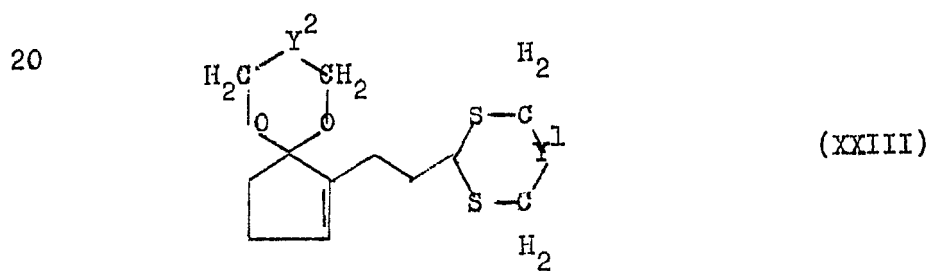
mismo significado que en la fórmula I, c₅) el cetal de la fórmula XXI se reduce para formar un aldehído de la fórmula XXII



10 en la que Y² tiene el mismo significado que en la fórmula I, c₆) el aldehído de la fórmula XXII es transformado, por reacción con un ditiol de la fórmula XII



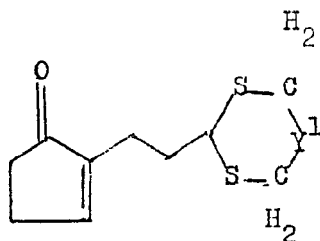
en la que Y¹ tiene el mismo significado que en la fórmula I, en un tioacetal de la fórmula XXIII



25

en la que Y^1 e Y^2 tienen los mismos significados que en la fórmula I, c₇) a partir del compuesto de la fórmula XXIII se elimina selectivamente la agrupación cetá, obteniéndose un compuesto de la fórmula XXIV

5

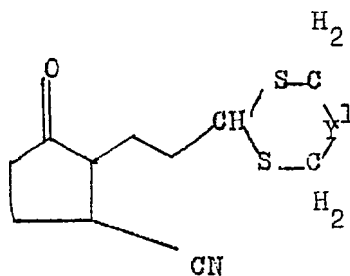


(XXIV)

10

en la que Y^1 tiene el mismo significado que en la fórmula I, c₈) con el compuesto de la fórmula XXIV se hace reaccionar por adición cianuro de hidrógeno, formándose un compuesto de la fórmula XVI

15



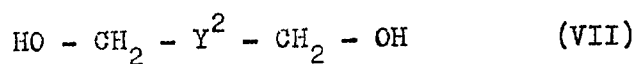
(XVI)

20

25

en la que Y^1 tiene el mismo significado que en la fórmula

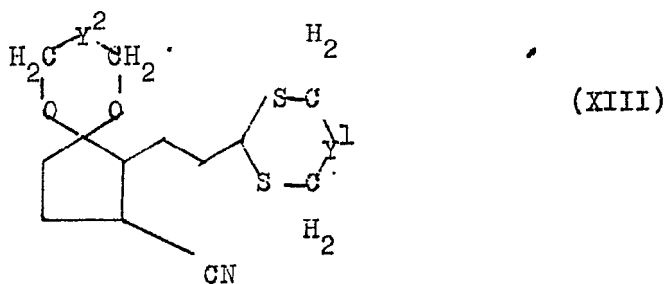
mula I, c₉) el compuesto de la fórmula XVI se transforma, con un diol de la fórmula VII



5

en la que Y² tiene el mismo significado que en la fórmula I, en presencia de catalizadores ácidos, en un compuesto de la fórmula XIII

10



15

y c₁₀) el compuesto de la fórmula XIII es reducido para formar un aldehído de la fórmula I, o d₁) con 2-allyl-2-ciclopenten-1-ona de la fórmula XXV

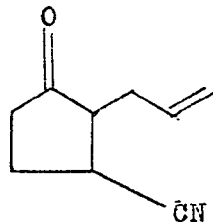
20



25

se hace reaccionar por adición cianuro de hidrógeno, en medio básico, para formar el nitrilo de ácido 2-
-alil-3-oxociclopentanocarboxílico de la fórmula
XXVI

