



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	45877	1/A
21	22 FECHA DE PRESENTACION	13.5.77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO		32 FECHA	33 PAIS
P 25 46 313.2		16.10.75	Rep.Fed.A1.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
	C07C, C07D // A61K	452.299	
64 TITULO DE LA INVENCION			
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE CICLOHEXANO"			
71 SOLICITANTE (S)			
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE			
6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana			
72 INVENTOR (ES)			
Dr. Wilhelm Bartmann, Dr. Gerhard Beck, Dr. Ulrich Lerch y Dr. Karl Seeger			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE			
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ			

1 Las prostaglandinas son un grupo de ácidos grasos,
que se presentan en numerosos tejidos y órganos de hombres y
animales. El esqueleto fundamental de las prostaglandinas
naturales consta de 20 átomos de carbono, que están dispues
5 tos en forma de un anillo de cinco miembros y dos cadenas
laterales lineales contiguas.

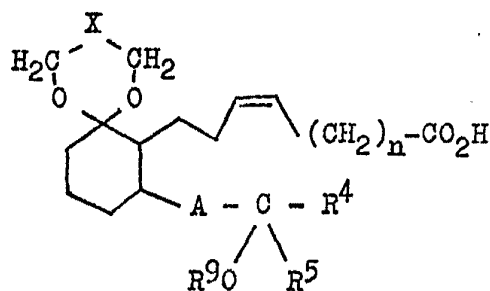
Los efectos farmacológicos de las prostaglandinas
se extienden, entre otras cosas, a los sectores de la repro
ducción, de la tonicidad del músculo bronquial, de la pre-
10 sión sanguínea y de la gastroenterología. Las propiedades
farmacológicas de las prostaglandinas naturales son objeto
de numerosos artículos de cuadro de conjunto, por ejemplo
de N.H. Andersen y P.W. Ramwell en Arch. Internal Med. 133,
30 (1974); R.L. Jones en Pathobiology Ann. 1972, 359; J. Pi
15 ke en Scient. American 225, 84 (1971) o M.P.L. Caton en Pro
gress in Med. Chem. vol. 8 edición: Butterworth, London,
1971.

Las síntesis de compuestos análogos de ácidos pros
tanoicos que no se presentan en la naturaleza, en los cua-
20 les están diferenciados el gran número de los efectos farma
cológicos de las prostaglandinas naturales, va ganando cre-
cientemente en importancia.

El presente invento concierne a derivados de ci-
clohexano de la fórmula XXI

25

30



XXI

1
5
10
15
20
25
30

R^4 significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 10 átomos de carbono, recto, ramificado, saturado o insaturado, o un radical hidrocarbonado cicloalifático con 3 a 7 átomos de carbono, pudiendo estar sustituido a su vez cada uno de los radicales mencionados con

a) un radical alcoxi o alcohilitio con 1 a 7 átomos de carbono, de cadena recta, ramificado, saturado o insaturado;

b) un radical fenoxi, que a su vez puede estar monosustituido o disustituido con un grupo alcohilo eventualmente sustituido con halógeno con 1 a 3 átomos de carbono, con átomos de halógeno, con un radical fenoxi eventualmente sustituido con halógeno o con un radical alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes en el caso de la sustitución doble;

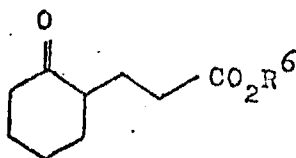
c) un radical furiloxi, tieniloxi o benciloxi, que en cada caso puede estar monosustituido o disustituido con un grupo alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido con halógeno, o bien con átomos de halógeno o con un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo

- 1 los sustituyentes ser iguales o diferentes en el caso de la sustitución doble;
- d) uno o dos átomos de flúor, un grupo trifluorometilo o pentafluoroetilo;
- 5 e) un radical cicloalcohilo con 3 a 7 átomos de carbono;
- f) un radical fenilo, tienilo o furilo que en cada caso puede estar monosustituído o disustituído con un grupo alcoholo o con 1 a 3 átomos de carbono eventualmente sustituido con halógeno, o bien con átomos de halógeno o con un grupo
- 10 alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo ser sustituyentes los iguales o diferentes en el caso de la sustitución doble;
- R⁵ significa alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, alqueni-
lo o alquinilo con 2 a 5 átomos de carbono o hidrógeno;
- 15 n significa los números 2, 3 ó 4;
- A significa un grupo -CH=CH- trans o un grupo -CH₂-CH₂-; R⁹ tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula XVIII y X tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula VI, en donde, caso de que A signifique un grupo
- 20 CH₂-CH₂, R⁵ sólo puede ser hidrógeno o alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono.

Es objeto del invento además un procedimiento para la preparación de los derivados de ciclohexano de la fórmula XXI, caracterizado porque

- 25 a) se somete a halogenación un éster de ácido 3-(2-oxociclo

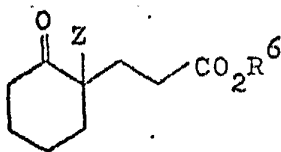
1 hexil)-propiónico de la fórmula II



II

5

en donde R^6 significa alcoholo no ramificado o ramificado, o bien cicloalcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, para formar un compuesto de la fórmula III



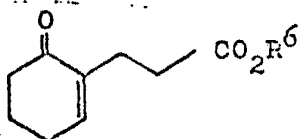
III

10

en donde Z significa cloro o bromo;

b) de una halógenocetona de la fórmula III se separa halógeno de hidrógeno con una base apropiada, resultando un cetoéster insaturado de la fórmula IV

15



IV

20

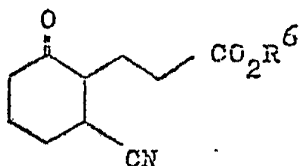
en donde R^6 tiene los mismos significados que se mencionan con ocasión de la fórmula II;

c) se hace reaccionar el cetoéster insaturado de la fórmula IV con cianuro de hidrógeno o cianhidrina en medio alcalino para formar un nitrilo de la fórmula V

25

30

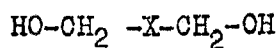
1



V

5 en donde R^6 tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula II;

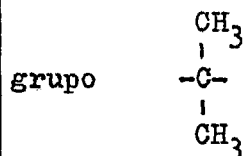
d) se hace reaccionar un nitrilo de la fórmula V con un diol de la fórmula VI



VI

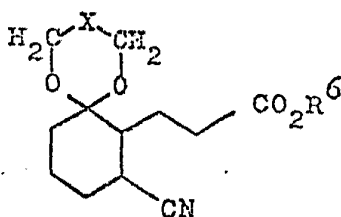
10

en donde X significa un enlace simple, un grupo CH_2 o un



15

en presencia de catalizadores ácidos, para formar un cetal de la fórmula VII



VII

20

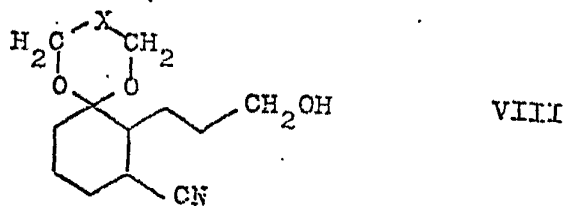
en donde R^6 tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula II y X tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula VI;

25

e) se reduce un cetal de la fórmula VII con un agente reduc

30

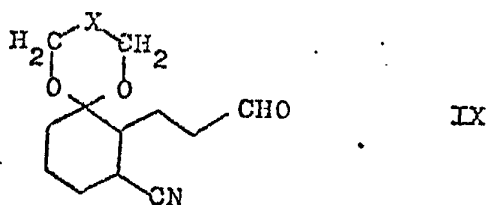
1 tor apropiado para formar un alcohol de la fórmula VIII



5

en donde X tiene los significados con ocasión de la fórmula VI;

f) se oxida un alcohol de la fórmula VIII para formar un al
10 dehído de la fórmula IX

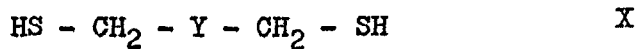


15

en donde X tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula VI; o

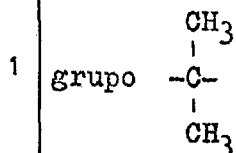
f₁) se reduce selectivamente un éster de la fórmula VII para formar un aldehído de la fórmula IX;

g) se transforma un aldehído de la fórmula IX con un ditiol
20 de la fórmula X



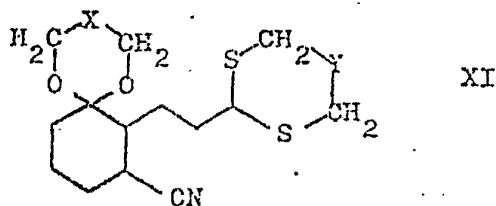
25 en donde Y significa un enlace simple, un grupo CH₂ o un

30



en presencia de catalizadores ácidos, en un ditioacetal de la fórmula XI

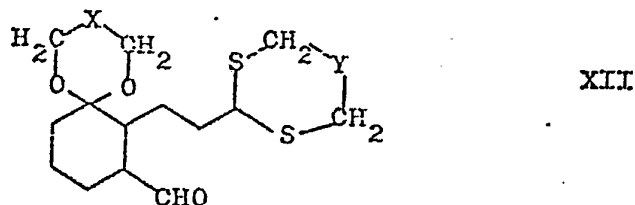
5



10 en donde X tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula VI e Y tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula X;

h) se reduce un nitrilo de la fórmula XI para formar un aldehido de la fórmula XII

15

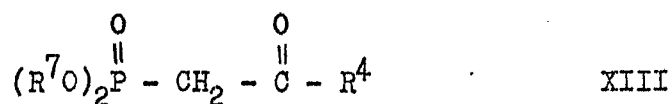


20 en donde X tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula VI e Y tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula X;

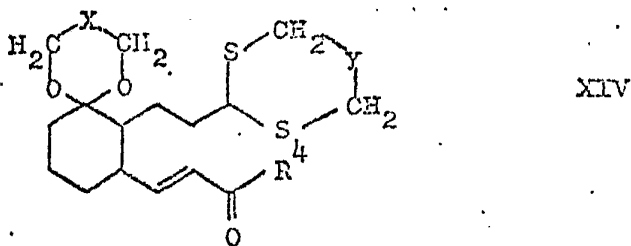
i) se hace reaccionar un aldehido de la fórmula XII con un fosfonato de la fórmula XIII

25

30

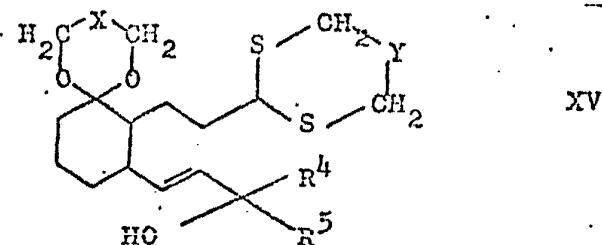


en donde R^4 tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula I y R^7 significa un radical alcoholo (C_1-C_4) no ramificado, para formar una cetona insaturada de la fórmula XIV



en donde X tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula VI e Y tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula X;

k) se reduce una cetona insaturada de la fórmula XIV para formar un alcohol de la fórmula XV



en donde R^4 tiene los significados antes indicados, X tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula VI e Y

1 tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula X y R^5 significa hidrógeno; o

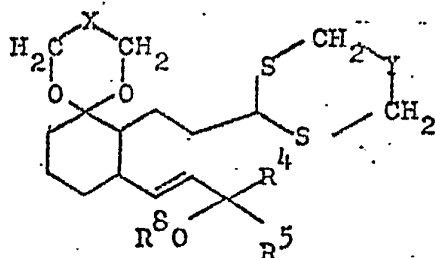
k₁) se hace reaccionar una cetona insaturada de la fórmula XIV con un compuesto organometálico de la fórmula XVI



XVI

5 donde R^5 significa alcohol con 1 a 5 átomos de carbono o bien alqueno o alquino con 2 a 5 átomos de carbono y Me significa un átomo de metal alcalino o HalMg, en donde Hal puede ser cloro, bromo o yodo, para formar un compuesto de la fórmula XV, en donde R^4 tiene los significados antes indicados, R^5 tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula XVI, X tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula VI e Y tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula X;

10 l) se protege la función alcohol de un compuesto de la fórmula XV con un grupo fácilmente separable en condiciones ácidas, formándose un compuesto de la fórmula XVII

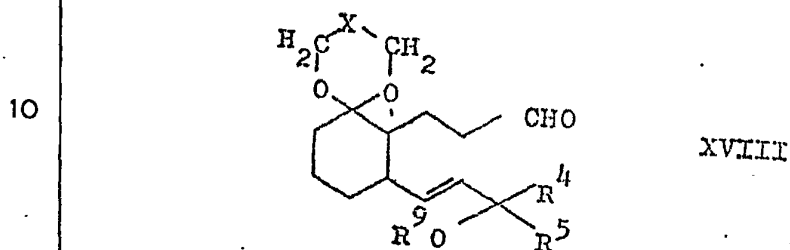


XVII

25 en donde R^4 y R^5 tienen los significados antes indicados,

1 X tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula VI e Y tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula X y R⁸ significa un grupo protector fácilmente separable;

5 m) se separa cuidadosamente el grupo tioacetal de un compuesto de las fórmulas XV o XVII, formándose un aldehído de la fórmula XVIII

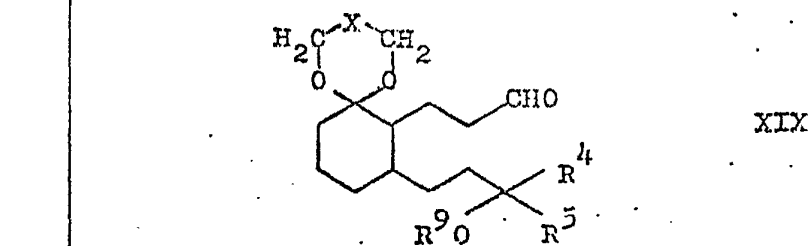


en donde R⁴ y R⁵ tienen los significados antes indicados,

15 X tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula VI y R⁹ significa hidrógeno o un grupo protector fácilmente separable;

n) se reduce el aldehído obtenido de la fórmula XVIII con catalizadores apropiados para formar un compuesto de la fórmula XIX

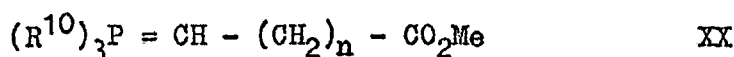
20



30

1 en donde R^4 tiene los significados antes indicados, R^9 tie-
 ne los significados indicados con ocasión de la fórmula
 XVIII, X tiene los significados indicados con ocasión de la
 fórmula VI, y R^5 significa alcohol con 1 a 5 átomos de car-
 5 bono;

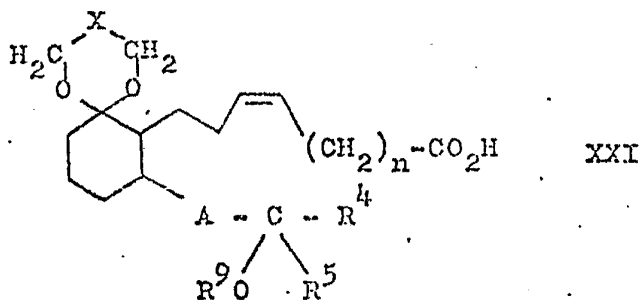
o) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula XVIII ó
 XIX con una ilida de la fórmula XX



10

en la que n tiene los significados antes indicados, los R^{10}
 pueden ser iguales o diferentes y significan alcohol
 (C_1-C_4) de cadena recta o fenilo y Me significa un átomo de
 metal alcalino, para formar un compuesto de la fórmula XXI

15



20

Los compuestos de la fórmula XXI son compuestos
 de partida para la preparación de los nuevos derivados de
 ciclohexano que forman el objeto de la solicitud de patente
 española Nº 452.299 y a los que a continuación se hará re-
 25 ferencia bajo el término "compuestos de la fórmula I".

30

1 Entre los sustituyentes mencionados se prefieren los siguientes:

5 Para R³: hidrógeno, un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono; un radical alqueni-
lo de cadena recta o ramificada con 2 a 4 átomos de carbono, un radical cicloalcoholo con 5 a 7 átomos de carbono, un radical aralcoholo con 7 u 8 átomos de carbono así como un ión de metal, NH₄ o amonio sustituido fisiológicamente compatible, y este último se deriva de una amina primaria, secundaria o terciaria.

10 Para R⁴: un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 8 átomos de carbono, de cadena recta, ramificado, saturado o insaturado o un radical hidrocarbonado cicloalifático con 5 a 7 átomos de carbono, pudiendo cada uno de los radicales mencionados estar a su vez sustituido con:

15 a) un radical alcoxi, alcoholitio, alqueniloxi o alqueniltio con 1 a 5 átomos de carbono de cadena recta o ramificada;

20 b) un radical fenoxi, que a su vez puede estar monosustituido o disustituido con un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, el grupo trifluorometilo, átomos de halógeno, un radical fenoxi eventualmente sustituido con halógeno o un radical alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes en el caso de la sustitución doble;

25 c) un radical tieniloxi o benciloxi, que a su vez puede es-

1 tar monosustituído o disustituído con un grupo alcoholo con
1 a 3 átomos de carbono, el grupo trifluorometilo, átomos de
2 halógeno o un grupo alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono; pu-
diendo los sustituyentes ser iguales o diferentes en el ca-
5 so de la sustitución doble;

d) uno o dos átomos de flúor o un grupo trifluorometilo;

e) un radical cicloalcoholo con 5 a 7 átomos de carbono;

f) un radical fenilo o tienilo, que en cada caso puede estar
monosustituído o disustituído con un grupo alcoholo con 1
10 a 3 átomos de carbono, el grupo trifluorometilo, átomos de
halógeno o un grupo alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono, pu-
diendo los sustituyentes ser iguales o diferentes en el ca-
so de la sustitución doble.

Para R^5 : alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, al-
15 quenilo o alquinilo con 2 a 4 átomos de carbono.

Especialmente, se prefieren los siguientes susti-
tuyentes:

Para R^3 : hidrógeno, un radical alcoholo de cadena
20 recta con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcoholo ra-
mificado con 3 a 5 átomos de carbono, un radical alquenilo
de cadena recta con 2 a 4 átomos de carbono, los radicales
ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, feniletilo y xililo así
como un ión de metal, amonio o amonio sustituido, fisiológi-
camente compatible, derivándose este último de una amina
25 primaria, secundaria o terciaria;

1 Para R⁴: un radical alcoholilo con 1 a 6 átomos de
carbono de cadena recta o ramificado, un radical alqueni-
lo con 3 a 5 átomos de carbono de cadena recta o ramificado, o
un radical cicloalcoholilo con 5 a 7 átomos de carbono pudien-
5 do cada uno de los radicales mencionados estar sustituidos
a su vez con:

- a) un radical alcoxi, alcoholiltio, alqueniiloxi o alqueniiltio
con 1 a 4 átomos de carbono, de cadena recta o ramificado;
- b) un radical fenoxi, que a su vez puede estar monosustitui-
10 do o disustituido con un grupo metilo, trifluorometilo o me-
toxi, cloro, flúor o un radical fenoxi eventualmente susti-
tuido con cloro o flúor, pudiendo los sustituyentes ser
iguales o diferentes en el caso de la sustitución doble;
- c) un radical tieniiloxi o benciiloxi, que puede estar mono-
15 sustituido o disustituido en el núcleo en cada caso con un
grupo metilo, trifluorometilo o metoxi, cloro o flúor, pu-
diendo los sustituyentes ser iguales o diferentes en el ca-
so de la sustitución doble;
- d) uno o dos átomos de flúor o un grupo trifluorometilo;
- 20 e) un radical cicloalcoholilo con 5 a 7 átomos de carbono;
- f) un radical fenilo o tienilo, que en cada caso puede es-
tar monosustituido o disustituido con un grupo metilo, tri-
fluorometilo o metoxi, cloro o flúor, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes en el caso de la sustitución
25 ción doble; n significa preferiblemente el número 2.

