

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO 478.407	(10) AI
(12) FECHA DE PRESENTACION 23 FEB. 1979		

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(13) PRIORIDADES: (14) NUMERO CI-1814	(15) FECHA 23 Febrero 1978	(16) PAIS Hungria
---	-------------------------------	----------------------

(17) FECHA DE PUBLICIDAD	(18) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C69/95 A01N 9/08	(19) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA ---
--------------------------	---	---

(20) TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento de preparación de piretrinas y sus análogos"
--

(21) SOLICITANTE (S) CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 1-5, Tó-utca, H-1045 Budapest IV, Hungria
--

(22) INVENTOR (ES) István Székely, Marianna Lovász née Gáspár, Gábor Kovács, Rudolf Soos, Lajos Nagy y Béla Kőszegi
--

(23) TITULAR (ES)

(24) REPRESENTANTE M. Curell Suñol

25307-77 KY/pj
EX-HU

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

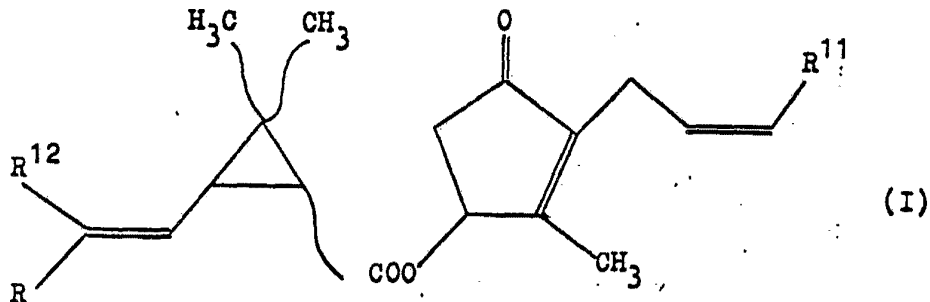
por VEINTE años

solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., de nacionalidad húngara, domi
5. ciliada en 1-5, Tó-utca, H-1045 Budapest IV, Hungría, por
"Procedimiento de preparación de piretrinas y sus análogos",
con prioridad de la solicitud húngara CI-1814 de fecha 23 Fe
brero 1978. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento
para la preparación de piretrinas y sus análogos. - - - - -

Más particularmente, la invención se refiere a la
preparación de derivados piretrínicos ópticamente activos o
racémicos de la fórmula general I - - - - -



en la cual - - - - -

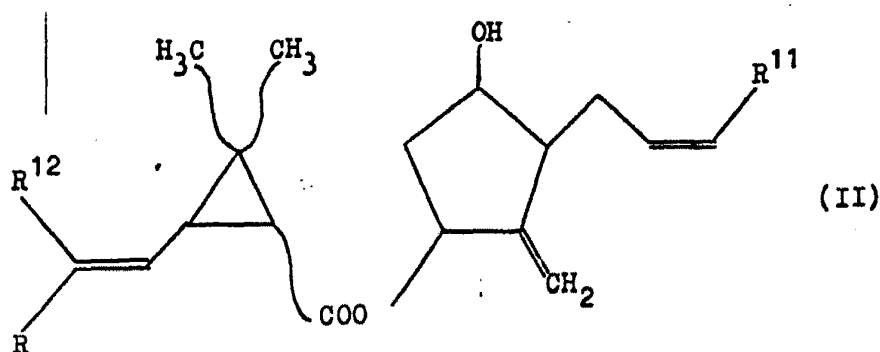
R^{11} es un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada o un grupo alquenilo o hidrógeno; - - - - -

5. R y R^{12} pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno o alquilo inferior, o uno de los símbolos R y R^{12} puede también significar alcóxicarbonilo inferior; - - - - -

el enlace \sim de valencia representa una configuración alfa y/o beta; - - - - -

10. el enlace $---$ de valencia representa una configuración beta.