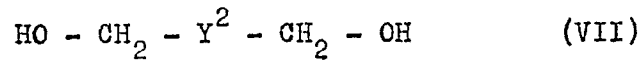
5



(XXVI)

10

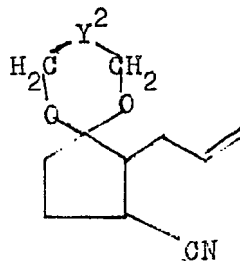
d₂) el nitrilo de la fórmula XXVI obtenido, se transforma con un diol de la fórmula VII



15

en la que Y² tiene el mismo significado que en la fórmula I, con catálisis ácida, en un cetal de la fórmula XXVII

20

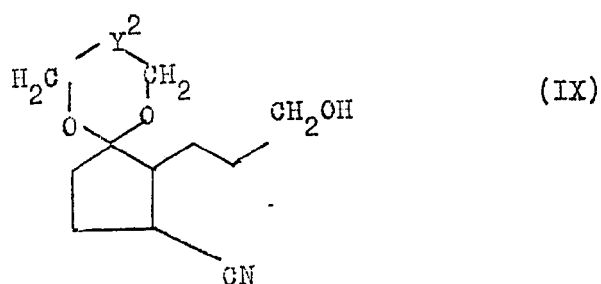


(XXVII)

25

en la que Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I, d₃) el cetal de la fórmula XXVII es hidroborado, formándose un alcohol de la fórmula IX

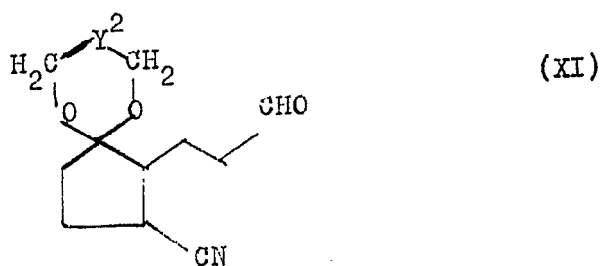
5



10

en la que Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I, d₄) el alcohol de la fórmula IX es oxidado para formar un aldehído de la fórmula XI

15

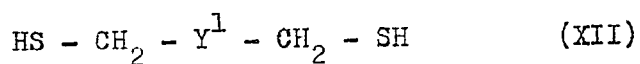


20

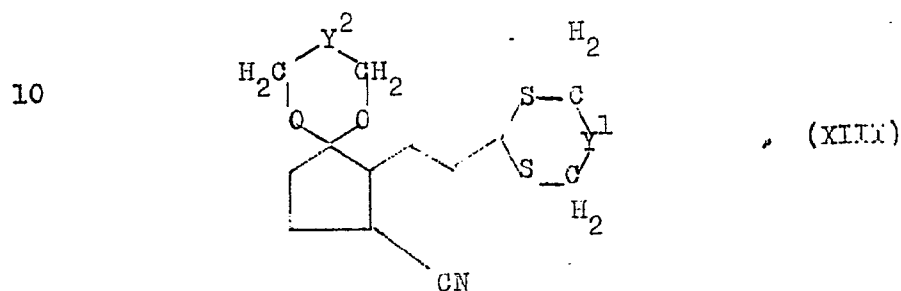
25

en la que Y^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I, d₅) el aldehído de la fórmula XI es transfor-

mado, con un ditiol de la fórmula XII



5 en la que Y^1 tiene el mismo significado que en la fórmula I, en presencia de catalizadores ácidos, en un compuesto de la fórmula XIII



15

en la que Y^1 e Y^2 tienen los mismos significados que en la fórmula I, y d.) el compuesto de la fórmula XIII es reducido para formar un aldehído de la fórmula I.

20 3ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE CICLOPENTANO".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

25

Esta Memoria consta de ochenta y siete
hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

17 JUL. 1975

5

Fernando de Elzaburu
Por Poder
Arte

10

15

20

25

7-7-75

- 87 -

I F-T.

**POOR
QUALITY**