1 Entre los sustituyentes para R⁴ se prefieren muy especialmente, por ejemplo, los que se mencionan en lo que sigue:

2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 3-
5 etilpentilo, 1,1-dimetil-4-pentenilo, 5-metil-4-hexenilo,
1-metil-5-ciclohexilpentilo, 4-cicloheptilidenbutilo, 4-tri-
fluorometilbutilo, 5-trifluorometilheptilo, 1,1-dimetil-6-
trifluorometilhexilo, 1-metil-5-trifluorometilpentilo, 1,1-
difluor-4,4-dimetilpentilo, 4,4-difluorociclohexilo, 4-tri-
10 fluorometilciclohexilo, 3-trifluorometilciclohexilo, 2-tri-
fluorometilcicloheptilo, 3-trifluorometilciclopentilo, 3,3-
dimetil-2-oxapentilo, 3-metil-2-oxahexilo, 4,4-dimetil-2-
-oxapentilo, 1,1,4-trimetil-2-oxapentilo, 3,4-dimetil-2-oxa-
pentilo, 5-metil-2-oxa-4-hexenilo, 2,2-dimetil-3-oxaheptilo,
15 1,1-dimetil-3-oxahexilo, 1,1-dimetil-3-oxaoctilo, 1,1,5,5-
-tetrametil-3-oxahexilo, 1-metil-3-oxahexilo, 1-metil-3-oxa-
octilo, 1,1,6-trimetil-3-oxa-5-heptenilo, 1,1,6-trimetil-3-
-oxaheptilo, 7-metil-4-oxaoctilo, 1,1-dimetil-4-oxa-6-hepte-
nilo, 4-metoxiciclohexilo, 3-butoxiciclohexilo, 2-etoxici-
20 clohexilo, 3-etoxiciclopentilo, 4-metoxicicloheptilo, 2-tia-
pentilo, 2-tiahexilo, 2-tiaheptilo, 4,4-dimetil-2-tiapenti-
lo, 5-metil-2-tia-4-hexenilo, 3-tiapentilo, 3-tiahexilo,
5,5-dimetil-3-tiahexilo, 1,1-dimetil-3-tiapentilo, 1,1-dime-
til-4-tiapentilo, 4-clorofenoximetilo, 2-clorofenoximetilo,
25 2,3-diclorofenoximetilo, 2,4-diclorofenoximetilo, 2,5-diclo

1 rofenoximetilo, 2,6-diclorofenoximetilo, 3,4-diclorofenoxi-
metilo, 3,5-diclorofenoximetilo, 2-cloro-6-metilfenoximetri-
lo, 2-cloro-4-metilfenoximetilo, 3-cloro-2-metilfenoximetri-
lo, 4-cloro-2-metilfenoximetilo, 5-cloro-2-metilfenoximetri-
5 lo, 4-trifluorometilfenoximetilo, 2-trifluorometilfenoxime-
tulo, 2-metil-5-trifluorometilfenoximetilo, 3-metil-5-tri-
fluorometilfenoximetilo, 3-fluorofenoximetilo, 2-fluorofeno-
ximetilo, 2-fluor-4-trifluorometilfenoximetilo, 3,4-difluo-
rofenoximetilo, 4-fluor-2-metilfenoximetilo, 4-fenoxifenoxi-
10 metilo, 3-para-clorofenoxifenoximetilo, 4-metoxifenoximetri-
lo, 3-metoxifenoximetilo, 4-cloro-3-metoxifenoximetilo, 3-
-cloro-4-metoxifenoximetilo, 4-metoxi-3-metilfenoximetilo,
4-metoxi-2-metilfenoximetilo, 3-metoxi-5-metilfenoximetilo,
3-clorofenoxietilo, 4-clorofenoxietilo, 3-trifluorometilfe-
15 noxietilo, 4-metoxifenoxietilo, 3-metilfenoxietilo, 4-fluo-
rofenoxietilo, 3-cloro-5-metilfenoxietilo, 1-(3-trifluoro-
metilfenoxi)-propilo-2, 1-(3-clorofenoxi)-propilo-2, 1-(4-
-fluorofenoxi)-propilo-2, 1-(4-cloro-3-metilfenoxi)-propi-
lo-2, 1-(3-cloro-4-metoxifenoxi)-propilo-2, 1-(3-trifluoro-
20 metilfenoxi)-2-metilpropilo-2, 1-(3-clorofenoxi)-2-metilpro-
pilo-2, 1-(4-fluorofenoxi)-2-metilpropilo-2-, 1-(3,4-diclo-
rofenoxi)-2-metilpropilo-2, 1-(3-cloro-4-metilfenoxi)-2-me-
tilpropilo, 1-(3-cloro-4-fenoxifenoxi)-2-metilpropilo, 1,1-
-dimetil-4-fenoxibutilo, 1,1-dimetil-4-(3-trifluorometilfe-
25 noxi)-butilo, benciloximetilo, 3-clorobenciloximetilo, 3-

1 -trifluorometilbenciloximetilo, 4-metoxibenciloximetilo, 3-
-fenoxibenciloximetilo, 2-metilbenciloximetilo, 4-cloro-3-
-metoxibenciloximetilo, 3-metoxi-5-metilbenciloximetilo, 1-
5 --(3-clorobenciloxi)-2-metilpropilo-2, 1-(4-trifluorometil-
benciloxi)-propilo-2, 4-fluorobenciloxipropilo, 4-(3-cloro-
fenoxi)-ciclohexilo, 4-(3-trifluorometilfenoxi)-ciclohexilo,
2-fenoxiciclohexilo, 4-(2-clorobenciloxi)-ciclohexilo, ben-
cilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-metilbencilo, 3-clorofeni-
letilo, 4-fluorofeniletilo, 2-metil-1-fenilpropilo-2, 1,1-
10 -dimetil-4-fenilo, 2-metil-3-tieniloximetilo, 2-cloro-3-tie-
niloximetilo, 2-cloro-4-tieniloximetilo, 3-cloro-4-tienilo-
ximetilo, 2,5-dimetil-3-tieniloximetilo, 2-cloro-3-metil-4-
-tieniloximetilo, 2-tieniloximetilo, 4-metil-2-tieniloxime-
tilo, 5-cloro-2-tieniloximetilo, 5-cloro-3-metil-2-tienilo-
15 ximetilo, 3,5-dimetil-2-tieniloximetilo, 1-(3-tienil)-2-me-
tilpropilo-2, 3-(3-tienil)-1-metilpropilo, (2-metoxitienil-
-4)-propilo, 3-tenilo, 2-cloro-4-tenilo, 2-metil-5-tenilo,
tienilbutilo, 1,1-dimetil-3-tienilpropilo, (4-metoxi-2-tie-
nil)-etilo.

20 El éster de ácido 3-(2-oxociclohexil)-propiónico
de la fórmula II utilizado como material de partida en el
procedimiento de acuerdo con el invento es preparado de acuer
do con procedimientos conocidos en la bibliografía (J. Am.
Chem. Soc. 85, 217 (1963)).

25 Las halógenocetonas de la fórmula III pueden ser

1 preparadas de manera sencilla haciendo reaccionar los ceto-
ésteres de la fórmula II directamente con un agente de halo-
genación tal como por ejemplo halógeno elemental, preferi-
blemente cloro o bromo, un hipohalogenito tal como hipobro-
5 mito de sodio, una N-halógenoimida tal como N-clorosuccini-
mida o N-bromosuccinimida o preferiblemente con cloruro de
sulfurilo.

La reacción se puede llevar a cabo sin disolven-
tes, pero ventajosamente en disolventes inertes, tales como
10 por ejemplo en hidrocarburos como pentano o ciclohexano, en
hidrocarburos halogenados 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 bicar-
15 bonato de sodio.

La reacción de halogenación se lleva a cabo a tem-
peraturas de -50 hasta +100°C, preferiblemente a -10 hasta
+40°C.

Una forma preferida de realización del procedi-
20 miento consiste en que a una solución del éster de la fór-
mula II en tetracloruro de carbono se añade gota a gota clo-
ruro de sulfurilo a 0-30°C y la mezcla de reacción se concen-
tra por evaporación tras haber cesado el desprendimiento de
gases. El residuo es recogido en un disolvente no miscible
25 con agua y es lavado a neutralidad con solución de bicarbo-

1 nato de sodio. Mediante concentración por evaporación se ob-
tiene la clorocetona bruta, que se hace reaccionar adicio-
nalmente de modo conveniente sin purificación adicional.

5 La reacción de deshidrohalogenación se puede lle-
var a cabo con sustancias fijadoras de ácidos en presencia
o ausencia de un disolvente inerte.

Se prefieren disolventes con un elevado punto de
ebullición tales como por ejemplo diclorobenceno, difeniléter
o dimetilformamida.

10 Como sustancias fijadoras de ácidos entran en con-
sideración bases orgánicas o inorgánicas, por ejemplo ami-
nas alifáticas y heterocíclicas tales como trietilamina,
etildiciclohexilamina, N,N-dimetilanilina, N-fenilmorfolina,
1,5-diazabicyclo[3,4,0]noneno-5, piridina, quinoleína, co-
15 lidina, hidrazinas tales como tetrametilhidrazina o dinitro-
fenilhidrazina, alcoholatos tales como metilato de sodio o
butilato terciario de potasio, amidas tales como amida de
sodio, hidruros tales como hidruro sódico, fosfinas tales
como trifenilfosfina, fosfitos tales como fosfito de trime-
20 tilo, óxidos metálicos tales como óxido de plata, intercam-
biadores de iones básicos o sales de ácidos orgánicos o inor-
gánicos tales como acetato de sodio, mesitoato de benciltri-
metilamonio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, bi-
carbonato de sodio, fosfato de sodio o halogenuros tales co-
25 mo fluoruro de sodio, cloruro de tetraetilamonio, cloruro

1 de litio o bromuro de litio.

La reacción se efectúa a temperaturas de 50 a 200°C, preferiblemente a 100 hasta 160°C.

5 En una forma de realización preferida del procedimiento, el cloruro de hidrógeno es separado de la clorocetona con colidina en ausencia de un disolvente por breve calentamiento a 130-150°C. La reacción está terminada habitualmente después de 5 a 30 minutos. El producto puede ser purificado por destilación en vacío.

10 Para la preparación de los nitrilos de la fórmula V se hace reaccionar por adición cianuro de hidrógeno, en presencia de catalizadores básicos, con la cetona α, β -insaturada de la fórmula IV. Como manantial de cianuro de hidrógeno entran en consideración cianuros tales como cianuro de sodio y potasio, preferiblemente en presencia de algo me
15 nos que la cantidad equimolar de un ácido, de manera que el medio de reacción permanece básico. Son especialmente bien apropiados para esta reacción ácido cianhídrico o una cianhidrina tal como por ejemplo acetoncianhidrina en presencia
20 de un catalizador básico tal como cianuro de sodio o carbonato de potasio, un alcoholato de metal alcalino tal como metilato de sodio o un intercambiador de iones básico.

La reacción se puede efectuar en presencia o ausencia
25 de un disolvente apropiado. Disolventes apropiados son hidrocarburos tales como benceno o ciclohexano, hidrocarbu-

30

1 ros clorados tales como cloruro de metileno o tetracloruro
de carbono, éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano
o dioxano, cetonas tales como acetona, nitrilos tales como
5 acetonitrilo, y disolventes apróticos dipolares tales como
por ejemplo dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

Son especialmente preferidos alcoholes de bajo pe
so molecular tales como por ejemplo metanol, etanol o buta-
nol terciario. La reacción por adición de cianuro de hidró-
geno puede efectuarse a temperaturas de 0 a 120°C, preferi-
10 blemente a 30 hasta 80°C.

Una forma preferida de realización del procedi-
miento consiste en que se calienta durante 2 a 3 horas a 50
hasta 70°C la ciclohexenona IV con un pequeño exceso de
acetoncianhidrina en un alcohol de la fórmula R^6-OH en pre-
15 sencia de cantidades catalíticas de un alcoholato R^6-OMe ,
teniendo R^6 los mismos significados que en la fórmula II, y
Me significa un metal, preferiblemente un metal alcalino
tal como sodio.

20 Después de terminada la reacción y eventualmente
después de neutralizar la solución, la mezcla de reacción
es repartida entre agua y un disolvente no miscible con
agua y el nitrilo V es obtenido por destilación de la fase
orgánica.

25 Fundamentalmente, en estas etapas de reacción de-
be contarse con la aparición de isómeros cis-trans. con ba-

1 se a las investigaciones de D.Varech y otros, Bull. Soc.
Chim. 6, 1622 (1965), se prefiere no obstante en condicio-
nes alcalinas la configuración trans más estable.

5 En el transcurso de los procedimientos aquí des-
critos para la preparación de los compuestos de la fórmula
I se describen en lo que sigue nitrilos y aldehidos varias
veces espirocíclicos (tales como por ejemplo compuestos de
las fórmulas VII hasta XII), en los cuales en condiciones
de equilibrio, es decir en medio alcalino, pueden aparecer
10 mezclas de isómeros cis-trans, que pueden ser desdobladas
por cromatografía. Se puede continuar trabajando con los
isómeros puros o con las mezclas de isómeros, lo cual sin
embargo carece de importancia para el posterior transcurso
de la síntesis, ya que al final de la síntesis las dos cade-
15 nas laterales alifáticas junto al anillo de ciclohexanona
adoptan en condiciones alcalinas de modo preferente la con-
figuración trans termodinámicamente más estable.

Las líneas de enlace trazadas en las fórmulas mos-
tradas de los derivados de nitrilo de ácido ciclopentanocar-
20 boxílico significan por lo tanto isómeros cis y también isó-
meros trans.

Se obtienen cetales de la fórmula VII a partir de
las cetonas V, mediante condensación catalizada por ácidos,
con dioles de la fórmula general VI. La reacción se efectúa
25 preferiblemente en presencia de una sustancia fijadora de

1 agua tal como $MgSO_4$, $CaCl_2$, un tamiz molecular (con anchura de poros preferiblemente de 3-4 Å), de un ortoéster, o por destilación azeótropa del agua formada.

5 Como catalizadores ácidos son apropiados por 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 hidrocarburos clorados, por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, o éteres de cadena recta o cíclicos tales como dialcoholéter, glicoldialcoholéter, diglicoldialcoholéter, tetrahidrofurano o dioxano.

10 Se prefieren especialmente hidrocarburos tales como benceno, tolueno o xileno.

15 En una forma preferida de realización de esta etapa del procedimiento la cetona V es calentada con 1 a 3 moles del diol VI en benceno o tolueno y en presencia de eterato de trifluoruro de boro y el agua de reacción es separada por destilación azeótropa.

20 El producto de reacción puede ser purificado mediante destilación tras el tratamiento.

25 La función éster de los compuestos VII puede ser reducida selectivamente para formar los alcoholes de la fórmula VIII. Para ello son apropiados hidruros metálicos complejos tales como bis-(2-metoxi-etoxi)-aluminio-hidruro de

1 sodio (Vitríde) o borohidruro de litio.

El borohidruro de litio puede también ser prepara
do "in situ" a partir de borohidruro de sodio y cloruro de
litio. Disolventes preferidos en esta reacción de reducción
5 son hidrocarburos tales como benceno y especialmente éteres
tales como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o dieti
lenglicoldimetiléter.

En una forma preferida de realización del procedi
miento de acuerdo con el invento se calientan los ésteres
10 VII a reflujo durante aproximadamente 2 a 5 horas con boro-
hidruro de litio en tetrahidrofurano seco, se neutraliza a
continuación con ácido acético glacial y se recoge el produ
to, tras evaporar el disolvente, en un disolvente no misci-
ble con agua, por ejemplo dietiléter. Tras lavar con agua y
15 concentrar se obtiene el alcohol VIII bruto, que o bien pue
de ser hecho reaccionar ulteriormente de modo directo o bien
puede ser purificado por destilación o cromatografía.

La oxidación de compuestos de la fórmula VIII pa-
ra formar compuestos de la fórmula IX se efectúa con agen-
20 tes oxidantes, que son habituales para la oxidación de alco
holes alifáticos para formar aldehidos. Algunos métodos es-
tán indicados por ejemplo en Houben-Weyl, Methoden der Orga
nischen Chemie, volumen 7/1, Georg Thieme Verlag Stuttgart
1954, páginas 159 y siguientes.

25 Otros agentes oxidantes apropiados son el complejo

1 formado a partir de tioanisol y cloro (J. Org. Chem. 38,
1233 (1973), el complejo de trióxido de cromo y piridina
(J. Org. Chem. 35, 4.000 (1970) o J. Org. Chem. 26, 4.814
(1961)), así como dimetilsulfóxido con diferentes reaccio-
5 nantes conjuntos (J. Amer. Chem. Soc. 87, 5.661 (1965), 88,
1762 (1966), 89, 5.505 (1967), Chem. Rev. 67, 247 (1967)).

Un procedimiento especialmente preferido lo cons-
tituye la oxidación con el complejo formado a partir de sul-
furo de dimetilo y N-clorosuccinimida. En este caso se si-
10 guen en lo esencial las indicaciones que aparecen en J.
Amer. Chem. Soc. 94, 7.586 (1972).

También se pueden preparar aldehidos de la fórmu-
la IX directamente a partir de los ésteres de la fórmula ge-
neral VII. Para esta reducción selectiva son apropiados hi-
15 druros metálicos complejos, tales como hidruro de litio y
aluminio, hidruro de sodio y aluminio, bis-(2-metoxietoxi)-
-aluminio-hidruro de sodio, o hidruros metálicos tales como
hidruro de diisobutilaluminio.

Se emplea la cantidad calculada de agente reduc-
20 tor, eventualmente también un pequeño exceso (1- 1,2 equiva-
lentes de reducción). En este caso se trabaja a temperatu-
ras entre +20 y -100°C, preferiblemente entre -30 y -100°C.
Como disolventes son apropiados disolventes inertes frente
a agentes reductores, por ejemplo hidrocarburos tales como
25 tolueno o ciclohexano o éteres tales como dietiléter, tetra

1 hidrofurano o 1,2-dimetoxietano.

En una forma preferida de realización del procedimiento se añade gota a gota bajo argón y con agitación a -65 hasta -75°C una solución de 1,2 moles de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno a una solución de 1 mol de un nitriloéster VII. Después de agitar durante 1 a 3 horas a esta temperatura se deja llegar la mezcla de reacción a -30°C y después de una hora más se destruye con metanol el agente reductor en exceso. Después de la hidrólisis de los compuestos organoaluminicos con agua y ácido acético glacial se obtienen, mediante concentración por evaporación de la fase orgánica, los aldehidos IX. Aldehidos de la fórmula IX pueden ser preparados en estado puro de modo usual, por ejemplo por destilación o cromatografía, pero es ventajoso hacerlos reaccionar directamente en forma bruta en presencia de catalizadores ácidos en disolventes inertes con ditioles de la fórmula X para formar los ditioacetales de la fórmula general XI.