15. Según el nuevo procedimiento de la presente invención dichos compuestos ópticamente activos o racémicos, de la fórmula general I, se preparan sometiendo un derivado éster de ácido crisantémico, ópticamente activo o racémico, de la fórmula general II - - - - -



en la cual R^{11} , R y R^{12} , \sim y $---$ tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente, a oxidación por trata-

5. miento con un agente oxidante en un disolvente orgánico apró-
tico inerte. El agente oxidante oxida el grupo hidroxilibre
de la posición 1beta de los materiales de partida de la fór-
mula general II para formar un grupo oxo y dicha oxidación
es seguida por la redistribución espontánea del doble enlace
exocíclico (grupo 3-metileno) para formar un doble enlace en
docíclico. - - - - -

10. La expresión "grupo alquilo inferior" designa gru-
pos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen 1-4 áto-
mos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopro-
pilo, n-butilo, etc.). La expresión "grupo 1-alquenilo" cu-
bre los grupos alquenilo inferior de cadena recta o ramifica-
da que tienen 2-5 átomos de carbono (por ejemplo vinilo,
prop-1-enilo, etc.). La expresión "grupo alcoxicarbonilo infe-
rior" designa grupos alcoxicarbonilo que tienen una porción
15. alcoxi de 1-4 átomos de carbono (por ejemplo metoxicarboni-
lo, etoxicarbonilo, etc.). La expresión "halógeno" abarca
los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. - - - - -

20. Según una realización preferida de la presente in-
vención se provee un nuevo procedimiento para la preparación
de compuestos de la fórmula general I en la cual R^{11} es hi-
drógeno o alquilo inferior, R y R^{12} son alquilo inferior, R y
 R^{12} son particularmente metilo y R^{11} es particularmente hidró-
geno, metilo o etilo. - - - - -

25. Los compuestos de la fórmula general I son valiosos

insecticidas y pueden utilizarse como ingredientes activos de composiciones insecticidas. - - - - -

5. Ya se han revelado composiciones insecticidas que contienen derivados piretrínicos como ingrediente activo pero las composiciones insecticidas que comprenden, como ingrediente activo, un compuesto de la fórmula general I preparado según el procedimiento de la presente invención son superiores a dichas composiciones insecticidas conocidas. Las composiciones conocidas se preparaban utilizando el denominado "extracto de piretro", que se aísla de drogas vegetales y que contiene así otros componentes principalmente no identificados, además de las piretrinas insecticidas deseadas, componentes que probablemente son perjudiciales para la salud. Así, dichas composiciones conocidas pueden provocar efectos secundarios tóxicos indeseados. Las composiciones preparadas según la presente invención contienen, por el contrario, un ingrediente activo homogéneo, perfectamente definido, y están libres de impurezas tóxicas. La presente invención proporciona la ventaja adicional de hacer posible superar la actual resistencia por medio del uso de otro compuesto de la fórmula general I como ingrediente activo. - - - - -

10.

15.

20.

25. Según la presente invención se proveen también composiciones insecticidas que contienen, como ingrediente activo, un compuesto de la fórmula general I (en la que R, R¹² y R¹¹ tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente) preparado según el anterior procedimiento, opcional-

mente en mezcla con aditivos, vehículos, excipientes y/o otros compuestos biológicamente activos usuales. - - - - -

5. Los aditivos, vehículos y excipientes pueden ser los utilizados de manera general en la formulación de composiciones insecticidas y pueden ser sustancias sólidas, líquidas o gaseosas. Los vehículos sólidos pueden ser varias harinas orgánicas o inorgánicas (tales como piedras artificiales o naturales molidas, por ejemplo caolín, arcilla china, sílice en polvo, bentonita, tierra de batán, harina de madera, etc.).
10. Como vehículos líquidos pueden mencionarse los disolventes orgánicos (por ejemplo hidrocarburos saturados o no saturados, alcoholes tales como etanol, cetonas, por ejemplo acetona, ésteres tales como acetato de etilo, y sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, etc.).
15. También pueden utilizarse mezclas opcionales de dichos disolventes orgánicos. Como vehículos gaseosos pueden utilizarse preferentemente el bióxido de carbono y las mezclas de hidrocarburos halogenados. - - - - -

20. Las composiciones insecticidas preparadas según la presente invención pueden contener también otros componentes biológicamente activos que pueden dar sinergia o acelerar la acción del ingrediente activo de la fórmula general I. Para este fin puede aplicarse, por ejemplo, el butóxido de piperonilo. - - - - -

25. Las composiciones insecticidas preparadas según la

presente invención pueden formularse en forma sólida o líquida. Así, pueden acabarse como mezcla de polvos espolvoreable, pulverización, aerosol, etc. - - - - -

5. Según una realización preferida de la presente invención, los compuestos de la fórmula general I, preparados por medio del procedimiento reivindicado, se formulan como aerosoles. Tales composiciones se utilizan para destruir los insectos nocivos parásitos del hombre y de los animales domésticos y la baja toxicidad de dichas composiciones para
10. con los mamíferos es muy ventajosa. - - - - -

Entre los métodos de preparación de las composiciones insecticidas según la presente invención puede citarse la mezcla adecuada del ingrediente activo con varios vehículos, excipientes y otros aditivos adecuados, sólidos, líquidos o gaseosos. Las formulaciones pueden prepararse por técnicas convencionales tales como por agitación, mezclado, molido o disolución. - - - - -
15.

Los compuestos ópticamente activos y racémicos de la fórmula general I comprenden piretrinas naturales y sus análogos. Las piretrinas naturales poseen relevantes propiedades insecticidas. Presentan actividad insecticida a concentraciones muy bajas y prácticamente son atóxicos respecto a los mamíferos. Los efectos adicionales (efecto de desplome y de repelencia) son también excelentes. Aunque las piretrinas naturales se han utilizado desde hace más de cien años, no
20.
25.

5. se ha desarrollado resistencia a los mismos. Contrariamente a los insecticidas de otro tipo, el uso de piretrinas naturales como insecticidas en el ambiente del hombre y en la agricultura es de gran ventaja y cada vez más popular desde el punto de vista de la protección del ambiente. - - - - -

10. Las piretrinas naturales se encuentran, ante todo, en el aceite extraído de la flor de la planta *Chrysanthemum cinerariifolium* en mezcla con otros compuestos no insecticidas, tales como ácidos grasos, esteroides, flavanoides, clorofila, etc. Dicha planta crece en los países tropicales. - -

La estructura de los seis componentes del denominado "extracto de piretro" se ilustra en la Tabla I. Los compuestos corresponden a la fórmula general IV - - - - -

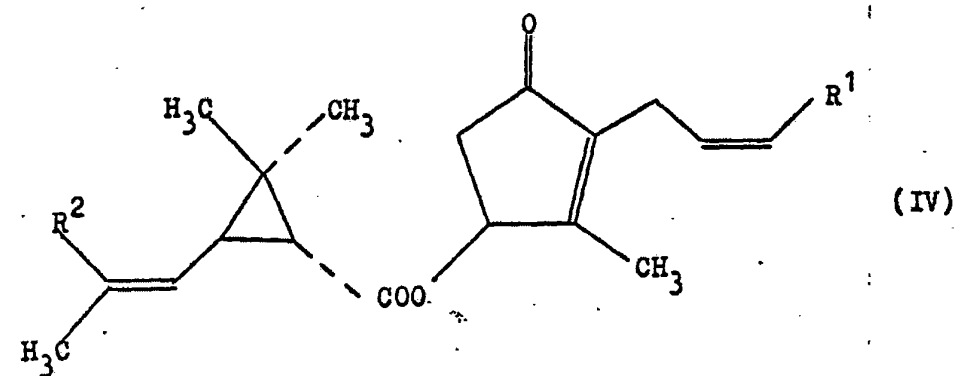


Tabla I

Nombre	R ¹	R ²
Piretrina I	vinilo	metilo
Piretrina II	vinilo	metoxicarbonilo
Cinerina I	metilo	metilo
Cinerina II	metilo	metoxicarbonilo
Jasmolina I	etilo	metilo
Jasmolina II	etilo	metoxicarbonilo

5. Puede verse que los compuestos de la serie "I" son ésteres de ácido crisantémico (R² es metilo) y los de la serie "II" son ésteres de ácido piretrínico (R² es metoxicarbonilo) formados con retrolonas, es decir alcoholes ciclopentenona. Tanto los componentes ácido como alcohol de dichos ésteres contienen centro(s) quiral(es) y por lo tanto ambos componentes pueden hallarse presentes en formas racémicas u ópticamente activas. - - - - -

10. Es difícil preparar estos compuestos a partir de plantas y en forma pura. Debido a la muy estrecha relación fisicoquímica de las moléculas su separación puede realizarse pero sólo por medio de métodos cromatográficos extraordinariamente lentos, circunstanciales y caros, por lo que de manera general tiene también lugar una epimerización parcial.