Pueden emplearse para esta reacción los disolventes y los catalizadores ácidos, que se han descrito más arriba para la reacción de las cetonas V para formar los cetales VII.

Una forma preferida de realización del procedimiento de acuerdo con el invento consiste en que se hace reaccionar el aldehido bruto IX con un pequeño exceso de un

1 ditiol de la fórmula X 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°C.

5 Los ditiocetales XI obtenidos de este modo pueden ser reducidos finalmente, de modo conveniente después de purificación por cromatografía, de modo en sí conocido para formar los aldehidos de la fórmula XII. Para ello son apropiados todos los agentes reductores conocidos para la reducción de nitrilos para formar aldehidos, preferiblemente hidruros metálicos complejos tales como trietoxialuminio-hidruro de litio. Se prefiere especialmente hidruro de diisobutilaluminio en disolventes inertes tales como hidrocarburos alifáticos o aromáticos, o éteres anhidros tales como dietiléter, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano.

15 La reducción se lleva a cabo a -40 hasta +40°C, preferiblemente a -10 hasta +10°C.

20 La reducción de los nitrilos XI se puede llevar a cabo por ejemplo añadiendo gota a gota a -5 hasta +5°C a una solución del nitrilo XI en tolueno la cantidad equimolar o un pequeño exceso de hidruro de diisobutilaluminio. Después de 2 hasta 3 horas está terminada por lo general la reducción y la aldimina puede ser hidrolizada para formar el aldehido XII por adición de ácido acético glacial y agua.

25 Aldehidos de la fórmula XII pueden ser empleados

1 sin purificación adicional para la siguiente etapa del pro-
cedimiento. Eventualmente éstos pueden ser purificados por
cromatografía en columna. La reacción de los fosfonatos de
la fórmula XIII con compuestos de la fórmula XII se puede
5 llevar a cabo en las condiciones habituales para la reacción
de Horner, por ejemplo en éteres a la temperatura ambiente.
Como éteres entran en consideración preferiblemente dieti-
léter, tetrahidrofurano y dimetoxietano. El fosfonato, para
el mejor completamiento de la reacción, es empleado en exce-
10 so.

La reacción está terminada habitualmente después
de 3 a 24 horas a temperaturas entre 20 y 50°C. El producto
de reacción es aislado luego por procedimientos usuales des-
de la mezcla de reacción y purificado. Detalles acerca de
15 la realización de esta reacción están descritos en J. Amer.
Chem. Soc. 83, 1733 (1961).

Los fosfonatos de la fórmula XIII son conocidos
(J. Org. Chem. 30, 680 (1965)) o pueden ser preparados aná-
logamente a procedimientos conocidos (por ejemplo J. Amer.
20 Chem. Soc. 88, 5.654 (1966)).

Compuestos de la fórmula XV ($R^5 = H$) pueden ser
obtenidos por medio del tratamiento de los compuestos de
la fórmula XIV con un agente reductor. La reducción se pue-
de realizar con todos los agentes reductores que hacen posi-
25 ble una reducción selectiva de un grupo ceto para formar un

1 grupo hidroxilo en presencia de un doble enlace olefínico.
Agentes reductores preferidos son hidruros metálicos comple-
jos, especialmente los borohidruros tales como borohidruro
de potasio o sodio, borohidruro de zinc o perhidro-9b-bora-
5 -fenalcoholhidruro de litio (J. Amer. Chem. Soc. 92, 709
(1970) o también hidruros de aluminio tales como bis-(2-me-
toxi-etoxi)-aluminio-hidruro de sodio o hidruro de diisobu-
tilaluminio. Habitualmente la reducción se lleva a cabo en-
tre -10 y +50°C en un disolvente inerte frente a los hidru-
10 ros tal como éteres, por ejemplo dietiléter, dimetoxietano,
dioxano, tetrahidrofurano o dietilenglicoldimetiléter, o hi-
drocarburos tales como por ejemplo benceno, o en una mezcla
de alcohol/agua tal como por ejemplo etanol/agua.

Para la preparación de compuestos alcoholados de
15 la fórmula XV (R^5 = alcoholo, alqueno o alquino) se ha-
cen reaccionar cetonas de la fórmula XIV con compuestos or-
ganometálicos de la fórmula XVI. Como compuestos organome-
tálicos son apropiados especialmente compuestos orgánicos
de litio o magnesio (Grignard).

20 Esta reacción se lleva a cabo en disolventes que
son inertes en las condiciones de reacción, por ejemplo en
hidrocarburos o preferiblemente éteres, tales como dietilé-
ter, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano. En tal caso pue-
de trabajarse a temperaturas entre -60 y +30°C, preferible-
25 mente a -30 hasta -10°C. Los compuestos α y β hidroxílicos

1 XV isómeros, que resultan en la reducción o en la reacción
organometálica, pueden ser desdoblados en los dos isómeros
con ayuda de los métodos usuales de cromatografía. Las si-
5 guientes reacciones se hacen posibles también con una mez-
cla de estos dos isómeros, por lo que un desdoblamiento en
compuestos α -hidroxílicos y β -hidroxílicos se puede lle-
var a cabo en cualquier etapa, subsiguiente a la reducción.
En principio la función alcohol puede ser protegida en com-
puestos de la fórmula XV con todos los grupos protectores
10 fácilmente separables de nuevo. Especialmente, para la trans-
formación de compuestos de la fórmula XV en compuestos de
la fórmula XVII son apropiados los que se introducen por ca-
tálisis ácida, principalmente por reacción con un enoléter.
Como enoléter son apropiados especialmente 2,3-dihidropira-
15 no, etilviniléter o metilisopropeniléter, como catalizadores
ácidos son apropiados por ejemplo ácido para-toluenosulfó-
nico o ácido sulfúrico. La reacción se lleva a cabo conve-
nientemente en un disolvente aprótico tal como por ejemplo
dietiléter, dioxano o benceno, manteniéndose temperaturas
20 entre -20 y $+40^{\circ}\text{C}$.

La puesta en libertad de los aldehidos XVIII a
partir de los ditioacetales XV ó XVIII puede efectuarse en
presencia de sales de metales pesados tales como HgCl_2 o un
halogenuro de alcoholo en una mezcla de un disolvente orgá-
nico con agua. Como disolventes orgánicos entran en conside-
25

1 ración especialmente los miscibles con agua, por ejemplo
tetrahidrofurano o dioxano, preferiblemente disolventes
apróticos dipolares tales como acetonitrilo o dimetilforma-
mida. La separación del grupo protector se lleva a cabo ven
5 tajosamente en presencia de un agente fijador de ácidos.
Las temperaturas de reacción se encuentran entre 0 y 100°C,
preferiblemente en 10-60°C.

En una forma de realización especialmente preferi
da del procedimiento se agitan los ditiocetales XV ó XVII
10 en una mezcla de dimetilformamida y agua con yoduro metíli-
co en exceso y carbonato de calcio durante 2 a 5 horas a
30-50°C. Los aldehidos de la fórmula XVIII formados, tras
la eliminación de las sales inorgánicas y del disolvente,
pueden ser hechos reaccionar ulteriormente de modo directo
15 o pueden ser purificados por cromatografía.

Los aldehidos insaturados XVIII pueden ser hidro-
genados eventualmente para formar aldehidos saturados de la
fórmula XIX. Son apropiados todos los procedimientos conoci
dos, que reducen selectivamente un doble enlace olefínico
20 aislado, sin atacar a la función aldehido.

Especialmente es apropiada para ello la hidrogena
ción catalítica con catalizadores de níquel, paladio o pla-
tino, eventualmente sobre un material de soporte tal como
carbón activo o CaCO₃. Como disolventes son apropiados los
25 habituales para hidrogenaciones catalíticas, tales como al-

1 coholes, ésteres o éteres de bajo peso molecular, por ejemplo metanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano o dimetoxietano.

5 Una forma preferida de realización del procedimiento consiste en que se hidrogenan los compuestos XVIII en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, acetato de etilo o acetona en níquel Raney o paladio sobre carbón activo, manteniéndose a temperaturas entre 20 y 80°C y presiones de hidrógeno de 1 a 20
10 atmósferas. Si el radical R_5 contiene un enlace múltiple, éste es igualmente hidrogenado.

Los aldehidos de la fórmula XVIII o XIX son hechos reaccionar para formar compuestos de la fórmula XXI por
reacción con una ilida de fosfonio de la fórmula XX, en la
15 que el radical R^{10} significa preferiblemente fenilo, en un disolvente apropiado. Las ilidas de fosfonio y las sales de fosfonio que constituyen el fundamento de las mismas son preparadas de acuerdo con prescripciones análogas, descritas en la bibliografía (por ejemplo J. Amer. Chem. Soc. 91,
20 5.675 (1969)).

Para la preparación de ilidas pueden emplearse bases inorgánicas tales como por ejemplo hidruro de sodio, amida de sodio, amida de litio o butilato terciario de potasio, o bases orgánicas tales como por ejemplo compuestos orgánicos de metales alcalinos tales como por ejemplo butil-
25

1 -litio, diisopropilamida de litio, bis-(trimetilsilil)-amida de sodio o la sal sódica del dimetilsulfóxido.

Como disolventes son apropiados por ejemplo éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dietilenglicol
5 dimetiléter, di(alcoholo inferior)-sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido o amidas de ácidos carboxílicos, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida o hexametiltriamida de ácido fosfórico.

El disolvente preferido es dimetilsulfóxido. Como
10 base se emplea especialmente la sal sódica del dimetilsulfóxido. En estas condiciones se forman preferiblemente dobles enlaces cis.

La preparación de la illida y la subsiguiente reacción con el aldehido se realizan en una reacción sin aislamiento del producto intermedio. En particular, se procede
15 por ejemplo del siguiente modo:

La solución de la sal de fosfonio se agrega a la temperatura ambiente, excluyendo la humedad y bajo gas inerte, a un equivalente de una base, que también esta disuelta
20 en un disolvente aprótico, la mayor parte de las veces dimetilsulfóxido. Después de agitar posteriormente durante aproximadamente una hora, si R^9 significa un grupo protector, se agrega una solución de 0,30 a 0,95 equivalentes del aldehido XVIII ó XIX. Caso de que R^9 signifique hidrógeno, se
25 añaden sólo 0,2 a 0,5 equivalentes del aldehido XVIII ó XIX

1 a la solución de la ilida.

La reacción está terminada después de 2 a 24 horas. Se acidifica con un ácido mineral o con una solución acuosa de una sal ácida tal como NaHSO_4 a -5° hasta $+5^\circ\text{C}$,
5 se extrae el ácido XXI a partir de la mezcla de reacción con un disolvente apropiado tal como por ejemplo éter, cloruro de metileno o benceno, se seca la fase orgánica y se concentra. Con el fin de separar subproductos y el óxido de fosfina, el ácido puede ser transformado de nuevo en su sal
10 de metal alcalino, y la fase acuosa puede ser lavada con un disolvente orgánico apropiado tal como por ejemplo éter. A partir de la fase acuosa se aíslan, por nueva acidificación y extracción con un disolvente apropiado, los ácidos carboxílicos de la fórmula XXI.

15 Para la separación del óxido de trifenilfosfina y del difenil-*W*-hidroxicarbonilalcohol-fosfinóxido resultante en la hidrólisis de la ilida en exceso, puede también procederse disolviendo el material bruto en un poco de éter, preferiblemente dietiléter, y dejando separarse por cristalización los fosfinóxidos a temperaturas por debajo de
20 -20°C . Los productos de reacción deseados permanecen disueltos en estas condiciones y son separados de las impurezas con el disolvente.

Los ácidos carboxílicos de la fórmula XXI pueden
25 ser tratados adicionalmente de modo directo o purificados

1 por cromatografía.

El grupo protector para la función hidroxil ($R^9 \neq H$)
y el grupo protector de cetal pueden ser separados sucesi-
vamente o conjuntamente en una reacción sin aislamiento del
5 producto intermedio. En condiciones suaves, por ejemplo en
una mezcla de agua y alcohol, que contiene aproximadamente
1% de ácido oxálico, preferiblemente en entilenglicol en
presencia de un catalizador ácido tal como ácido dicloroacé-
tico, eterato de trifluoruro de boro o ácido oxálico, se ob-
10 tienen a temperaturas entre 0 y 30°C predominantemente com-
puestos de la fórmula XXI ($R^9 = H$).

En condiciones de hidrólisis más severas; además
del grupo protector R^9 (si $R^9 \neq H$), se separa también el gru-
po protector de cetal de los compuestos XXI y se obtienen
15 los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula I
(R^1 y R^2 son conjuntamente oxígeno, $R^3 = H$). En particular
se puede proceder en tal caso disolviendo compuestos de la
fórmula XXI en una mezcla de etanol y agua, que contiene 1
a 3% de ácido oxálico. La separación de los grupos protec-
20 tores se efectúa a temperaturas entre 20 y 50°C con una du-
ración de la reacción de 3 a 24 horas. Los cetoácidos son
purificados convenientemente por vía cromatográfica tras
evaporar el disolvente a bajas temperaturas. No obstante,
también pueden ser hechos reaccionar adicionalmente de modo
25 directo, tras la eliminación del catalizador ácido, por

1 ejemplo por reparto del producto bruto entre agua o solución saturada de sal común y un disolvente no polar tal como benceno.

5 La función carboxi de los compuestos I (R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno, $R^3 = H$) puede ser esterificada. Esto se realiza de manera sencilla por reacción de los ácidos carboxílicos con un diazoalcano en un disolvente tal como dietiléter o tetrahidrofurano. También son apropiados para esta reacción disolventes aromáticos tales como
10 benceno o hidrocarburos halogenados tales como cloroformo.

Otra posibilidad para la preparación de estos ésteres la ofrece la reacción de sales de los ácidos carboxílicos con un halogenuro de alcohol. Como disolventes son apropiados para ello especialmente disolventes apróticos dipolares tales como acetonitrilo, dimetilformamida o dimetil sulfóxido, y las temperaturas de reacción pueden encontrarse entre -10 y $+100^{\circ}C$; se prefieren temperaturas entre 20 y $60^{\circ}C$.

20 En principio, de acuerdo con estos métodos, todos los ácidos carboxílicos de la fórmula I ($R^3 = H$) pueden ser transformados en los correspondientes ésteres.

Dicetonas de la fórmula XXII pueden ser preparadas por oxidación a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula I ($R^5 = H$).

25 Como agentes oxidantes entran en consideración en

1 principio los habituales para la transformación de alcoho-
les en cetonas (véase para ello J.T. Harrison y S. Harrison,
Compendium of Organic Synthetic Methods, Wiley-Interscience,
Nueva York, en las páginas 386 y siguientes).

5 Se prefieren especialmente oxidaciones con CrO_3 ,
dimetilsulfóxido-diciclohexilcarbodiimida y dióxido de man-
ganeso activo. En este caso, por ejemplo, el compuesto I
($\text{R}^5 = \text{H}$) es disuelto en una mezcla de dimetilsulfóxido y to-
lueno o benceno y se añade diciclohexilcarbodiimida y ácido
10 fosfórico anhidro. La reacción ya está terminada después de
0,5 a 2 horas y el producto, tras repartir entre un disol-
vente orgánico tal como tolueno y agua, puede ser aislado
desde la fase orgánica. Eventualmente es purificado por cro-
matografía.

15 Las dicetonas de la fórmula XXII pueden ser hechas
reaccionar con compuesto organometálicos de la fórmula XVI
de manera selectiva para formar compuestos de la fórmula I
($\text{R}^5 = \text{alcohilo, alquenoilo, alquinoilo}$; R^1 y R^2 significan
conjuntamente oxígeno). Son apropiados para ello compuestos
20 organolíticos tales como por ejemplo metil-litio y especial-
mente compuestos organomagnésicos (de Grignard). Dado que
fundamentalmente también el grupo ceto en posición 9 y la
agrupación alcóxicarbonilo pueden reaccionar con el compues-
to organometálico, se emplea convenientemente la cantidad
25 equimolar (en el caso de $\text{R}^3 = \text{H}$ la cantidad doble de la mo-

1 lar) del reactivo organometálico. Este es añadido gota a gota a muy bajas temperaturas, entre -80 y -20°C , a la solución de la cetona XXII en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo tal como n-hexano o un éter tal como tetra-
5 hidrofurano, con exclusión de la humedad y la mezcla de reacción es llevada a continuación lentamente hasta la temperatura ambiente.

Por reducción del grupo ceto en los compuestos I (R^1 y R^2 son conjuntamente oxígeno) se pueden preparar los
10 correspondientes alcoholes de la fórmula I (R^1 y $\text{R}^2 = \text{H}$, OH , en donde $\text{R}^1 \neq \text{R}^2$). Como agentes reductores entran en consideración los que reducen preferentemente una función ceto frente a una función éster o ácido, y que no atacan a los dobles enlaces olefínicos. Se prefieren hidruros metálicos
15 complejos tales como borohidruro de sodio, borohidruro de zinc o perhidro-9b-borafenalcoholhidruro de litio. No obstante también agentes reductores tales como hidruro de litio y aluminio, que son capaces de reducir una función carboxilo, son útiles para esta reducción, si no se utiliza
20 ningún exceso y se emplean bajas temperaturas. En lo esencial sirven las condiciones de reacción descritas para la preparación de XV a partir de XIV.

La reducción de la función ceto en posición 1 del
25 anillo ciclohexano no discurre habitualmente de modo estereoespecífico. Se forma una mezcla de isómeros α y β en lo

1 que se refiere a la posición del grupo hidroxilo resultante.
Lo mismo sirve tanto para la reducción de la función ceto
en posición 3 de las cadenas laterales inferiores (reacción
XIV \rightarrow XV) como para la reacción de los mismos con compues-
5 tos organometálicos (reacción XIV \rightarrow XV y XXII \rightarrow I).

Los correspondientes estereoisómeros pueden ser
desdoblados directamente después de su formación o también
después de cada etapa de reacción subsiguiente. Esto signi-
fica que todas las reacciones descritas se pueden llevar a
10 cabo con los isómeros α ó β puros, pero también con mezclas
de isómeros α , β .

Compuestos de la fórmula I, en donde $R^3 = H$, pue-
den ser transformados por adición de la cantidad equimolar
de una base, de un carbonato o de una amina, en las corres-
15 pondientes sales metálicas o de amonio. Como aminas entran
en consideración en este caso aminas primarias, secundarias
y terciarias fisiológicamente compatibles tales como trietil-
amina, bencilamina, tris-(hidroximetil)-metilamina, piperi-
dina o 4-etilmorfolina. Iones metálicos apropiados son los
20 de los metales alcalinos y alcalino-térreos.