15. No obstante, en algunos casos, podrían separarse

los componentes individuales. Además, es conocido que la actividad y la estabilidad de los componentes de "extracto de piretro" pueden diferir en alto grado. - - - - -

- Así, la piretrina I y la cinerina I tienen una actividad más fuerte que la jasmolina I [J. Science of Food and Agriculture Vol. 13, 260 (1962)]. Por otra parte, la cinerina I y la jasmolina I son significativamente más estables que la piretrina I [Pyrethrum Post Vol. 9, 17 (1968)]. Durante mucho tiempo ha existido la necesidad de preparar sintéticamente piretrinas y compuestos relacionados con las mismas (piretroides). Los compuestos más próximos a las piretrinas naturales, que se han preparado siempre por vía de síntesis, son la bioaletrina y la S-bioaletrina (compuestos de la fórmula general IV, en la cual R¹ es metilo y R² es hidrógeno). El primer compuesto es el éster del ácido d-(+)-trans-crisantémico con aletrolona racémica, mientras que el último es el éster del ácido d-(+)-trans-crisantémico formado con (+)-aletrolona dextrorrotativa. Además es conocido que la actividad insecticida de la S-bioaletrina es varias veces más alta que la de la bioaletrina (solicitud de patente holandesa 7.413.401). - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Se conocen algunos métodos para la síntesis total de las piretrinas "naturales" racémicas. Puede hallarse un informe resumido en la obra "Pyrethrum: the Natural Insecticide" [Editor: J.E. Casida; Academic Press, N.Y. y Londres (1963)]. - - - - -
- 25.

5. En cuanto a la síntesis de las piretrinas ópticamente activas que tienen la misma configuración que las piretrinas naturales sólo existía la posibilidad teórica de resolución de la retrolona racémica y de acilación del isómero ópticamente activo correspondiente con ácido d-(+)-trans-crisantémico. - - - - -

10. La resolución de las retrolonas racémicas es un proceso más bien complicado y antieconómico. Se sabe que la resolución puede realizarse por la vía de la correspondiente semicarbacida o semicarbazuro [J. Org. Chem. 29, 5225 (1964)]. - - - - -

15. En la preparación de compuestos ópticamente activos, a fin de mejorar el rendimiento económico del procedimiento, es ventajoso realizar la resolución en una etapa temprana de la síntesis. - - - - -

20. El procedimiento de la presente invención es el primer método a escala industrial adecuado para la preparación de piretrinas ópticamente activas que tienen la misma configuración que las piretrinas naturales y también para la producción de varios análogos de las piretrinas, relacionados con aquéllas, que hasta ahora no se han descrito nunca en la técnica anterior. El anterior procedimiento puede también utilizarse para la preparación de S-bioaletrina. - - -

Según los métodos conocidos las piretrinas se pre-

paraban por acilación de retrolonas racémicas con derivados de ácido crisantémico. En el curso de la preparación de las retrolonas racémicas se protegía primero el grupo hidroxilo a acilar y, después de la formación de la molécula de retrolona, dicho grupo protector se eliminaba antes de la acilación. Sin embargo, es conocido [Chem. and Ind. 1142 (1966)] que las retrolonas son compuestos inestables y por ello que la introducción y la eliminación del grupo protector puede causar una considerable descomposición y disminuir así el rendimiento y la pureza óptica del producto (cuando se preparan compuestos ópticamente activos). La eliminación de los productos de descomposición puede precisar de etapas de separación adicionales y complicadas. - - - - -

Se ha hallado sorprendentemente que las anteriores dificultades pueden superarse por medio de la siguiente preparación de piretrinas y de análogos de las mismas: - - - - -

El grupo hidroximetilo del 3,3aalfa,4,5,6aalfa-hexahidro-2-oxo-4alfa-hidroximetil-5beta-hidroxi-2H-ciclopentafurano [véase Tetrahedron Letters 50, 4639-42 (1976)] se somete a halogenación selectiva, el derivado 4alfa-halogenometil-lactona así obtenido se reduce de manera conocida en sí, el lactol así obtenido se alquila por medio de una reacción de Witting para formar la característica cadena secundaria cis-alquénflica de la estructura de la retrolona y la cadena secundaria halogenometflica se somete a deshidrohalogenación. El derivado de 1,4-dihidro-3-metilciclopentano

2-substituido así obtenido se acila selectivamente en el grupo hidroxilo de la posición 4 y así se obtienen los nuevos materiales de partida -precursores de piretrinas- de la fórmula general II. Como agente acilante se utiliza el correspondiente derivado de ácido crisantémico. Dado que en el curso de dicha acilación selectiva es exclusivamente el grupo hidroxilo de la posición 4 el que se acila, se elimina la necesidad de introducción y de eliminación de un grupo protector y se provee un método nuevo y conveniente para la preparación, con buenos rendimientos, de piretrinas que contienen componentes de retrolona ópticamente activos. - - - - -

El procedimiento de oxidación de la presente invención se realiza en un disolvente orgánico aprótico inerte. Como medio de reacción pueden utilizarse hidrocarburos aromáticos, alifáticos o alicíclicos (por ejemplo benceno, tolueno, ciclohexano, éter de petróleo, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo diclorometano o dicloroetano, etc.), cetonas (por ejemplo acetona o metiletilcetona). También se pueden utilizar disolventes, tales como sulfóxido de dimetilo o mezclas opcionales de los anteriores disolventes. - - -

La gama de agentes de oxidación que pueden aplicarse en el procedimiento de la presente invención es muy amplia. En la práctica, puede utilizarse cualquier agente oxidante que sea capaz de oxidar los grupos hidroxilo secundarios fijados al anillo de ciclopentano para formar un grupo oxo sin dañar de forma substancial las otras partes de la molécula.

Se enumeran los siguientes agentes oxidantes sólo como ejemplos y sin intención de limitación alguna: - - - - -

- a) Agentes oxidantes que contienen un átomo de cromo⁶⁺, tales como reactivo de Jones [J. Chem. Soc. 39 (1946)]]; reactivo de Fieser [J. Am. Chem. Soc. 70, 3237 (1948)]]; reactivo de Sarrett [J. Am. Chem. Soc. 75, 422 (1953)]]; reactivo de Conforth [Tetrahedron Letters 18, 1351 (1962)]]; reactivo de Collins y reactivo modificado de Collins [Tetrahedron Letters 3363 (1968) y J. Org. Chem. 35, 4000 (1970)]]; reactivo de piridinio-clorocromato [Tetrahedron Letters 2647 (1975)]]; reactivo de dicromato sódico-ácido sulfúrico-sulfóxido de dimetilo [J. Org. Chem. 39, 3304 (1974)]]; reactivo de piridinio-dicromato [Chem. Comm. 752 (1966)] y el reactivo de pirazol-cromotrióxido [Carbohydrate Res. 12 147 (1970)]. - - - - -

- b) Agentes oxidantes que ejercen su efecto oxidante por la formación de un producto intermedio del tipo sal sulfoxónica, tal como reactivo de sulfóxido de dimetilo-pentóxido de fósforo [J. Am. Chem. Soc. 87, 4651 (1965)]]; reactivo de sulfóxido de dimetilo-anhídrido acético [J. Am. Chem. Soc. 87, 4214 (1965) y J. Am. Chem. Soc. 89, 2416 (1967)]]; reactivo de sulfóxido de dimetilo-cloruro de tosilo o benzilo y de sulfóxido de dimetilo-anhídrido de tosilo o de mesilo [J. Org. Chem. 39, 1977 (1974)]]; reactivo de sulfóxido de dimetilo-cloro [Tetrahedron Letters 919 (1973)]]; reactivo de sulfóxido de dimetilo-trióxido de azufre [J. Am. Chem.

5. Soc. 89, 5505 (1967)]]; reactivo de sulfóxido de dimetilo-cloro-trietilamina [J. Am. Chem. Soc. 94, 7586 (1972)]]; reactivo de tioanisol-cloro-trietilamina [J. Org. Chem. 38, 1233 (1973)] y la oxidación de Pfitzner-Moffatt [J. Am. Chem. Soc. 85, 3207 (1963)]]. - - - - -

10. c) Otros agentes oxidantes utilizados en general en química orgánica, tales como tetróxido de rutenio [Rev. Pure Appl. Chem. Australia 22, 47 (1968)]]; reactivo de Fetizon [Carbonato de plata sobre Celite, Compt. Rend. Set. C, 267, 900 (1968)]]; reactivo de yodo-dicloruro de benceno [Tetrahedron Letters 3635 (1973)] o reactivo de cloro-piridina [Tetrahedron Letters 3059 (1974)]. - - - - -

15. La temperatura de reacción depende del agente oxidante utilizado y varía, de manera general, entre -70°C y +80°C. A elevada temperatura pueden tener lugar reacciones secundarias mientras que a temperatura inferior disminuye la velocidad de reacción. - - - - -