En los compuestos VII hasta XXII, las cadenas la-
terales de las posiciones 2 y 3 del anillo ciclohexano pue-
den encontrarse en relación cis o trans una con respecto a
la otra. No obstante tras separar el grupo protector de ce-
25 tal en posición 1 del anillo ciclohexano se favorece termo-

1 dinámicamente la disposición trans de las dos cadenas late-
rales. Por lo tanto, si se tratan compuestos de la fórmula
I en donde R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno, o de
la fórmula XXII con bases, se obtienen los compuestos trans
5 en lo que se refiere a la unión de las cadenas laterales
en el anillo de seis miembros. La mayor parte de las veces
se obtiene la disposición trans de las cadenas laterales ya
en la preparación y purificación de estos compuestos.

Ciertamente las reacciones para la introducción
10 de los dobles enlaces no transcurren totalmente de modo es-
tereoespecífico. No obstante, en general puede partirse del
hecho de que en la reacción de Horner, debido al modo de
realizar la reacción, se obtiene predominantemente una unión
trans y que el correspondiente producto cis sólo se forma
15 en pequeña extensión y es eliminado por etapas de purifica-
ción cromatográficas. Similarmente, en la reacción de Wittig
para la introducción de la cadena lateral carboxilo se for-
ma predominantemente la cis-olefina correspondiente. También
en este caso la trans-olefina, que aparece como subproduc-
20 to en pequeño grado, puede ser separada mediante adecuadas
operaciones de purificación.

Si los productos de reacción individuales ya no
resultan en forma suficientemente pura, de manera que pue-
dan ser empleados para la siguiente etapa de reacción, se
25 aconseja una purificación por ejemplo mediante cromatogra-

1 fía en columna, en capa delgada o también en líquido a alta presión.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento se obtienen habitualmente en forma de los racematos.
5 Estos pueden ser obtenidos eventualmente de acuerdo con los métodos usuales del desdoblamiento de racematos en forma de los antípodas, ópticamente activos.

De acuerdo con el procedimiento de acuerdo con el invento, aparte de los compuestos mencionados en los ejemplos, se pueden preparar especialmente también los siguientes compuestos:

Ester bencílico de ácido 7- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il \sphericalangle -(Z)-4-heptenoico

15 Ester n-butílico de ácido 7- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il \sphericalangle -4-heptenoico

Acido 8- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il \sphericalangle -(Z)-5-octenoico

Ester metílico de ácido 7- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-4-metil-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il \sphericalangle -(Z)-4-heptenoico

20 Acido 7- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-4-butoxi-pent-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il \sphericalangle -(Z)-4-heptenoico

Ester metílico de ácido 7- \sphericalangle 1-hidroxi-3-(3-hidroxi-3-metil-4-butoxi-(E)-1-buten-1-il)-ciclohex-2-il \sphericalangle -(Z)-4-heptenoico

25 Ester metílico de ácido 7- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-3-vinil-

1 -5-etoxi-(E)-1-penten-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il }-(Z)-4-
-heptenoico

Acido 7- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-4-isobutoxi-(E)-1-buten-1-
-il)-ciclohexan-1-on-2-il }-(Z)-4-heptenoico

5 Acido 7- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-3-ciclopentil-(E)-1-buten-
-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il }-(Z)-4-heptenoico

Acido 7- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-(E)-1-nonen-1-il)-ciclohe-
xan-1-on-2-il }-(Z)-4-heptenoico

10 Ester metílico de ácido 7- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-3-etinil-
-(E)-1-hepten-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il }-(Z)-4-heptenoico

Acido 7- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-6-metilmercapto-(E)-1-he-
xen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il }-(Z)-4-heptenoico

Acido 7- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-5-alilmercapto-4,4-dimetil-
-(E)-1-penten-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il }-(Z)-4-heptenoico

15 Ester metílico de ácido 7- { 3- \sphericalangle 3-hidroxi-3-metil-
-4-(4-fluorofenoxi)-(E)-1-buten-1-il }-ciclohexan-1-on-2-il }
-(Z)-4-heptenoico

Ester etílico de ácido 7- \sphericalangle 1-hidroxi-3-(3-hidroxi-
-3-metil-5-fenil-(E)-1-penten-1-il)-ciclohex-2-il }-(Z)-4-
20 -heptenoico

Ester n-butílico de ácido 9- { 1-hidroxi-3- \sphericalangle 3-hi-
droxi-3-metil-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-1-il }-ciclohex-
-2-il } -(Z)-6-nonenoico

25 Acido 7- { 1-hidroxi-3- \sphericalangle 3-hidroxi-4-(3-trifluoro-
metilfenoxi)-but-1-il }-ciclohex-2-il } -(Z)-4-heptenoico

1 Acido 7- { 1-hidroxi-3- \int 3-hidroxi-4-(4-fluorofeno
xi)-(E)-1-buten-1-il \int -ciclohex-2-il } -(Z)-4-heptenoico

5 Ester metílico de ácido 7- { 1-hidroxi-3- \int 3-hidro
xi-4-(2-cloro-4-metil-fenoxi)-(E)-1-buten-1-il \int -ciclohex-
-2-il } -(Z)-4-heptenoico

Acido 7- { 3- \int 3-hidroxi-4-(4-metoxibenciloxi)-(E)-
-1-buten-1-il \int -ciclohexan-1-on-2-il } -(Z)-4-heptenoico

10 Acido 7- { 1-hidroxi-3- \int 3-hidroxi-4-(3-trifluoro-
metilbenciloxi)-(E)-1-buten-1-il \int -ciclohex-2-il } -(Z)-4-
-heptenoico

Ester metílico de ácido 7- { 1-hidroxi-3- \int 3-hidro
xi-5-(4-clorofenil)-(E)-1-penten-1-il \int -ciclohex-2-il } -(Z)-
-4-heptenoico

15 Acido 7- { 1-hidroxi-3- \int 3-hidroxi-4-(3-tieniloxi)-
-(E)-1-buten-1-il \int -ciclohex-2-il } -(Z)-4-heptenoico

Acido 7- { 1-hidroxi-3- \int 3-hidroxi-4-(5-metil-2-
-tieniloxi)-(E)-1-buten-1-il \int -ciclohex-2-il } -(Z)-4-hepte-
noico

20 Acido 7- \int 1-hidroxi-3-(3-hidroxi-5-oxa-(E)-1-de-
cen-1-il)-ciclohex-2-il \int -(Z)-4-heptenoico

Acido 7- \int 1-hidroxi-3-(3-hidroxi-4-fluoro-(E)-1-
-octen-1-il)-ciclohex-2-il \int -(Z)-4-heptenoico

Acido 7- \int 1-hidroxi-3-(3-hidroxi-4,4-difluoro-(E)-
-1-octen-1-il)-ciclohex-2-il \int -(Z)-4-heptenoico

25 Acido 7- { 1-hidroxi-3- \int 3-hidroxi-5-(2-metil-4-

1 -trifluorometilfenil-(E)-1-penten-1-il]-7-ciclohex-2-il}-(Z)-
-4-heptenoico.

Los compuestos de acuerdo con el invento se dis-
tinguen por un lado por propiedades espasmógenas, y por otro
5 lado por propiedades broncodilatatorias, y además hipotenso-
ras, inhibidoras de la secreción de jugos estomacales, lu-
teolíticas y abortivas. Por lo tanto, pueden ser utilizados
como medicamentos.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el
10 invento pueden pasar a utilizarse en forma de ácidos libres,
en forma de sus sales orgánicas o inorgánicas fisiológica-
mente compatibles o en forma de ésteres.

Acidos y sales o ésteres pueden pasar a adminis-
tración en forma de sus soluciones o suspensiones acuosas,
15 o también disueltos o suspendidos en disolventes orgánicos
farmacológicamente inocuos, tales como alcoholes monovalen-
tes o polivalentes, tales como por ejemplo etanol, etilen-
glicol o glicerina, aceites tales como por ejemplo aceite
de girasol o aceite de hígado de bacalao, éteres tales como
20 por ejemplo dietilenglicoldimetiléter o también poliéteres
tales como por ejemplo polietilenglicoles o también en pre-
sencia de otros soportes polímeros farmacológicamente ino-
cuos, tales como por ejemplo polivinilpirrolidonas.

Como preparados pueden entrar en consideración las
25 soluciones para infusión o inyección galénicas usuales y ta

1 bletas así como preparados administrables por vía local tales como cremas, emulsiones, supositorios, pero especialmente también aerosoles.

5 Otra utilización adicional de los nuevos compuestos se encuentra en la combinación con otras sustancias activas. Junto con otras sustancias apropiadas pertenecen a ellas, sobre todo:

Hormonas reguladoras de la fertilidad u hormonas de liberación tales como LH, FSH, estradiol, LH-RH, diuréticos, tales como por ejemplo Furosemid, antidiabéticos, tales como por ejemplo Glicodiazin, Tolbutamid, Glibenclamid, Penformin, Buformin, Metformin, agentes circulatorios en el sentido más amplio, por ejemplo dilatadores de la coronaria tales como Cromonar o Prenilamina, sustancias hipotensoras tales como Reserpina, α -Metil-dopa o Clonidina o agentes antiarrítmicos, hipolipidémicos, geriátricos y otros preparados activos sobre el metabolismo, psicofármacos, tales como por ejemplo clorodiazepóxido, Diazepam o Meprobamato así como vitaminas o prostaglandinas y compuestos similares a prostaglandinas así como también antagonistas de prostaglandinas e inhibidores de biosíntesis de prostaglandinas, tales como por ejemplo agentes antiflogísticos no esteroídicos.

20 La dosis individual es de 1 μ g a 5 mg, preferiblemente de 10 μ g a 1 mg, y la dosis diaria es de 5 μ g a 10 mg,

1 preferiblemente de 20 μ g a 5 mg.

Los compuestos de las fórmulas IV, V, VII, VIII, IX, XI, XII, XIV, XV, XVII, XVIII, XIX, XXI, y XXII son nuevos productos intermedios valiosos para la preparación de
5 compuestos de la fórmula I.

Ejemplo 1

a) Ester metílico de ácido 3-(2-oxo-1-ciclohexen-1-il)-propiónico (IV)

A una solución de 92 g (0,5 moles) de éster metílico de ácido 3-(2-oxociclohex-1-il)-propiónico (J. Am. Chem. Soc. 85, 217, 1963) en 120 ml de tetracloruro de carbono se añaden gota a gota con agitación y exclusión de la humedad
10 49 ml de cloruro de sulfurilo, siendo mantenida la temperatura interna entre 25 y 30°. Después de terminada la adición se agita durante 15 a 45 minutos más, hasta que haya
15 pasado a detenerse casi totalmente el desprendimiento de gases. La mezcla de reacción es concentrada en el evaporador rotatorio y el residuo es recogido en tetracloruro de carbono. Se lava con solución de bicarbonato de sodio saturada
20 hasta ausencia de ácidos, se seca, se evapora el disolvente y se mezcla el residuo con 75 ml de colidina. La mezcla es calentada durante 30 minutos con agitación a una temperatura interna de 140-145°C, precipitando clorhidrato de colidina. La mezcla de reacción, después del enfriamiento, es diluída con 100 ml de tolueno, el precipitado es filtrado con
25

1 succión y lavado con tolueno. El producto filtrado es lava-
do con solución de hidrogenosulfato de sodio enfriada con
hielo, hasta que la fase acuosa reaccione de modo claramen-
te ácido (pH 2-3), y después de ello es lavada con solución
5 saturada de sal común. La fase orgánica es secada con sulfa-
to de magnesio y después de la eliminación del disolvente
es destilada. Punto de ebullición a 0,3 mm = 114-121°. Ren-
dimiento: 55-70 g.

10 b) Nitrilo de ácido 2-metoxicarboniletíl-3-oxociclohexancar-
boxílico (V)

54,6 g (0,3 moles) de éster metílico de ácido 3-
-(2-oxo-1-ciclohexen-1-il)-propiónico, 60 ml de metanol an-
hidro, 30 ml de acetón-cianhidrina y 2,5 g de metilato de
sodio fueron calentados a reflujo durante 90 minutos bajo
15 argón y con exclusión de la humedad. Después del enfriamien-
to se ajusta a pH 5-6 con ácido acético glacial y se concen-
tra en vacío. El residuo es repartido entre agua y cloroformo,
la fase orgánica es lavada con solución saturada de sal
común, es secada y destilada, después de la concentración
20 por evaporación.

Punto de ebullición a 0,5 mm 147-152°. Rendimien-
to: 30-40 g.

La fracción previa contiene habitualmente material
de partida, que puede ser utilizado de nuevo.

25 c) Nitrilo de ácido 6-metoxicarboniletíl-1,4-dioxaspiro[4,5]

1 dec-7-il-carboxílico (VII)

A 126 g de nitrilo de ácido 2-metoxicarboniletíl-
-3-oxociclohexancarboxílico en 3 litros de tolueno se añaden
5 60 g de etilenglicol y 12 ml de eterato de trifluoruro
de boro y se pone en ebullición durante 5 horas en el aparato
separador de agua. Después del enfriamiento se lava con
solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca, se concentra
y se destila.

Punto de ebullición a 0,05 mm = 140-145°. Rendimiento:
10 70-80%.

El producto de reacción consiste en dos estereoisómeros
que se podrían desdoblar por cromatografía en gas. Un isómero
cristaliza en acetato de etilo/ciclohexano. Punto de fusión:
67-70° RMN de la mezcla de isómeros:

15 δ 4,0 (4) CH₂O
3,7 (s,3) CH₃O

d) Nitrilo de ácido 6-(3-hidroxipropil)-1,4-dioxaspiro [4,5]
dec-7-ilcarboxílico (VIII)

A 1,3 g de borohidruro de litio en 50 ml de tetra-
20 hidrofurano absoluto se añaden, excluyendo la humedad y bajo
argón, 12,6 g (50 milimoles) de nitrilo de ácido 6-metoxicarbonil-
1,4-dioxaspiro [4,5]dec-7-ilcarboxílico y se pone en ebullición
a reflujo durante 4 horas. Después del enfriamiento se añaden
gota a gota con agitación primero 20
25 ml de metanol, y después ácido acético glacial hasta la ter

1 minación del desprendimiento de gases. Después de ello la
 solución debería reaccionar de modo neutro. Se elimina el
 disolvente en vacío y para la eliminación de los compuestos
 de boro se evapora dos veces con metanol. El residuo es re-
 5 cogido en éter, es lavado con solución saturada de bicarbo-
 nato de sodio y solución de sal común, es secado y concen-
 trado. El producto es destilado convenientemente en un apa-
 rato de destilación de bulbo. Pasa por destilación a aproxi-
 madamente 150°/0,01 mm.

10 Rendimiento 75-85%. RMN:

δ 4,0 (4) O - CH₂ - CH₂ - O

3,63 (t,2) CH₂ - OH

2,7 (s,1) OH

15 e₁) Nitrilo de ácido 6-[(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-etil 7-
-1,4-dioxaspiro [4,5]dec-7-ilcarboxílico (XI)

Siempre que sea posible, las siguientes etapas de
 trabajo se llevan a cabo bajo argón.

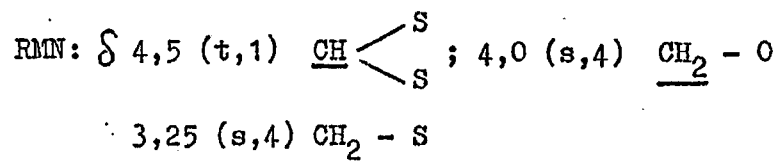
A 84,2 g de N-clorosuccinimida en forma de polvo
 en 1,2 litros de tolueno se añaden con agitación y con la
 20 mayor rapidez posible 70 ml de sulfuro de dimetilo. La tem-
 peratura interna es mantenida entre 20 y 30° eventualmente
 por enfriamiento externo. Se separa un precipitado denso.
 Después de 20 a 30 minutos más se enfría a una temperatura
 interna de -15 a -20° y se añade una solución de 38 g de ni-
 25 trilo de ácido 6-(3-hidroxipropil)-1,4-dioxa [4,5]dec-7-il-

1 -carboxílico en 200 ml de tolueno. Después de 2 1/2 horas
se añaden 133 ml de trietilamina anhidra a la mezcla de
reacción y se continúa agitando durante 90 minutos. Después
de ello se elimina el baño de refrigeración y se añaden su-
5 cesivamente 320 ml de solución semisaturada de sal común y
250 ml de ácido clorhídrico 2 N. La fase acuosa es separada
y extraída dos veces con tolueno, las fases orgánicas reuni-
das son lavadas dos veces con ácido acético diluido, y lue-
go con solución de bicarbonato de sodio y con solución satu-
10 rada de sal común.

La solución del aldehído bruto es concentrada por
evaporación en vacío a aproximadamente 600 ml, y a 0°C se
añaden sucesivamente bajo argón gota a gota 65 g de sulfato
de sodio anhidro, 25 ml de ditioglicol y finalmente 12 ml
15 de eterato de trifluoruro de boro. Después de una hora se
añaden sobre lejía de sosa 1 N fría en exceso, se eliminan
eventualmente las sales no disueltas y la fase acuosa se ex-
trae una vez con éter. Las fases orgánicas reunidas son la-
vadas a neutralidad primeramente con NaOH 1 N y luego con
20 solución saturada de sal común, son secadas y concentradas
por evaporación. El residuo es purificado por filtración so-
bre una columna de gel de sílice (450 g de SiO₂) sirviendo
como agente eluyente cloroformo y posteriormente cloroformo/
acetato de etilo 95 : 5.

25 Rendimiento: 50-70%

30



1
 5 e₂) A una solución enfriada a -100° de 7,3 g (25 milimoles)
 de nitrilo de ácido 6-metoxicarboniletíl-1,4-dioxaspiro
 4,5/dec-7-ilcarboxílico en 100 ml de tolueno absoluto se
 añade gota a gota bajo una corriente de argón y con exclu-
 sión de la humedad en el espacio de 40 minutos una solución
 de 5,35 ml (30 milimoles) de hidruro de diisobutilaluminio
 10 en 80 ml de tolueno absoluto agitándose de modo vigoroso.
 Se mantiene durante 90 minutos a -100°, durante 60 minutos
 a -70° y durante 30 minutos a -40° y luego se añaden 8 ml
 de metanol. Se hacen seguir a 0° 3,5 ml de ácido acético
 15 glacial, 100 ml de agua y 200 ml de éter. Después de 30 mi-
 nutos se separa del material no disuelto mediante filtración
 con succión a través de un filtro de capas clarificadoras,
 la fase orgánica se lava con agua y con solución de bicarbo-
 nato de sodio y se seca. Al concentrar la solución por eva-
 poración se obtiene el nitrilo de ácido 6-formiletíl-1,4-dio-
 20 xaspiro/4,5/dec-7-il-carboxílico bruto (IX). Este aldehído,
 eventualmente después de purificación por cromatografía so-
 bre gel de sílice, puede ser hecho reaccionar tal como se
 describe en el Ejemplo 1 e₁ con ditioglicol y eterato de
 trifluoruro de boro para formar el deseado nitrilo de ácido
 25 6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro/4,5/dec-

1 -7-il-carboxílico.

f) 6-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil 7-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il-carbaldehido (XII)

5 Una solución de 10 g de nitrilo de ácido 6-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil 7-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il-carboxílico en 170 ml de tolueno absoluto es enfriada a 0° bajo argón y en el espacio de 45 minutos se añaden gota a gota 37 ml de una solución al 20% de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno. Se agita posteriormente durante 2 horas

10 a 0-5° y luego se añaden gota a gota 13,2 g de ácido acético glacial, manteniéndose una temperatura de 5-10°. Se hacen seguir 47 ml de agua, se agita durante 30 minutos, se añaden nuevamente 47 ml de agua y finalmente se agita durante una hora más. Tras la separación de la fase orgánica,

15 la fase acuosa es extraída dos veces con un poco de tolueno, las fases orgánicas reunidas son lavadas con solución de bicarbonato y de sal común, son secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas por evaporación. Se obtienen 12 g de producto bruto, que es purificado por filtración sobre 120

20 g de SiO₂. Como agente eluyente sirven tolueno/acetato de etilo 9:1 (200 ml) 8:2 (200 ml) y 7:3. Rendimiento: 70-80%.