20. La reacción puede ser seguida preferentemente por cromatografía en capa delgada. Acabada la reacción pueden aislarse los compuestos de la fórmula general I por extracción o filtración y por evaporación subsiguiente de la mezcla de reacción. Si se desea, el producto obtenido puede purificarse por medio de cromatografía en columna. - - - - -

Otros detalles de la presente invención se hallarán

en los Ejemplos que deben interpretarse como ilustrativos y no como limitativos. - - - - -

Ejemplo 1

5. Se disuelven 2 g (6,28 milimoles) de 1beta-hidroxi-2beta-(but-2-cis-enil)-3-metilenciclopentano-4beta-il-(+)-trans-crisantemato en 18 ml de acetona (destilación sobre permanganato potásico). La disolución se enfría a una temperatura de entre 0°C y -5°C, después de lo cual, a esta temperatura, se añade bajo agitación y en un tiempo de una hora

10. una disolución de 3,52 ml (9,42 milimoles) de reactivo de Jones en 23 ml de ácido sulfúrico concentrado (diluido con agua a 100 ml). La reacción se vigila por cromatografía en capa delgada (gel de sílice, agente revelante: mezcla al 4:1 de éter de petróleo y de acetato de etilo). Treinta minutos

15. después de acabada la adición se descompone el exceso de agente oxidante por adición de 2 ml de isopropanol y la mezcla de reacción se diluye con 50 ml de agua. La fase acuosa se extrae tres veces con 30 ml de éter de petróleo cada una, las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan al vacío a una temperatura inferior

20. a 40°C. Se obtienen así 1,9 g del producto bruto. - - - - -

25. El producto bruto así obtenido se somete a cromatografía sobre 100 g de gel de sílice utilizando una mezcla al 4:1 de éter de petróleo y de acetato de etilo como agente de elución. Las fracciones correspondientes a un valor R_f de

0,66 se recogen y se evaporan a una temperatura inferior a 40°C al vacío. Se obtienen así 1,51 g de 3-metil-2-(but-2-cis-enil)-1-oxo-ciclopent-2-en-4beta-il-(+)-trans-crisantemato (cinerina I) puro. Rendimiento: 76,3%. - - - - -

5. $R_f = 0,66$ (sobre una placa de gel de sílice "Merck", agente revelador: mezcla al 4:1 de éter de petróleo y acetato de etilo). - - - - -

IR (película): ν_{\max} = a 2900, 1715, 1660, 1180, 1140, 1100 y 840 cm^{-1} . - - - - -

10. Ejemplo 2

Se suspenden 0,3 g (1,4 milimoles) de un reactivo de piridinio-cloro-cromato [Tetrahedron Letters 2647 (1975)] en 1 ml de cloruro de metileno anhidro, después de lo cual se añaden a la suspensión, a temperatura ambiente y bajo agitación, 0,15 g (0,47 milimol) de 1beta-hidroxi-2beta-(but-2-cis-enil)-3-metilenciclopentano-4beta-il-(+)-trans-crisantemato disueltos en 2 ml de cloruro de metileno anhidro. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante una hora, después de lo cual se filtra a través de 6 g de un coadyuvante de filtración (gel de sílice "Florisil" o "Celit"). El lecho del filtro se lava con otros 30 ml de cloruro de metileno y las capas orgánicas se combinan y evaporan a una temperatura inferior a 40°C al vacío. Se obtiene así 0,129 g de 3-metil-2-(but-2-cis-enil)-1-oxo-ciclopent-2-en-4beta-il-(+)-

15.

20.

trans-crisantemato. Rendimiento: 86%. Las constantes físicas características de este compuesto son idénticas a las del producto preparado según el Ejemplo 1. - - - - -

Ejemplo 3

5. A una disolución de 273 mg (2,13 milimoles) de N-clorosuccinimida y 8,5 ml de tolueno a 0°C se le añaden 195 µg (2,56 milimoles) de sulfuro de dimetilo bajo atmósfera de gas inerte (argón). La mezcla se enfría a -25°C bajo agitación en un baño refrigerante de tetracloruro de carbono-hielo seco. A esta temperatura se añade gota a gota una disolución de 0,156 g (0,47 milimol) de 1beta-hidroxi-2beta-(pent-2-cis-enil)-3-metilenciclopentano-4beta-il-(+)-trans-crisantemato y 1 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agita a -25°C durante 2 horas, después de lo cual se añade gota a gota una disolución de 435 mg (4,3 milimoles) de trietilamina y 1 ml de éter. Se suprime el baño de refrigeración y se añaden gota a gota 25 ml de éter. La fase orgánica se lava con 10 ml de ácido clorhídrico al 1% (temperatura 0°C) y dos veces con 10 ml de agua cada una y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa por destilación al vacío. Se obtienen así 140 mg de 3-metil-2-(pent-2-cis-enil)-1-oxo-ciclopent-2-en-4beta-il-(+)-trans-crisantemato (jasmolina I). Rendimiento: 93,3%. - - - - -
- 10.
- 15.
- 20.