RMN: δ 9,65 (1) $\underline{\text{CHO}}$; 4,45 (t,1) $\text{CH} \begin{matrix} \diagup \text{S} \\ \diagdown \text{S} \end{matrix}$;

3,95 (s,4) $\underline{\text{CH}_2\text{O}}$; 3,2 (s,4) $\underline{\text{CH}_2} - \text{S}$

25

30

Ejemplo 2 a:

1-{6-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil 7-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il} -(E)-1-octen-3-ona (XIV).

A 1,16 g de una suspensión al 80% de hidruro de sodio en aceite mineral se añaden 120 ml de dimetoxietano absoluto y se hacen seguir a la temperatura ambiente bajo argón 10,7 g de dimetil-2-oxo-butilfosfonato en 100 ml de dimetoxietano seco. La suspensión es agitada hasta la terminación del desprendimiento de hidrógeno (1-2 horas) y después de ello se añade una solución de 7,25 g de 6-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil 7-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-ilcarbaldehído en 160 ml de dimetoxietano seco. La mezcla de reacción es agitada durante la noche, llevada a pH 6 con ácido acético glacial y filtrada con succión a través de un filtro de capas clarificadoras después de adición de carbón activo. Se concentra y se cromatografía sobre 250 g de SiO₂, primero con cloroformo (200 ml), y luego con cloroformo/acetato de etilo (95:5) (200 ml) y 9:1 como agente eluyente. Rendimiento: 60-80%.

RMN: 5,9 - 7,1 (n,2) CH = CH; 4,4 (t,1) $\text{CH} \begin{matrix} \text{S} \\ \text{S} \end{matrix}$;

Ejemplo 2b:

1-{6-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil 7-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il} -(E)-1-decen-3-ona.

Reacción análogamente al Ejemplo 2a a partir de 6-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil 7-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-

1 -7-ilcarbaldehido y dimetil-2-oxononilfosfonato.

RMN: 5,9 - 7,1 (m,2) $\text{CH} = \text{CH}$; 4,4 (t,1) $\text{CH} \begin{matrix} \text{S} \\ \text{S} \end{matrix}$;

4,0 (4) CH_2O ; 3,2 (4) $\text{CH}_2 - \text{S}$

5

Ejemplo 2c

1-{6-[(1,3-ditía-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il} -4,4-dimetil-(E)-1-octen-3-ona.

10 Reacción análogamente al Ejemplo 2a a partir de
6-[(1,3-ditía-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-
-7-ilcarbaldehido y dimetil-2-oxo-3,3-dimetilheptilfosfona-
to.

RMN: δ 5,8 - 6,9 (m,2) $\text{CH} = \text{CH}$; 4,4 (t,1) $\text{CH} \begin{matrix} \text{S} \\ \text{S} \end{matrix}$

4,0 (4) CH_2O

15

Ejemplo 2d

1-{6-[(1,3-ditía-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il} -4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-3-ona.

20 Reacción análogamente al Ejemplo 2a a partir de
6-[(1,3-ditía-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-
-7-ilcarbaldehido y dimetil-2-oxo-3,3-dimetil-4-etoxibutil-
-fosfonato.

RMN: δ 6,4 - 7,2 (m,2) $\text{CH} = \text{CH}$; 4,4 (t,1) $\text{CH} \begin{matrix} \text{S} \\ \text{S} \end{matrix}$

3,45 (s,2) $\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2 - \text{O}$; 3,5 (q,2) $\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$

25

30

Ejemplo 2e

1- $\{6-\text{[}(1,3\text{-ditia-2-cicloptil)-etil } 7\text{-}1,4\text{-dioxaspiro[4,5]dec-7-il}\}$ -3-ciclohexil-(E)-1-propen-3-ona.

Reacción análogamente al Ejemplo 2a a partir de
 5 6- $\text{[}(1,3\text{-ditia-2-cicloptil)-etil } 7\text{-}1,4\text{-dioxaspiro[4,5]dec-7-il}$ carbaldehído y dimetil-2-ciclohexil-2-oxoetil-fosfonato.

RMN: δ 6,0 - 7,0 (m,2) CH = CH; 4,4 (t,1) $\text{CH} \begin{matrix} \text{S} \\ \text{S} \end{matrix}$

4,0 (4) $\text{CH}_2 - \text{O}$

Ejemplo 2f

1- $\{6-\text{[}(1,3\text{-ditia-2-cicloptil)-etil } 7\text{-}1,4\text{-dioxaspiro[4,5]dec-7-il}\}$ -4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-3-ona.

Reacción análogamente al Ejemplo 2a a partir de
 15 6- $\text{[}(1,3\text{-ditia-2-cicloptil)-etil } 7\text{-}1,4\text{-dioxaspiro[4,5]dec-7-il}$ carbaldehído y dimetil-3-(3-clorofenoxi)-2-oxopropil-fosfonato.

RMN: δ 6,2 - 7,4 (m,6) CH = CH y protones aromáticos

4,65 (s,2) $\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix} - \text{CH}_2 - \text{O}$; 3,9 (s,4) O - CH₂ - CH₂ - O

Ejemplo 3a

1- $\{6-\text{[}(1,3\text{-ditia-2-cicloptil)-etil } 7\text{-}1,4\text{-dioxaspiro[4,5]dec-7-il}\}$ -(E)-1-octen-3-ol (XV)

Se añade gota a gota con agitación y bajo argón
 25 a 0°C una solución de 6,45 g de 1- $\{6-\text{[}(1,3\text{-ditia-2-cicloptil)-etil } 7\text{-}1,4\text{-dioxaspiro[4,5]dec-7-il}\}$

1 til)-etil 7-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il} -(E)-1-octen-3-ona
 en 70 ml de etanol absoluto a una mezcla de 4,3 g de NaBH₄
 en 70 ml de etanol absoluto. Después de 2 horas se lleva a
 pH 6-7 con ácido acético glacial, el disolvente se elimina
 5 en vacío y el residuo se reparte entre agua y éter. La fase
 orgánica, tras el secado, es concentrada por evaporación y
 el residuo es hecho reaccionar ulteriormente de modo direc-
 to o es purificado por cromatografía, por ejemplo por cromatografía
 10 sobre 180 g de SiO₂ con los agentes eluyentes clo-
 roformo (100 ml), cloroformo/acetato de etilo 95:5 (250 ml),
 9:1 (400 ml) y finalmente 8:2.

• RMN: δ 5,3 - 5,8 (m,2) CH = CH; 4,4 (t,1) CH $\begin{matrix} \text{S} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{S} \end{matrix}$
 3,8 - 4,2 (5) CH₂ - O y CH - OH; 3,2 (s,4) CH₂ - S

15

Ejemplo 3b

1-{6-[1,3-ditio-2-ciclopentil)-etil 7-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il} -(E)-1-decen-3-ol.

Reacción análogamente al Ejemplo 3a a partir de

1-{6-[1,3-ditio-2-ciclopentil)-etil 7-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il} -(E)-1-decen-3-ona.

20

RMN: δ 5,2 - 5,7 (m,2) CH = CH; 4,4 (t,1) CH $\begin{matrix} \text{S} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{S} \end{matrix}$
 4,0 (d,4) CH₂O

Ejemplo 3c

25 1-{6-[1,3-ditio-2-ciclopentil)-etil 7-1,4-dioxaspiro[4,5]

30

1 dec-7-il } -4,4-dimetil-(E)-1-octen-3-ol.

Reacción análogamente al Ejemplo 3a a partir de
 1-{6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]
 dec-7-il} -4,4-dimetil-(E)-1-octen-3-ona.

5 RMN: \int 5,3 - 5,8 (m,2) CH = CH; 4,4 (1) CH $\begin{matrix} \text{S} \\ \text{S} \end{matrix}$
 3,8 - 4,2 (5) CH₂ - O y CH - OH; 0,9 (6) C(CH₃)₂

Ejemplo 3d

10 1-{6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]
 dec-7-il} } -4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-3-ol.

Reacción análogamente al Ejemplo 3a a partir de
 1-{6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]
 dec-7-il} -4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-3-ona.

15 RMN: \int 5,4 - 5,8 (m,2) CH = CH; 4,4 (1) CH $\begin{matrix} \text{S} \\ \text{S} \end{matrix}$
 3,2 (s,4) CH₂ - S

Ejemplo 3e

20 1-{6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]
 dec-7-il} } -3-ciclohexil-(E)-1-propen-3-ol.

Reacción análogamente al Ejemplo 3a a partir de
 1-{6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]
 dec-7-il} -3-ciclohexil-(E)-1-propen-3-ona.

25 RMN: \int 5,2 - 5,7 (m,2) CH = CH; 4,4 (1) CH $\begin{matrix} \text{S} \\ \text{S} \end{matrix}$

1 3,9 - 4,2 (5) CH₂ - O y CH - O

Ejemplo 3f

5 1-{6-[(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il} -4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-3-ol.

Reacción análogamente al Ejemplo 3a a partir de

1-{6-[(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il} -4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-3-ona.

RMN: δ 6,7 - 7,4 (m,4) protones aromáticos

10 5,3 - 5,7 (m,2) CH = CH

4,2 - 4,6 (5), CH₂ - O y CH - CH

Ejemplo 3g

15 1-{6-[(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il} -3-metil-(E)-1-octen-3-ol.

Una solución de 3,97 g (10 milimoles) de 1-{6-[(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il}-(E)-1-octen-3-ona en 70 ml de éter absoluto es enfriada a -15° bajo argón. Con agitación se añaden gota a gota con una jeringa 8 ml de una solución 1,5 M (12 milimoles) de yoduro de metilmagnesio en éter a través de una caperuza de caucho. Se continúa agitando durante 30 minutos y luego se deja volver a la temperatura ambiente en el espacio de una hora. A la solución de reacción se añaden después de ello a 0°C gota a gota aproximadamente 1,5 ml de una solución saturada

20

25

30

1 de cloruro de amonio, formándose un precipitado incoloro.
 Después de aproximadamente 10 minutos se agrega sulfato de
 magnesio anhidro, se separa de las sales inorgánicas y se
 5 evapora el disolvente en vacío. El residuo puede ser hecho
 reaccionar luego adicionalmente o puede ser purificado por
 cromatografía, por ejemplo por cromatografía sobre 120 g de
 SiO₂ con cloroformo (100 ml) cloroformo/acetato de etilo:
 95:5 (200 ml) y 9:1.

10 RMN: δ 5,2 - 5,8 (m,2) CH = CH; 4,4 (1) CH $\begin{matrix} \text{S} \\ \text{S} \end{matrix}$
 4,0 (4) CH₂O

Ejemplo 4a

1-{6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il} -3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-octeno (XVII)

15 Una mezcla de 5,5 g de 1-{6-[(1,3-ditia-2-ciclo-
 pentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il} -(E)-1-octen-3-
 -ol y 2,54 ml de 2,3-dihidropirano en 20 ml de éter absolu-
 to es enfriada a 0°C bajo argón y con exclusión de la huan-
 dad, y es mezclada con 250 mg de ácido para-tolueno-sulfó-
 nico. Se deja volver a la temperatura ambiente después de
 20 10 minutos y tras 4 horas en total se agregan 0,3 ml de
 trietilamina y 30 ml de éter, se lava con agua, se seca y
 se evapora el éter en vacío. El residuo puede ser hecho
 reaccionar ulteriormente o puede ser purificado por cromatografía sobre SiO₂, por ejemplo sobre 180 g de SiO₂ con
 25 cloroformo (250 ml), cloroformo/acetato de etilo 95:5 (250

1 ml), 9:1 (500 ml) y finalmente 8:2 como agente eluyente.
Rendimiento: 80-90% de producto puro.

RMN: δ 5,2 - 5,8 (m,2) CH = CH; 4,7 (m,1) CH $\begin{matrix} \diagup 0 \\ \diagdown 0 \end{matrix}$
5 4,4 (t,1) CH $\begin{matrix} \diagup S \\ \diagdown S \end{matrix}$; 3,2 (s,4) CH₂ - S

Ejemplo 4b

1-{6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il }-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-deceno.

10 Reacción análogamente al Ejemplo 4a a partir de

1-{6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il }-(E)-1-decen-3-ol.

RMN: δ 5,3 - 5,8 (m,2) CH = CH; 4,65 (m,1) CH $\begin{matrix} \diagup 0 \\ \diagdown 0 \end{matrix}$
15 3,95 (4) CH₂ - O

Ejemplo 4c

1-{6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il }-4,4-dimetil-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-octeno.

20 Reacción análogamente al Ejemplo 4a a partir de

1-{6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il }-4,4-dimetil-(E)-1-octen-3-ol.

RMN: δ 5,0 - 5,6 (m,2) CH = CH; 4,7 (m,1) CH $\begin{matrix} \diagup 0 \\ \diagdown 0 \end{matrix}$
25

30

Ejemplo 4d

1-{6-[(1,3-ditiazol-2-yl)etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il}-4,4-dimetil-5-etoxi-3-tetrahidropirani-loxi-(E)-1-penteno.

Reacción análogamente al Ejemplo 4a a partir de

1-{6-[(1,3-ditiazol-2-yl)etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il}-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-3-ol.

RMN: δ 4,9 - 5,6 (m,2) CH = CH; 4,2 - 4,7 (m,2) CH $\begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{matrix}$

10 y CH $\begin{matrix} \diagup S \\ \diagdown S \end{matrix}$; 0,9 (6) C(CH₃)₂

Ejemplo 4e

1-{6-[(1,3-ditiazol-2-yl)etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il}-3-ciclohexil-3-tetrahidropirani-loxi-(E)-1-propeno.

Reacción análogamente al Ejemplo 4a a partir de

1-{6-[(1,3-ditiazol-2-yl)etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il}-3-ciclohexil-(E)-1-propen-3-ol.

RMN: δ 5,0 - 5,6 (m,2) CH = CH; 4,7 (m,1) CH $\begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{matrix}$

Ejemplo 4f

1-{6-[(1,3-ditiazol-2-yl)etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il}-3-tetrahidropirani-loxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buteno.

Reacción análogamente al Ejemplo 4a a partir de

1-{6-[(1,3-ditiazol-2-yl)etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]

1 dec-7-il}-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-3-ol.

RMN: \int 6,6 - 7,4 (m,4) protones aromáticos


5,2 - 5,8 (m,2) CH = CH

5 Ejemplo 5a

3-[7-(3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il 7-provionaldehido (XVIII)

Bajo atmósfera de argón se agita a 50°C una mezcla de 4,13 g de 1-{6-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-7-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il}-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-octeno, 8,49 g de yoduro de metilo y 6,84 g de carbonato de calcio en 40 ml de dimetilformamida y 1,2 ml de agua. Después de 4 horas está terminada la reacción. El disolvente es eliminado en alto vacío y el residuo es repartido entre agua y éter. Se separa del material no disuelto por filtración con succión, la fase orgánica se lava con solución al 2% de tiosulfato de sodio y con agua, y el disolvente se elimina en vacío. El residuo puede ser filtrado a través de 70 g de SiO₂ con ciclohexano/acetato de etilo 7:3 y sin purificación adicional puede ser empleado en la siguiente reacción. Rendimiento: 60-80% de producto puro.

RMN: \int 9,77 (1) CH = O; 5,2 - 5,8 (m,2) CH = CH

25 4,65 (m,1) CH  ; 3,95 (d,4) CH₂ - O

30

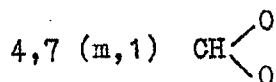
Ejemplo 5b

1 3- \int 7-(3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-decen-1-il)-1,4-dioxaspiro \int 4,5 \int dec-6-il \int 7-propionaldehido.

Reacción análogamente al Ejemplo 5a a partir de

5 1-{6- \int (1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil \int 7-1,4-dioxaspiro \int 4,5 \int dec-7-il}-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-deceno.

RMN: \int 9,8 (1) CH = O; 5,3 - 5,8 (m,2) CH = CH

Ejemplo 5c

10 3- \int 7-(4,4-dimetil-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro \int 4,5 \int dec-6-il \int 7-propionaldehido.

Reacción análogamente al Ejemplo 5a a partir de

15 1-{6- \int (1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil \int 7-1,4-dioxaspiro \int 4,5 \int dec-7-il}-4,4-dimetil-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-octeno.

RMN: \int 9,8 (1) CH = O; 5,1 - 5,7 (m,2) CH = CH

Ejemplo 5d

20 3- \int 7-(4,4-dimetil-5-etoxi-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-pent-ten-1-il)-1,4-dioxaspiro \int 4,5 \int dec-6-il \int 7-propionaldehido.

Reacción análogamente al Ejemplo 5a a partir de

25 1-{6- \int (1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil \int 7-1,4-dioxaspiro \int 4,5 \int dec-7-il}-4,4-dimetil-5-etoxi-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-penteno.

1 RMN: δ 9,8 (1) CH = O; 5,3 - 5,7 (m,2) CH = CH

4,65 (m,1) CH $\begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{matrix}$; 3,97 (d,4) CH₂O

Ejemplo 5e

5 3-[7-(3-ciclohexil-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-propen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il] 7-propionaldehido.

Reacción análogamente al Ejemplo 5a a partir de 1-{6-[1,3-ditio-2-ciclopentil)-etil] 7-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il}-3-ciclohexil-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-propeno.

10 RMN: δ 10,4 (1) CH = O; 5,1 - 5,7 (m,2) CH = CH

4,6 (m,1) CH $\begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{matrix}$; 3,95 (d,4) CH₂O

Ejemplo 5f

15 3-[7-[3-tetrahidropirani-oxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-1-il] 7-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-propionaldehido.

Reacción análogamente al Ejemplo 5a a partir de 1-{6-[1,3-ditio-2-ciclopentil)-etil] 7-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il}-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-1-il.

20 RMN: δ 9,8 (1) CH = O; 6,6 - 7,2 (m,4) protones aromáticos

Ejemplo 5g

25 3-[7-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il] 7-propionaldehido.

Reacción análogamente al Ejemplo 5a a partir de

1 1-{6-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il}-(E)-1-octen-3-ol.

RMN: δ 9,7 (1) CH = O; 5,2 - 5,8 (m,2) CH = CH

4,0 (m,1) CH - OH

5

Ejemplo 5h

3-[7-(3-hidroxi-(E)-1-decen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-7-propionaldehido.

Reacción análogamente al Ejemplo 5a a partir de

10 1-{6-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il}-(E)-1-decen-3-ol.

RMN: δ 9,75 (1) CH = O; 5,2 - 5,8 (m,2) CH = CH

4,0 (m,1) CH - OH

15

Ejemplo 5i

3-[7-(4,4-dimetil-5-etoxi-3-hidroxi-(E)-1-penten-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-7-propionaldehido.

Reacción análogamente al Ejemplo 5a a partir de

20 1-{6-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il}-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-3-ol.

RMN: δ 9,8 (1) CH = O; 5,3 - 5,8 (m,2) CH = CH

3,95 (m,1) CH - OH; 0,9 (s,6) C(CH₃)₂

Ejemplo 5k

25 3-[7-[3-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-1-il]-1,4-

30

1 -dioxaspiro[4,5]dec-6-il}-propionaldehido.

Reacción análogamente al Ejemplo 5a a partir de
1-{6-[(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]
dec-7-il}-4-(3-cloro-fenoxi)-(E)-1-buten-3-ol.

5 RMN: δ 9,9 (1) CH = O; 6,7 - 7,4 (m,4) protones aromáticos
5,3 - 5,8 (m,2) CH = CH

Ejemplo 5l

10 3-[7-(3-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro
[4,5]dec-6-il]-propionaldehido.

Reacción análogamente al Ejemplo 5a a partir de
1-{6-[(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,5]
dec-7-il}-metil-(E)-1-octen-3-ol.

15 RMN: δ 9,78 (1) CH = O; 5,2 - 5,7 (m,2) CH = CH

Ejemplo 6a

3-[7-(3-hidroxi-oct-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-pro-
pionaldehido.

20 a₁) Se disuelven 1,15 g de 3-[7-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-
-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-propionaldehido en 20 ml
de acetato de etilo absoluto y se agrega algo de níquel Ra-
ney anhidro. A 5 atmósferas y 60-70° se hidrogena hasta la
absorción de 1 mol de hidrógeno. Después de ello se separa
25 el catalizador por filtración, el producto filtrado se con-
centra por evaporación y el residuo (1,10 g) se hace reac-

1 cionar ulteriormente de modo directo o eventualmente se pu-
rifica por cromatografía.

RMN: δ 9,85 (1) CH = O; 3,8 - 4,2 (5) CH₂O y CH - OH
ninguna señal entre δ 5 y 6.

5 a₂) Hidrogenación con Pd al 10%/C dioxano anhidro a presión
normal.

Se obtiene el mismo producto que en el Ejemplo
6a₁.

10 Ejemplo 6b

3-[7-(3-tetrahidropirani-oxi-oct-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]
dec-6-il]-7-propionaldehido.

Reacción análogamente al Ejemplo 6a₂ con 3-[7-(3-
-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]
15 dec-6-il]-7-propionaldehido.

RMN: δ 9,75 (1) CHO; ninguna señal entre
 δ 5 y 6

Ejemplo 6c

20 3-[7-(3-hidroxi-dec-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-7-pro-
pionaldehido.

Reacción análogamente al Ejemplo 6a₁ a partir de
3-[7-(3-hidroxi-(E)-1-decen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-
-6-il]-7-propionaldehido.

25 RMN: δ 9,8 (1) CHO; 3,95 (4) CH₂O

1

Ejemplo 6d

3-[7-(3-tetrahidropirani-oxi-dec-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-7-propionaldehído.

5 Reacción análogamente al Ejemplo 6a₂ a partir de
 3-[7-(3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-decen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-7-propionaldehído.

RMN: δ 9,75 (1) CHO; 4,65 (m,1) $\text{CH} \begin{matrix} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{matrix}$

Ejemplo 6e

10 3-[7-(4,4-dimetil-5-etoxi-3-hidroxi-pent-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-7-propionaldehído.

Reacción análogamente al Ejemplo 6a₁ a partir de
 3-[7-(4,4-dimetil-5-etoxi-3-hidroxi-(E)-1-penten-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-7-propionaldehído.

15

RMN: δ 9,85 (1) CH = O; 3,2 - 3,8 (q,2, m,1 y s,2)
 O - CH_2 - CH_3 , CH - OH, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ - CH_2 - O;

Ejemplo 6f

20 3-[7-[3-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-but-1-il]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-7-propionaldehído.

Reacción análogamente al Ejemplo 6a₁ a partir de
 3-[7-[3-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-1-il]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-7-propionaldehído.

25

RMN: δ 9,8 (1) CHO; 6,7 - 7,4 (m,4) protones aromáticos

30

Ejemplo 6g

3-[7-(3-hidroxi-3-metil-oct-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]7-propionaldehido.

Reacción análogamente al Ejemplo 6a₁ a partir de
3-[7-(3-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro
[4,5]dec-6-il)-propionaldehido.

RMN: δ 9,7 (1) CH = O; 3,97 (4) CH₂O

Ejemplo 7a

Acido 7-[7-(3-tetrahidropirani-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]7-(Z)-heptenoico (XXI)

Por reacción de 1,14 g de una suspensión al 80% de hidruro de sodio en aceite mineral con 20 ml de dimetilsulfóxido absoluto a 70-75° se prepara una solución de metilsulfinilmeturo de sodio. Bajo argón, con enfriamiento con hielo y agitación, se añaden en el espacio de 5 minutos 8,16 g de bromuro de 3-carboxipropil-trifenilfosfonio en forma de polvo y seco, y se continúa agitando durante 15 minutos a la temperatura ambiente. A la solución roja de la sal de fosfonio se añade luego gota a gota una solución de 2,6 g de 3-[7-(3-tetrahidropirani-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]7-propionaldehido en 7 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Después de una hora se neutraliza con aproximadamente 7,5 ml de solución al 5% de NaHSO₄, se agregan 40 ml de solución saturada de cloruro de sodio y

1 se cubre con 100 ml de éter. Con intensa agitación y enfria
 miento a 0 hasta -5°C se acidifica luego con solución al 5%
 de NaHSO_4 a pH 3, la fase acuosa se separa inmediatamente y
 ésta se extrae de nuevos dos veces con éter. Las fases or-
 5 gánicas reunidas son lavadas tres veces con un poco de agua,
 secadas y concentradas por evaporación en vacío. Dejando re-
 posar con 10-15 ml de éter a -20°C los subproductos se pue-
 den llevar eventualmente a cristalización y se pueden sepa-
 rar. El producto bruto puede luego ser hecho reaccionar adi-
 10 cionalmente de modo directo o purificado por cromatografía,
 por ejemplo sobre aproximadamente 80 g de SiO_2 con ciclohe-
 xano/acetato de etilo/ácido acético glacial 90:10:1 (200 ml)
 y 80:20:1 (500 ml). Rendimiento: 60 - 70%

15 RMN: δ 10,2 (s,1) CO_2H ; 5,2 - 5,7 (m,4) $\text{CH} = \text{CH}$
 4,7 (m,1) $\text{CH} \begin{matrix} \text{O} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{O} \end{matrix}$

Ejemplo 7b

20 Acido 7-[7-(3-tetrahidropirani-oxi-oct-1-il)-1,4-dioxaspi-
 ro[4,5]dec-6-il]-7-(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 7a a partir de
 3-[7-(3-tetrahidropirani-oxi-oct-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]
 dec-6-il]-7-propionaldehído.

25 RMN: δ 9,6 (s,1) CO_2H ; 5,1 - 5,6 (m,2) $\text{CH} = \text{CH}$
 4,7 (m,1) $\text{CH} \begin{matrix} \text{O} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{O} \end{matrix}$

30

Ejemplo 7c

Acido 7- $\left[7-(3\text{-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-decen-1-il})-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4,5\right]\text{-dec-6-il}\right]-(Z)\text{-4-heptenoico}$.

Reacción análogamente al Ejemplo 7a a partir de
3- $\left[7-(3\text{-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-decen-1-il})-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4,5\right]\text{-dec-6-il}\right]\text{-propionaldehido}$.

RMN: δ 9,8 (s,1) CO₂H; 5,2 - 5,7 (m,4) CH = CH

Ejemplo 7d

Acido 7- $\left[7-(3\text{-tetrahidropirani-oxi-dec-1-il})-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4,5\right]\text{-dec-6-il}\right]-(Z)\text{-4-heptenoico}$.

Reacción análogamente al Ejemplo 7a a partir de
3- $\left[7-(3\text{-tetrahidropirani-oxi-dec-1-il})-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4,5\right]\text{-dec-6-il}\right]\text{-propionaldehido}$.

RMN: δ 10,2 (s,1) CO₂H; 5,2 - 5,6 (m,2) CH = CH

3,97 (d,4) CH₂O

Ejemplo 7e

Acido 7- $\left[7-(4,4\text{-dimetil-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-octen-1-il})-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4,5\right]\text{-dec-6-il}\right]-(Z)\text{-4-heptenoico}$.

Reacción análogamente al Ejemplo 7a a partir de
3- $\left[7-(4,4\text{-dimetil-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-octen-1-il})-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4,5\right]\text{-dec-6-il}\right]\text{-propionaldehido}$.

RMN: δ 10,5 (s,1) CO₂H; 5,1 - 5,6 (m,4) CH = CH

4,7 (m,1) CH $\begin{matrix} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{matrix}$

25

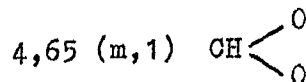
30

Ejemplo 7f

Acido 7- $\left[7-(4,4\text{-dimetil-5-etoxi-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-penten-1-il})-1,4\text{-dioxaspiro}[4,5]\text{dec-6-il}\right]-(Z)\text{-4-heptenoico.}$

Reacción análogamente al Ejemplo 7a a partir de 3- $\left[7-(4,4\text{-dimetil-5-etoxi-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-penten-1-il})-1,4\text{-dioxaspiro}[4,5]\text{dec-6-il}\right]\text{-propionaldehido.}$

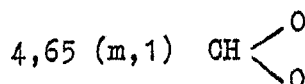
RMN: δ 10,3 (s,1) CO_2H ; 5,2 - 5,7 (m,4) CH = CH

Ejemplo 7g

Acido 7- $\left[7-(3\text{-ciclohexil-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-propen-1-il})-1,4\text{-dioxaspiro}[4,5]\text{dec-6-il}\right]-(Z)\text{-4-heptenoico.}$

Reacción análogamente al Ejemplo 7a a partir de 3- $\left[7-(3\text{-ciclohexil-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-propen-1-il})-1,4\text{-dioxaspiro}[4,5]\text{dec-6-il}\right]\text{-propionaldehido.}$

RMN: δ 10,7 (s,1) CO_2H ; 5,2 - 5,7 (m,4) CH = CH

Ejemplo 7h

Acido 7- $\left\{7-\left[3\text{-tetrahidropirani-oxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-1-il}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}[4,5]\text{dec-6-il}\right\}-(Z)\text{-4-heptenoico.}$

Reacción análogamente al Ejemplo 7a a partir de 3- $\left\{7-\left[3\text{-tetrahidropirani-oxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-1-il}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}[4,5]\text{dec-6-il}\right\}\text{-propionaldehido.}$

1 RMN: δ 10,3 (s,1) CO₂H; 6,6 - 7,2 (m,4) protones aromáticos

Ejemplo 7i

5 Acido 9-[7-(3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-7-(Z)-6-nonenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 7a a partir de 4-[7-(3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-7-propionaldehído y la ilida de bromuro de 5-carboxipentil-trifenilfosfonio.

10 RMN: δ 10,4 (s,1) CO₂H; 5,2 - 5,7 (m,4) CH = CH

4,7 (m,1) CH $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{O} \end{matrix}$

Ejemplo 8a

15 Acido 7-[7-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-7-(Z)-4-heptenoico (XXII)

a₁) Una mezcla de 720 mg de ácido 7-[7-(3-tetrahidropirani-oxi)-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-7-(Z)-4-heptenoico, 5 ml de etilenglicol anhidro y 60 mg de ácido dicloroacético es agitada a la temperatura ambiente. La reacción está terminada después de 3 a 6 horas. Se diluye con benceno, se lava 3 veces con agua y se evapora el disolvente en vacío. El residuo puede ser purificado por cromatografía sobre gel de sílice.

20 RMN: δ 7,4 (s,2) OH; 5,2 - 5,6 (m,4) CH = CH

25 4,0 (4) CH₂O

1 a₂) Reacción análogamente al Ejemplo 7_a a partir
de 3- \square 7-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro \square 4,5 \square dec-
6-il \square propionaldehido, empleándose 50% más de ilida de bro-
muro de 3-carboxipropil-trifenilfosfonio. El producto es
5 idéntico al descrito en el Ejemplo 8_{a1}. Rendimiento: 55-70%

Ejemplo 8b

Acido 7- \square 7-(3-hidroxi-dec-1-il)-1,4-dioxaspiro \square 4,5 \square dec-6-
-il \square (Z)-4-heptenoico.

10 Reacción análogamente al Ejemplo 8_{a1} a partir de
ácido 7- \square 7-(3-tetrahidropirani-oxi-dec-1-il)-1,4-dioxaspi-
ro \square 4,5 \square dec-6-il-(Z)-4-heptenoico.

RMN: δ 6,9 (s,2) OH; 5,1 - 5,5 (m,2) CH = CH

Ejemplo 8c

15 Acido 7- \square 7-(4,4-dimetil-3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dio-
xaspiro \square 4,5 \square dec-6-il \square (Z)-4-heptenoico.

20 Reacción análogamente al Ejemplo 8_{a2} a partir de
3- \square 7-(4,4-dimetil-3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspi-
ro \square 4,5 \square dec-6-il \square propionaldehido.

RMN: δ 8,4 (s,2) OH; 5,1 - 5,6 (m,4) CH = CH

Ejemplo 8d

Acido 7- \square 7-(4,4-dimetil-5-etoxi-3-hidroxi-pent-1-il)-1,4-
-dioxaspiro \square 4,5 \square dec-6-il-(Z)-4-heptenoico.

25 Reacción análogamente al Ejemplo 8_{a2} a partir de

30

1 3- \square 7-(4,4-dimetil-5-etoxi-3-hidroxi-pent-1-il)-1,4-dioxaspiro \square 4,5 \square dec-6-il \square -propionaldehído.

RMN: δ 8,6 (s,2) OH; 5,1 - 5,6 (m,2) CH = CH

5 Ejemplo 8e

Acido 7-{7- \square 3-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-but-1-il \square -1,4-dioxaspiro \square 4,5 \square dec-6-il}- \square -4-heptenoico

Reacción análogamente al Ejemplo 8a₂ a partir de
3-{7- \square 3-hidroxi-4-(3-clorofenil)-but-1-il \square -1,4-dioxaspiro
10 \square 4,5 \square dec-6-il}-propionaldehído.

RMN: δ 8,1 (s,2) OH; 6,65 - 7,4 (m,4) protones aromáticos
5,2 - 5,6 (m,2) CH = CH
4,5 (m,1) CH - OH

15 Ejemplo 8f

Acido 7- \square 7-(3-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro \square 4,5 \square dec-6-il \square - \square -4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 8a₂ a partir de
3- \square 7-(3-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro-
20 \square 4,5 \square dec-6-il \square -propionaldehído.

RMN: δ 5,2 - 5,7 (m,4) CH = CH; 4,0 (4) CH₂O

Ejemplo 9a

Acido 7- \square 3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-
25 -il \square - \square -4-heptenoico.

1 a₁) 1,36 g de ácido 7-(3-tetrahidropiraniiloxi-(E)-1-octen-1-
 -il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il-7-(Z)-4-heptenoico en 55
 ml de etanol y 13 ml de solución acuosa al 10% de ácido oxá
 lico se agitan durante 20 horas bajo argón a 30-35°. El di-
 5 solvente es evaporado en vacío y el residuo es repartido
 entre agua y éter. La fase acuosa es extraída todavía dos
 veces más con éter, las fases en éter reunidas son lavadas
 con solución saturada de sal común, secadas y concentradas
 por evaporación. El residuo (1,19 g) es cromatografiado so-
 10 bre 40 g de SiO₂. Como agente de elución se utilizan en ca-
 da caso 500 ml de ciclohexano/acetato de etilo/ácido acéti-
 co glacial 90:10:1, 80:20:1, 70:30:1 y 60:40:1. De este mo-
 do se obtiene el isómero menos polar (β -) (480 mg) R_F = 0,33
 y el epímero (α -) más polar (370 mg) R_F = 0,27 (ciclohexa-
 15 no/acetato de etilo/ácido acético glacial 40:60:1.

RMN: (β): δ 6,2 (s,2) OH; 5,2 - 5,6 (m,4) CH = CH
 3,9 - 4,3 (m,1) CH - OH
 (α): δ 5,2 - 5,7 (m,6 OH y CH = CH
 3,9 - 4,3 (m,1) CH - OH

20 Las correspondientes sales de sodio o de amina
 son preparadas mezclando cantidades equimolares de metilato
 de sodio o amina en un disolvente apropiado tal como meta-
 nol y evaporando el disolvente.

25 a₂) 780 mg de ácido 7-[7-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-
 -dioxaspiro[4,5]dec-6-il-7-(Z)-4-heptenoico son hidroliza-

1 dos, tal como se describe en a₁, con ácido oxálico en etanol/agua. Se obtiene una mezcla de isómeros idéntica, que igualmente puede ser desdoblada por cromatografía.

5 Ejemplo 9b

Ácido 7-[3-(3-hidroxi-oct-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il]-7-(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 9a₁ a partir de ácido 7-[7-(3-tetrahidropiraniiloxi-oct-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-7-(Z)-4-heptenoico.

10 RMN: (Mezcla de isómeros): δ 5,9 - 6,2 (ancho s,2) OH
5,2 - 5,6 (m,2) CH = CH

Ejemplo 9c

15 Ácido 7-[3-(3-hidroxi-(E)-1-decen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il]-7-(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 9a₁ a partir de ácido 7-[7-(3-tetrahidropiraniiloxi-(E)-1-decen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-7-(Z)-4-heptenoico.

20 RMN: isómero menos polar (β -): δ 6,4 (s,2) OH
5,1 - 5,6 (m,4) CH = CH
isómero más polar (α -): δ 6,5 (s,2) OH
5,2 - 5,65 (m,4) CH = CH

25

30

Ejemplo 9d

1 Acido 7- \square 3-(4,4-dimetil-3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclo-
hexan-1-on-2-il)-7-(Z)-4-heptenoico.

5 Reacción análogamente al Ejemplo 9a₂ a partir de
 ácido 7- \square 7-(4,4-dimetil-3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-
 -dioxaspiro[4,5]dec-6-il)-7-(Z)-4-heptenoico.

10 RMN: isómero menos polar (β -): δ 7,8 (ancho s,2) OH;
 5,2 - 5,7 (m,4) CH = CH
 isómero más polar (α -): δ 7,3 (ancho s,2) OH;
 5,2 - 5,6 (m,4) CH = CH

Ejemplo 9e

15 Acido 7- \square 3-(4,4-dimetil-5-etoxi-3-hidroxi-(E)-1-penten-1-
-il)-ciclohexan-1-on-2-il)-7-(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 9a₁ a partir de
 ácido 7- \square 7-(4,4-dimetil-5-etoxi-3-tetrahidropirani-
 loxi-(E)-1-penten-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il)-7-(Z)-4-hep-
 tenoico.

20 RMN: Isómero menos polar (β -): δ 8,9 (ancho s,2) OH,
 5,2 - 5,6 (m,4) CH = CH; 4,0 (m,1) CH - OH;
 3,5 (q,2) O - CH₂ - CH₃; 3,35 (2) O - CH₂ - C(CH₃)₂
 isómero más polar (α -): δ 7,9 (ancho s,2) OH;
 5,2 - 5,7 (m,4) CH = CH; 3,95 (m,1) CH - OH

Ejemplo 9f

25 Acido 7- \square 3-(4,4-dimetil-5-etoxi-3-hidroxi-pent-1-il)-ciclo-

1 hexan-1-on-2-il 7-(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 9a₂ a partir del ácido 7-[7-(4,4-dimetil-5-etoxi-3-hidroxi-pent-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il 7-(Z)-4-heptenoico.

5 RMN: (mezcla de isómeros): δ 7,8 (ancho s,2) OH;
5,2 - 5,6 (m,2) CH = CH; 0,9 (s,6) C(CH₃)₂

Ejemplo 9g

10 ácido 7-{3-[3-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il 7-ciclohexan-1-on-2-il]}-(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 9a₁ a partir de ácido 7-{7-[3-tetrahidropirani-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-1-il 7-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]}-(Z)-4-heptenoico.

15 RMN: isómero menos polar: δ 8,2 (ancho s,2) OH;
6,7 - 7,4 (m,4) protones aromáticos, 5,2 - 5,8 (m,4)
CH = CH; 4,5 (m,1) CH - OH
isómero más polar: δ 8,0 (ancho s,2) OH;
5,65 (m,2) y 5,35 (m,2) CH = CH
3,9 (2) CH₂ - O

Ejemplo 9h

20 ácido 7-{3-[3-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-but-1-il 7-ciclohexan-1-on-2-il]}-(Z)-4-heptenoico.

25 Reacción análogamente al Ejemplo 9a₁ a partir de ácido 7-{7-[3-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-but-1-il 7-1,4-dio

1 xaspiro[4,5]dec-6-il}-(Z)-4-heptenoico.

RMN: (mezcla de isómeros): δ 8,0 (ancho s,2) OH

6,7 - 7,4 (m,4) protones aromáticos; 5,4 (m,2) CH = CH

5 Ejemplo 9i

Acido 7-[3-(3-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il]-7-(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 9a₂ a partir de ácido 7-[7-(3-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-7-(Z)-4-heptenoico.

10 RMN: isómero menos polar: δ 7,5 (s,2) OH;

5,3 - 5,7 (m,4) CH = CH; 4,0 (m,1) CH - OH

isómero más polar: δ 7,2 (s,2) OH;

5,2 - 5,7 (m,4) CH = CH; 4,05 (m,1) CH - OH

15

Ejemplo 9k

Acido 9-[3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il]-7-(Z)-6-nonenoico.

20 Reacción análogamente al Ejemplo 9a₁ a partir de ácido 9-[7-(3-tetrahidropiraniiloxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il]-7-(Z)-6-nonenoico.

RMN: isómero menos polar: δ 6,7 (s,2) OH,

5,2 - 5,6 (m,4) CH = CH; 4,0 (m,1) CH - OH

isómero más polar: 6,9 (s,2) OH; 5,1 - 5,6

(m,4) CH = CH

25

30

Ejemplo 10a

Ester metílico de ácido 7-[3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il]-[Z]-4-heptenoico.

1
5
10
a₁) Se dejan reposar 350 mg de ácido 7-[3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il]-[Z]-4-heptenoico (mezcla de isómeros α , β) en 5 ml de éter absoluto con 2 ml de una solución saturada de diazometano en éter seco durante 2-4 horas a la temperatura ambiente bajo argón y después de ello se evapora el disolvente. El residuo es hecho reaccionar posteriormente de modo directo o es desdoblado por cromatografía en los isómeros. Rendimiento: 80-90%

RMN: Isómero menos polar: δ 5,2 - 5,6 (m,4) CH = CH

4,05 (m,1) CH - OH; 3,7 (s,3) O - CH₃

Isómero más polar: δ 5,2 - 5,6 (m,4) CH = CH

15
4,1 (m,1) CH - OH; 3,7 (s,3) O - CH₃

20
25
a₂) 280 mg de ácido 7-[3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il]-[Z]-4-heptenoico (mezcla de isómeros) en 4 ml de dimetilformamida absoluta son mezclados sucesivamente con 25 mg de metilato de sodio y 0,1 ml de yoduro de metilo y agitados bajo argón a 50°C. Cuando la solución reacciona en forma neutra, sin que esté terminada la reacción (CD), se añaden nuevamente metilato de sodio y yoduro de metilo. Cuando se ha consumido todo el material de partida, se reparte entre tolueno y agua, se lava la fase orgánica, se seca y se concentra por evaporación. Tras cromatografía

1 fía sobre SiO_2 (aproximadamente 8 g) con CCl_4 (50 ml) CCl_4 /
/acetona 95:5 (50 ml) y 9:1 se obtienen los dos ésteres me-
tílicos isómeros, que son idénticos a los arriba descritos.

5 Ejemplo 10b

Ester n-hexílico de ácido 7-[3-hidroxi-oct-1-il]-ciclohe-
xan-1-on-2-il 7-(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 10a₂ a partir de
ácido 7-[3-(3-hidroxi-oct-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il 7-(Z)-
10 -4-heptenoico y yoduro de 1-hexilo.

RMN: isómero menos polar: δ 5,2 - 5,5 (m,2)

CH = CH; 4,0 (t y m,3) CH_2 - O y CH - OH

isómero más polar: δ 5,1 - 5,5 (m,2) CH = CH

4,0 (t y m) CH_2O y CH - OH

15

Ejemplo 10c

Ester metílico de ácido 7-[3-(4,4-dimetil-5-etoxi-3-hidro-
xi-(E)-1-penten-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il 7-(Z)-4-hepteni-
co.

20 Reacción análogamente al Ejemplo 10a₁ a partir de
ácido 7-[3-(4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il)-ciclohe-
xan-1-on-2-il 7-4-heptenoico

RMN: isómero menos polar: δ 5,2 - 5,7 (m,4) CH = CH

3,95 (m,1) CH - OH; 3,7 (s,3) OCH_3 ; 0,9 (s,6) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$

Isómero más polar: δ 5,2 - 5,7 (m,4) CH = CH

25

30

1 3,95 (m,1) CH - OH; 3,7 (s,3) OCH₃;
3,5 (q,2) CH₃ - CH₂ - O

Ejemplo 10d

5 Ester metílico de ácido 7-{3-[3-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)]-(E)-buten-1-il]-7-ciclohexan-1-on-2-il}-(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 10a₁ a partir de ácido 7-{3-[3-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)]-(E)-1-buten-1-il]-7-ciclohexan-1-on-2-il}-(Z)-4-heptenoico.

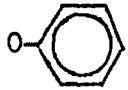
10 RMN: (mezcla de isómeros): δ 6,6 - 7,4 (m,4) protones aromá-
ticos 5,65 (m,2) y 5,35 (m,2) CH = CH
4,5 (m,1) CH - OH; 3,9 (2) CH₂O;
3,7 (s,3) CH₃O

Ejemplo 10e

15 Ester etílico de ácido 7-{3-[3-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)]-but-1-il]-7-ciclohexan-1-on-2-il}-(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 10a₂ a partir de ácido 7-{3-[3-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)]-but-1-il]-7-ciclohexan-1-on-2-il}-(Z)-4-heptenoico y yoduro de etilo.

20 RMN: (mezcla de isómeros) δ 6,7 - 7,4 (m,4) protones aromá-
ticos 5,35 (m,2) CH = CH; 3,8 - 4,1 (3) CH - OH y

CH₂  , que tiene superpuesto el cuadruplete
4,15 (q,2)

25 CH₃ - CH₂ - O

Ejemplo 10f

Ester metílico de ácido 7- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il 7-(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 10a₁ a partir de ácido 7- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il 7-4-heptenoico.

RMN: isómero menos polar: δ 5,2 - 5,6 (m,4) CH = CH

3,7 (s,3) OCH₃

isómero más polar: δ 5,2 - 5,7 (m,4) CH = CH

3,7 (s,3) OCH₃

Ejemplo 10g

Ester metílico de ácido 9- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il 7-(Z)-6-nonenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 10a₁ a partir de ácido 9- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il 7-(Z)-6-nonenoico.

RMN: (mezcla de isómeros): δ 5,1 - 5,7 (m,4) CH = CH

4,0 (m,1) CH - OH; 3,75 (s,3) CH₃O

Ejemplo 11a

Ester metílico de ácido 7- \sphericalangle 3-(3-oxo-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il 7-(Z)-4-heptenoico (XXV)

Se añaden 5 g de dióxido de manganeso activo recientemente preparado a una solución de 500 mg de éster me-

1 tílico de ácido 7- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohe-
xan-1-on-2-il \sphericalangle -(Z)-4-heptenoico (mezcla de isómeros) en 20
ml de éter de petróleo. Bajo argón se agita a la temperatu-
ra ambiente durante 2-3 horas y después de ello se filtra
5 con succión a través de un filtro de capas clarificadoras.
El producto bruto, que se obtiene después de la evaporación
del disolvente, puede ser hecho reaccionar ulteriormente de
modo directo o purificado por cromatografía sobre gel de sí-
lice con cloroformo y cloroformo/acetato de etilo 95:5 como
10 agente de elución.

Rendimiento: 350 mg de producto puro

RMN: δ 5,9 - 7,0 (m,2) CH = CH - C; 3,7 (s,3) OCH₃
||
O

Ejemplo 11b

15 Ester n-hexílico de ácido 7- \sphericalangle 3-(3-oxo-oct-1-il)-ciclohexan-
-1-on-2-il \sphericalangle -(Z)-4-heptenoico.

Se disuelven 300 mg de éster n-hexílico de ácido
7- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-oct-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il \sphericalangle -(Z)-4-hep-
tenoico en 3 ml de dimetilsulfóxido absoluto y 1,5 ml de to-
20 lueno y se añaden sucesivamente 1,5 g de dicitclohexilcarbo-
diimida y 0,25 ml de H₃PO₄ 5 M en dimetilsulfóxido. Después
de una hora a la temperatura ambiente se reparte entre to-
lueno y agua, la fase orgánica se seca y se concentra por
evaporación. El residuo es purificado sobre 10 g de SiO₂ por
25 cromatografía. Rendimiento: 225 mg

1 RMN: δ 5,2 - 5,6 (m,2) CH = CH; 4,0 (t,2) CH₂O

Ejemplo 11c

5 Ester metílico de ácido 7-[3-(3-oxo-(E)-1-decen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il]-7-(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 11a a partir de éster metílico de ácido 7-[3-(3-hidroxi-(E)-1-decen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il]-7-(Z)-4-heptenoico (preparado a partir del ácido carboxílico y diazometano análogamente al Ejemplo 10a₁).

10 RMN: δ 5,9 - 7,0 (m,2) CH = CH - C; 5,2 - 5,6 (m,2) CH = CH
 $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$
 3,7 (s,3) CH₃O

Ejemplo 11d

15 Ester metílico de ácido 7-{3-[4-(3-clorofenoxi)-3-oxo-(E)-1-buten-1-il]-7-ciclohexan-1-on-2-il}-(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 11a a partir de éster metílico de ácido 7-{3-[3-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-1-il]-7-ciclohexan-1-on-2-il}-(Z)-4-heptenoico.

20 RMN: δ 6,2 - 7,4 (m,6) protones aromáticos y CH = CH - C
 $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$
 4,7 (s,2) C - CH₂ - O

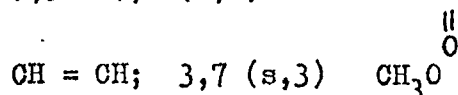
Ejemplo 11e

25 Ester metílico de ácido 9-[3-(3-oxo-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il]-7-(Z)-6-nonenoico.

1 Reacción análogamente al Ejemplo 11b a partir de
 éster metílico de ácido 9- \int 3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-
 ciclohexan-1-on-2-il \int -(Z)-6-nonenoico

RIAN: \int 5,9 - 7,0 (m,2) CH = CH - C; 5,1 - 5,5 (m,2)

5



Ejemplo 12a

Ester metílico de ácido 7- \int 3-(3-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-
-1-il)ciclohexan-1-on-2-il \int -(Z)-4-heptenoico.

10

A -40° se añaden gota a gota bajo argón y con agi-
 tación 1,5 ml de una solución 1 M de yoduro de metilmagne-
 sio a una solución de 487 mg (1,4 milimoles) de éster metí-
 lico de ácido 7- \int 3-(3-oxo-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-
 -on-2-il \int -(Z)-4-heptenoico en 15 ml de éter absoluto. Des-
 15 pués de la adición se agita durante una hora a -30° y luego
 se deja calentar en el espacio de 2 horas a -10°. Después
 de otra hora a esta temperatura se añaden 0,3 ml de solu-
 ción saturada de cloruro de amonio, seguido por sulfato de
 magnesio anhidro. Se separa de las sales por filtración con
 20 succión, se lava con éter, el disolvente se evapora y el re-
 siduo se cromatografía (20 g de SiO₂, como agente de elución
 100 ml de CHCl₃, luego CHCl₃/acetato de etilo 95:5).

Se obtienen dos compuestos isómeros, que son idénticos a los descritos en el Ejemplo 10f.

25

30

Ejemplo 12b

Ester metílico de ácido 7- $\sqrt{3}$ -(3-hidroxi-3-etil-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il 7-(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 12a con bromuro de etilmagnesio.

RMN: (mezcla de isómeros): δ 5,2 - 5,7 (m,4) CH = CH
3,65 (s,3) CH₃O

Ejemplo 12c

10 Ester metílico de ácido 7- $\sqrt{3}$ -(3-hidroxi-3-etinil-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il 7-(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 12a con bromuro de etinilmagnesio.

15 RMN: δ 5,2 - 5,8 (m,4) CH = CH; 3,7 (s,3) CH₃O
TR: 3303 cm⁻¹ CH \equiv CH; 1739 cm⁻¹ C = O

Ejemplo 12d

Ester metílico de ácido 7- $\sqrt{3}$ -(3-hidroxi-3-vinil-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il 7-(Z)-4-heptenoico.

20 d₁) Reacción análogamente al Ejemplo 12a con cloruro de vililmagnesio.

25 RMN: (isómero menos polar): δ 4,8 - 6,2 (m,7) CH = CH
y CH₂ = CH; 3,7 (s,3) CH₃O
(isómero más polar): δ 4,9 - 6,1 (m,7) CH = CH y
CH₂ = CH; 3,7 (s,3) CH₃O

1 d₂) A partir de éster metílico de ácido 7- \int 3-(3-hidroxi-3-
-etinil-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il \int -(Z)-4-hep-
tenoico por hidrogenación catalítica con Pd/BaSO₄ en aceta-
to de etilo/quinoleína (hidrogenación de Lindlar).

5

Ejemplo 12e

Ester metílico de ácido 7- \int 3-(3-hidroxi-3-alil-(E)-1-octen-
-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il \int -(Z)-4-heptenoico.

10 Reacción análogamente al Ejemplo 12a con cloruro
de alilmagnesio.

RMN: (mezcla de isómeros): \int 4,9 - 6,2 (m,7) CH = CH y
CH₂ = CH

Ejemplo 12f

15 Ester metílico de ácido 7- \int 3- \int 3-hidroxi-3-metil-4-(3-cloro-
fenoxi)-(E)-1-buten-1-il \int -ciclohexan-1-on-2-il \int -(Z)-4-hep-
tenoico.

20 Reacción análogamente al Ejemplo 12a a partir de
éster metílico de ácido 7- \int 3-(4-clorofenoxi)-3-oxo-(E)-1-bu-
ten-1-il \int -ciclohexan-1-on-2-il \int -(Z)-4-heptenoico y yoduro
de metilmagnesio.

RMN: (mezcla de isómeros): \int 6,7 - 7,4 (m,4) protones aromá-
ticos; 5,2 - 5,8 (m,4) CH = CH; 3,9 (2) CH₂O; 3,7
(s,3) CH₃O

Ejemplo 12g

25 Ester metílico de ácido 9- \int 3-(3-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-

1 -1-il)-ciclohexan-1-on-2-il 7-(Z)-6-nonenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 12a a partir de éster metílico de ácido 9- \square 3-(3-oxo-(E)-1-octen-1-il 7-ciclohexan-1-on-2-il 7-(Z)-6-nonenoico.

5 RMN: (mezcla de isómeros): δ 5,2 - 5,6 (m,4) CH = CH
3,65 (s,3) CH₃O

Ejemplo 13a

10 Acido 7- \square 1-hidroxi-3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohex-
-2-il 7-(Z)-4-heptenoico.

270 mg de ácido de 7- \square 3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il 7-(Z)-4-heptenoico (isómero menos polar) en 5 ml de etanol se mezcla en porciones bajo argón y con agitación con 300 mg de borohidruro de sodio. Después de 3 horas el disolvente es evaporado en vacío, el residuo es mezclado con 100 ml de solución saturada de sal común y acidificado a pH 3-4 con solución de NaH₂PO₄. El producto es extraído con éter, la fase en éter es lavada con solución de sal común, es secada y concentrada por evaporación.

20 El producto es desdoblado por cromatografía en los dos compuestos dihidroxílicos isómeros (12 g de SiO₂, en cada caso 250 ml de ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 90:10:1, 80:20:1 y finalmente 70:30:1.

25 Se obtienen 115 mg del producto (A) menos polar (R_F = 0,38 con ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético

1 glacial 40:60:1 como agente eluyente y 78 mg del isómero (B) más polar ($R_F = 0,32$).

RMN: (A): δ 5,0 - 5,7 (s,3 y m,4) OH y CH = CH

3,4 - 4,4 (m,2) CH - OH

5 (B): δ 5,67 (s,3) OH, que tiene superpuesto

5,1 - 5,8 (m,4) CH = CH; 3,3 - 4,4 (m,2) CH - OH

Del mismo modo se obtiene a partir del isómero más polar del ácido 7- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il \sphericalangle -(Z)-4-heptenoico otros dos ácidos 7- \sphericalangle 1-hidroxi-3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohex-2-il \sphericalangle -(Z)-4-heptenoicos isómeros, que a su vez pueden ser desdoblados de nuevo por cromatografía.

10 RMN: (mezcla de isómeros): δ 5,0 - 5,7 (m,4) CH = CH

5,2 (s,3) OH; 3,4 - 4,4 (m,2) CH - OH

15

Ejemplo 13b

Ester metílico de ácido 7- \sphericalangle 1-hidroxi-3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohex-2-il \sphericalangle -(Z)-4-heptenoico.

20 b₁) Reacción análogamente al Ejemplo 13a a partir de éster metílico de ácido 7- \sphericalangle 3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il \sphericalangle -(Z)-4-heptenoico con borohidruro de sodio en metanol absoluto.

RMN: (mezcla de isómeros de la cetona más polar): δ 5,2 - 5,7

(m,4) CH = CH; 3,7 (s,3) CH₃O

3,3 - 4,4 (m,2) CH - OH

25

30

1 b₂) Reacción análogamente al Ejemplo 10a a partir de ácido
7- \int 1-hidroxi-3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohex-2-il \int -
-(Z)-4-heptenoico.

Ejemplo 13c

5 Acido 7- \int 1-hidroxi-3-(4,4-dimetil-5-etoxi-3-hidroxi-(E)-1-
penten-1-il)-ciclohex-2-il \int -(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 13a a partir de
ácido 7- \int 3-(4,4-dimetil-5-etoxi-3-hidroxi-(E)-1-penten-1-
-il)-ciclohexan-1-on-2-il \int -(Z)-4-heptenoico (isómero más
10 polar).

RMN: (isómero menos polar): δ 5,2 (s,3) OH

5,2 - 5,6 (m,4) CH = CH; 3,5 (q,2) CH₃ - CH₂ - O

que tiene parcialmente superpuesto 3,3 (s,2) (CH₃)₂

C - CH₂ - O

15

(isómero más polar) δ 5,4 (s,3) OH, que tiene parcial-
mente superpuesto 5,1 - 5,6 (m,4) CH = CH; 3,5 (q,2)

CH₃ - CH₂ - O

1,2 (t,3) CH₃ - CH₂ - O; 0,9 (s,6) C(CH₃)₂

20

Ejemplo 13d

Acido 7- $\{$ 1-hidroxi-3- \int 3-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-
-buten-1-il \int -ciclohex-2-il $\}$ -(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 13a a partir de
25 ácido 7- $\{$ 3- \int 3-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-1-il \int -

30

1 -ciclohexan-1-on-2-il}-(Z)-4-heptenoico.

RMN: Mezcla de epímeros a partir del isómero menos polar del material de partida:

5 δ 6,7 - 7,4 (m,4) protones aromáticos; 5,2 (s,3) OH, que tiene parcialmente superpuesto 5,1 - 5,7 (m,4) CH = CH; 4,5 (m,1) O - CH₂ - CH - OH

A partir del isómero más polar del material de partida se desdoblaron por cromatografía los dos alcoholes epímeros. El producto menos polar muestra señales a

10 δ 6,65 - 7,4 (m,4) protones aromáticos; 5,4 (s,3) OH, que tiene superpuesto 5,2 - 5,8 (m,4) CH = CH; 3,9 (2) CH₂ - O

El epímero polar: δ 6,6 - 7,4 (m,4) protones aromáticos, 5,1 - 5,7 (m,4) CH = CH; 5,1 (s,3) OH; 4,5 (m,1) 15 O - CH₂ - CH - OH

Ejemplo 13e

Ácido 7-{1-hidroxi-3-[3-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-but-1-il]-7-ciclohex-2-il}-(Z)-4-heptenoico.

20 Reacción análogamente al Ejemplo 13a a partir de ácido 7-{3-[3-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-but-1-il]-7-ciclohexan-1-on-2-il}-(Z)-4-heptenoico (isómero más polar).

RMN: (Mezcla de epímeros): δ 6,7 - 7,4 (m,4) protones aromáticos 5,1 - 5,6 (s,3 y m,2) OH y CH = CH; 3,9 (d,2) CH₂O

25

30

Ejemplo 13f

Ester metílico de ácido 7-{1-hidroxi-3-(3-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-1-il)-ciclohex-2-il}-(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al ejemplo 13b₁ a partir de éster metílico de ácido 7- $\left[3-(3\text{-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-1-il})\text{-ciclohexan-1-on-2-il}\right]$ -(Z)-4-heptenoico.

RMN: (Mezcla de epímeros a partir del isómero más polar del material de partida): δ 5,2 - 5,7 (m,4) CH = CH; 3,5 (m,1) CH - OH; 3,7 (s,3) CH₃O

Ejemplo 13g

Acido 9- $\left[1\text{-hidroxi-3-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohex-2-il}\right]$ -(Z)-6-nonenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 13a a partir de ácido 9- $\left[3-(3\text{-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-ciclohexan-1-on-2-il}\right]$ -(Z)-6-nonenoico (isómero más polar).

RMN: δ 5,1 (s,3) OH, que tiene superpuesto 5,1 - 5,7 (m,4) CH = CH; 3,3 - 4,4 (m,2) CH - OH

Ejemplo 13h

Ester metílico de ácido 7-{1-hidroxi-3- $\left[3\text{-hidroxi-3-metil-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-1-il}\right]$ -ciclohex-2-il}-(Z)-4-heptenoico.

Reacción análogamente al Ejemplo 13b₁ a partir de éster metílico de ácido 7- $\left\{3\text{-}\left[3\text{-hidroxi-3-metil-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-1-il}\right]\text{-ciclohexan-1-on-2-il}\right\}$ -(Z)-4-hep-

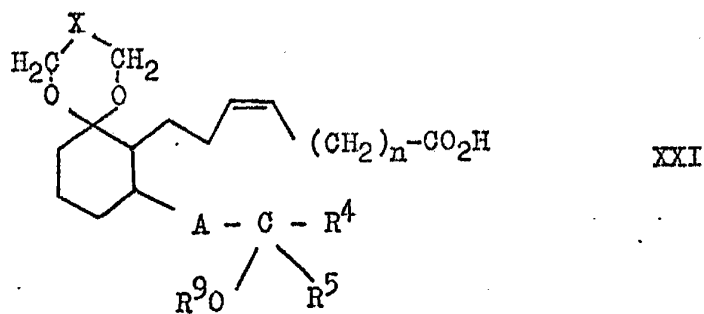
1 tenoico. A partir del isómero más polar se obtiene una mezcla de isómeros $9\alpha, \beta$ con señales RMN a

5 δ 6,65 - 7,4 (m,4) protones aromáticos; 5,2 - 5,8 (m,4) CH = CH; 3,9 (2) CH₂O; 3,68 (s,3) CH₃O.

10 - REIVINDICACIONES -

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

15 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de ciclohexano de la fórmula XXI

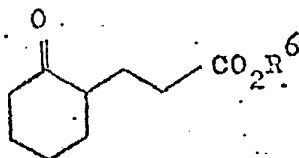


1 en donde R^4 significa un radical hidrocarbonado alifático
con 1 a 10 átomos de carbono de cadena recta, ramificado,
saturado o insaturado o un radical hidrocarbonado cicloali-
fático con 3 a 7 átomos de carbono, pudiendo cada uno de los
5 radicales mencionados estar sustituido a su vez con a) un
radical alcoxi o alcoholtilio con 1 a 7 átomos de carbono de
cadena recta, ramificado saturado o insaturado; b) un radi-
cal fenoxi, que a su vez puede estar monosustituido o disus-
tituido con un grupo alcoholilo eventualmente sustituido con
10 halógeno con 1 a 3 átomos de carbono, con átomos de halóge-
no, con un radical fenoxi eventualmente sustituido con ha-
lógeno, o con un radical alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,
pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes en el
caso de la sustitución doble; c) un radical furiloxi, tieni-
15 loxi o benciloxi, que en cada caso pueden estar monosustitui-
dos o disustituídos con un grupo alcoholilo con 1 a 3 átomos
de carbono, que a su vez puede estar sustituido con halóge-
no, con átomos de halógeno o con un grupo alcoxi con 1 a 4
átomos de carbono, pudiendo los sustituyentes ser iguales o
20 diferentes en el caso de la sustitución doble; d) uno o dos
átomos de flúor, un grupo trifluorometilo o pentafluoroeti-
lo; e) un radical cicloalcoholilo con 3 a 7 átomos de carbono;
f) un radical fenilo, tienilo o furilo, que en cada caso pue-
de estar monosustituido o disustituido con un grupo alcohil-
25 lo eventualmente sustituido con halógeno con 1 a 3 átomos



1 de carbono, con átomos de halógeno o con un grupo alcoxi
 con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo los sustituyentes ser
 iguales o diferentes en el caso de la sustitución doble;
 R⁵ significa alcohol con 1 a 5 átomos de carbono, alqueni-
 5 lo o alquiniilo con 2 a 5 átomos de carbono o hidrógeno; n
 significa los números 2, 3 ó 4; A significa un grupo -CH =
 = CH- trans o un grupo -CH₂-CH₂-; R⁹ tiene los significados
 indicados con ocasión de la fórmula XVIII y X tiene los sig-
 nificados indicados con ocasión de la fórmula VI, en donde,
 10 caso de que A signifique un grupo CH₂-CH₂, R⁵ sólo puede
 ser hidrógeno o alcohol con 1 a 5 átomos de carbono, carac-
 terizado porque a) se halogena un éster de ácido 3-(2-oxo-
 ciclohexil)-propiónico de la fórmula II

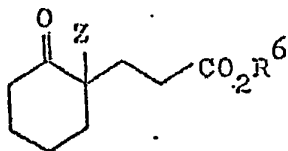
15



II

en donde R⁶ significa alcohol o cicloalcohol ramificado o
 20 no ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, para formar un
 compuesto de la fórmula III

25

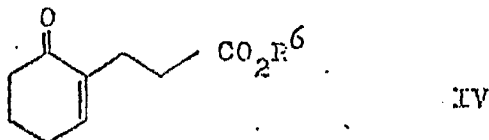


III

30

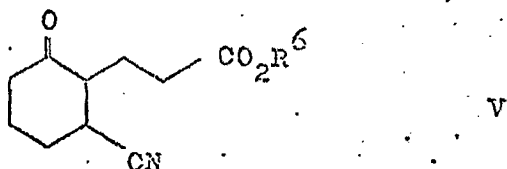
1 en donde Z significa cloro o bromo; b) a partir de una haló-
 genocetona de la fórmula III se separa halogenuro de hidró-
 geno con una base apropiada, formándose un cetoéster insatu-
 rado de la fórmula IV

5

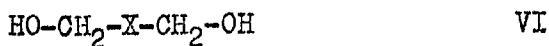


en donde R⁶ tiene los mismos significados que se mencionan
 10 con ocasión de la fórmula II; c) se hace reaccionar el ceto-
 éster insaturado de la fórmula IV con cianuro de hidrógeno
 o cianhidrina en medio alcalino para formar un nitrilo de
 la fórmula V

15



en donde R⁶ tiene los significados indicados con ocasión de
 la fórmula II; d) se hace reaccionar un nitrilo de la fórmu-
 20 la V con un diol de la fórmula VI



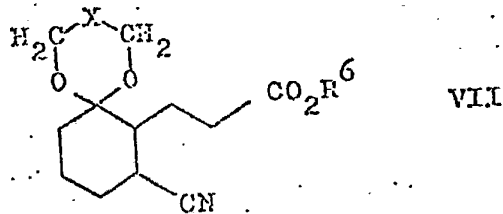
en donde X significa un enlace simple, un grupo CH₂ o un

25 grupo $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{-C-} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$, en presencia de catalizadores ácidos para

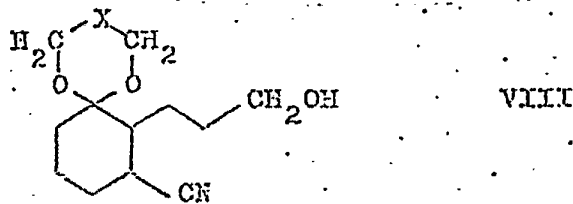
30

do

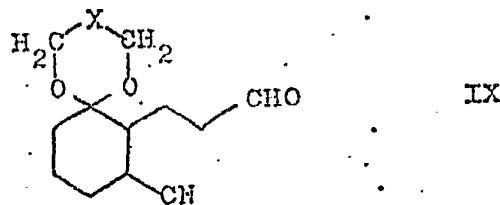
1 formar un cetal de la fórmula VII



en donde R⁶ tiene los significados mencionados con ocasión
de la fórmula II y X tiene los significados mencionados con
ocasión de la fórmula VI; e) se reduce un cetal de la fórmu
10 la VII con un agente reductor apropiado para formar un alco
hol de la fórmula VIII



en donde X tiene los significados mencionados con ocasión
de la fórmula VI; f) se oxida un alcohol de la fórmula VIII
para formar un aldehído de la fórmula IX

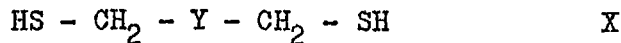


25 en donde X tiene los significados indicados con ocasión de

do

1 la fórmula VI; f₁) se reduce un éster de la fórmula VII se-
 lectivamente para formar un aldehido de la fórmula IX; g)
 se transforma un aldehido de la fórmula IX con un ditiol de
 la fórmula X

5

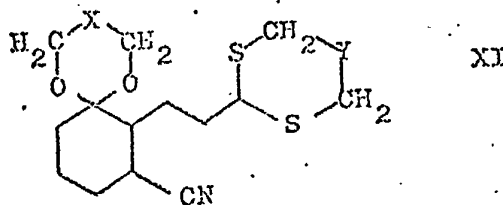


en donde Y significa un enlace simple, un grupo CH₂ o un

10 grupo $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ en presencia de catalizadores ácidos en un di-

tioacetal de la fórmula XI

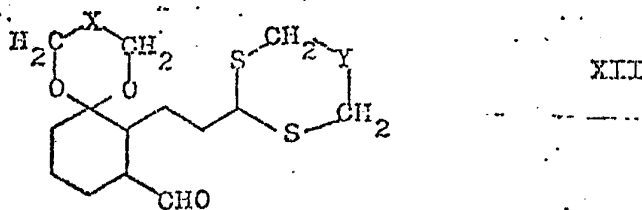
15



en donde X tiene los significados indicados con ocasión de
 la fórmula VI e Y tiene los significados indicados con oca-
 sión de la fórmula X; h) se reduce un nitrilo de la fórmula

20 XI para formar un aldehido de la fórmula XII

25

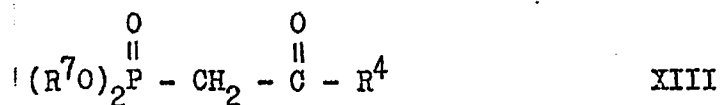


30

Handwritten mark

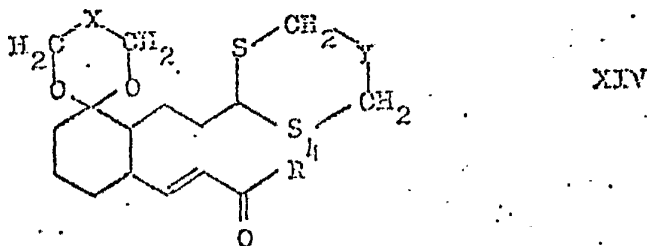
1 en donde X tiene los significados indicados con ocasión de
 la fórmula VI e Y tiene los significados indicados con oca-
 sión de la fórmula X; i) se hace reaccionar un aldehído de
 la fórmula XII con un fosfonato de la fórmula XIII

5



en donde R^4 tiene los significados indicados con ocasión de
 la fórmula I y R^7 significa un radical alcoholo (C_1-C_4) no
 10 ramificado, para formar una cetona insaturada de la fórmula
 XIV

15

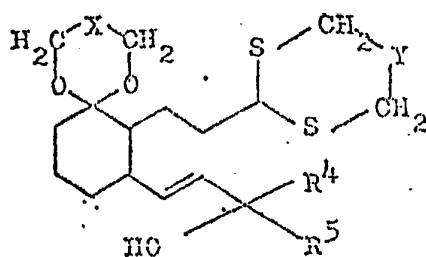


en donde X tiene los significados indicados con ocasión de
 la fórmula VI e Y tiene los significados indicados con oca-
 20 sión de la fórmula X, k) se reduce una cetona insaturada de
 la fórmula XIV para formar un alcohol de la fórmula XV

25

30

Handwritten mark



XVI

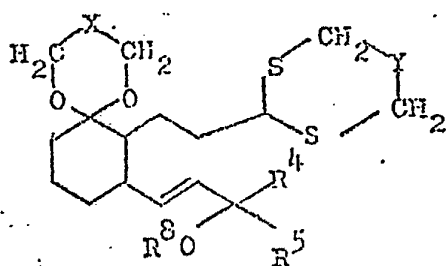
1
5
10 en donde R^4 tiene los significados antes indicados, X tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula VI e Y tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula X y R^5 significa hidrógeno; o k₁) se hace reaccionar una cetona insaturada de la fórmula XIV con un compuesto organometálico de la fórmula XVI

 $R^5 - Me$

XVI

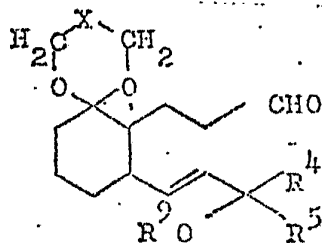
15 en donde R^5 significa alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono o alquénilo o alquinilo con 2 a 5 átomos de carbono y Me significa un metal alcalino o $HalMg$, pudiendo Hal ser cloro, bromo o yodo, para formar un compuesto de la fórmula XV, en donde R^4 tiene los significados antes indicados, R^5 tiene
20 los significados indicados con ocasión de la fórmula XVI, X tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula VI e Y tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula X; 1) se protege la función alcohol de un compuesto de la fórmula XV con un grupo fácilmente separable en condiciones ácidas, formándose un compuesto de la fórmula XVII
25

30



XVII

10 en donde R^4 y R^5 tienen los significados antes indicados, X tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula VI, Y tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula X y R^8 significa un grupo protector fácilmente separable; m) se separa cuidadosamente el grupo tioacetal de un compuesto de las fórmulas XV ó XVII, formándose un aldehído de la fórmula XVIII

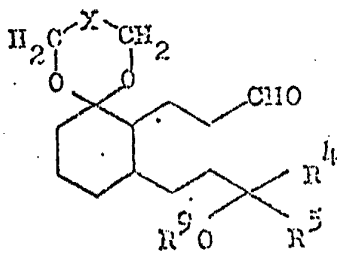


XVIII

20 en donde R^4 y R^5 tienen los significados antes indicados, X tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula VI y R^9 significa hidrógeno o un grupo protector fácilmente separable; n) se reduce el aldehído de la fórmula XVIII obtenido con catalizadores apropiados para formar un compuesto de la fórmula XIX

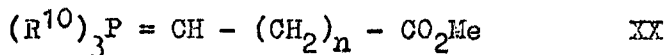
25

30

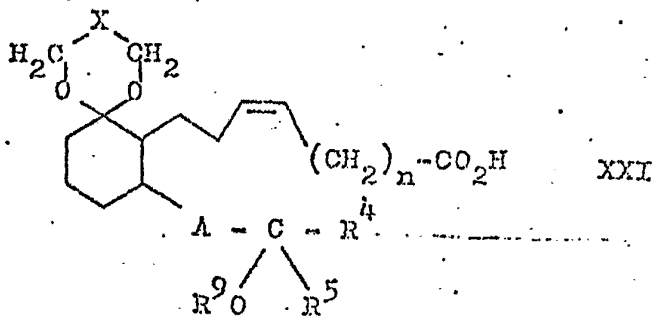


XIX

en donde R⁴ tiene los significados antes indicados, R⁹ tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula XVIII, X tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula VI, y R⁵ significa alcoholito con 1 a 5 átomos de carbono; o) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula XVIII ó XIX con una ilida de la fórmula XX



en la que n tiene los significados antes indicados, los R¹⁰ pueden ser iguales o diferentes y significan alcoholito (C₁-C₄) de cadena recta o fenilo y Me significa un átomo de metal alcalino, para formar un compuesto de la fórmula XXI



XXI

2a.- Procedimiento para la preparación de derivados de ciclohexano.

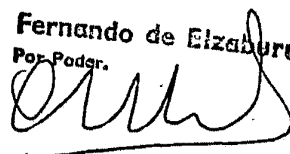
1 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

5

Madrid, 13. I. I. 1977

P.A. Fernando de Elizaburu
Por Poder.



10

15

20

DNM25

30