25. $R_f = 0,66$ (sobre placas de gel de sílice "Merck" 60 F₂₅₄; agente revelador: mezcla al 4:1 de éter de petróleo y

acetato de etilo). - - - - -

IR (película): ν_{\max} = 2900, 1715, 1660, 1180, 1140,
1100 y 840 cm^{-1} - - - - -

5.

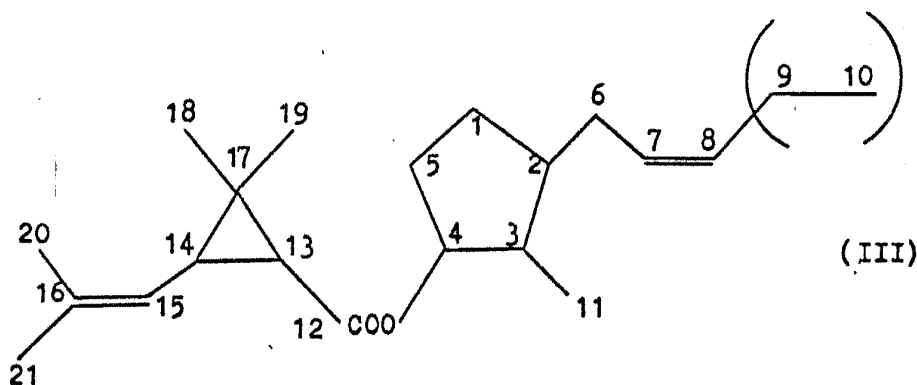
RMN (CDCl_3): δ = 5,7 (m, 1H, H-15), 5,2-5,6 (m,
2H-H-7 y H-8), 4,95 (m, 1H, H-4), 2,04 (s,
3H, H-11), 1,7 (m, 1H, H-14), 1,73 (s, 6H,
H-20 y H-21), 1,14 y 1,27 (s y s), 3H y
3H, H-18 y H-19), 1,0 (t, 3H, H-10) ppm. -

10.

RMN C^{13} (CDCl_3): δ = C-1 203,69; C-12 172,25; C-3
164,64; C-16 135,83; C-2 142,76; C-7
124,00; C-8 120,91; C-15 133,12; C-4 73,03;
C-5 42,07; C-6 21,26; C-9 20,51; C-19
20,41; C-18 20,11; C-20 25,53; C-21 18,48;
C-13 34,62; C-14 32,87; C-17 29,01; C-11
14,00; C-10 14,10 ppm. - - - - -

15.

En los datos de espectros de RMN se hace referen-
cia a los números de los átomos correspondientes a la numera-
ción que se indica por medio de la fórmula III: - - - - -



Ejemplo 4

5. Se realiza el proceso según el Ejemplo 3 excepto que se utilizan como material de partida 150 mg (0,47 milimol) de 1beta-hidroxi-2beta-(but-2-cis-enil)-3-metilenciclopentano-4beta-il-(+)-trans-crisantemato. Se obtienen así 137 mg de 3-metil-2-(but-2-cis-enil)-1-oxo-ciclopent-2-en-4beta-il-(+)-trans-crisantemato. Rendimiento: 91,3%. - - - -

Las constantes físicas del producto anterior son idénticas a las del compuesto preparado según el Ejemplo 1.

10.

Ejemplo 5

15. Se realiza el proceso según el Ejemplo 2 excepto que se utilizan como material de partida 1,3 g (4,2 milimoles) de 1beta-hidroxi-2beta-(prop-2-enil)-3-metilenciclopentano-4beta-il-(+)-trans-crisantemato. Se obtienen así 1,14 g de 3-metil-2-(prop-2-enil)-1-oxo-ciclopent-2-en-4beta-il-(+)-trans-crisantemato. Rendimiento: 88% (S-bioaletrina). -

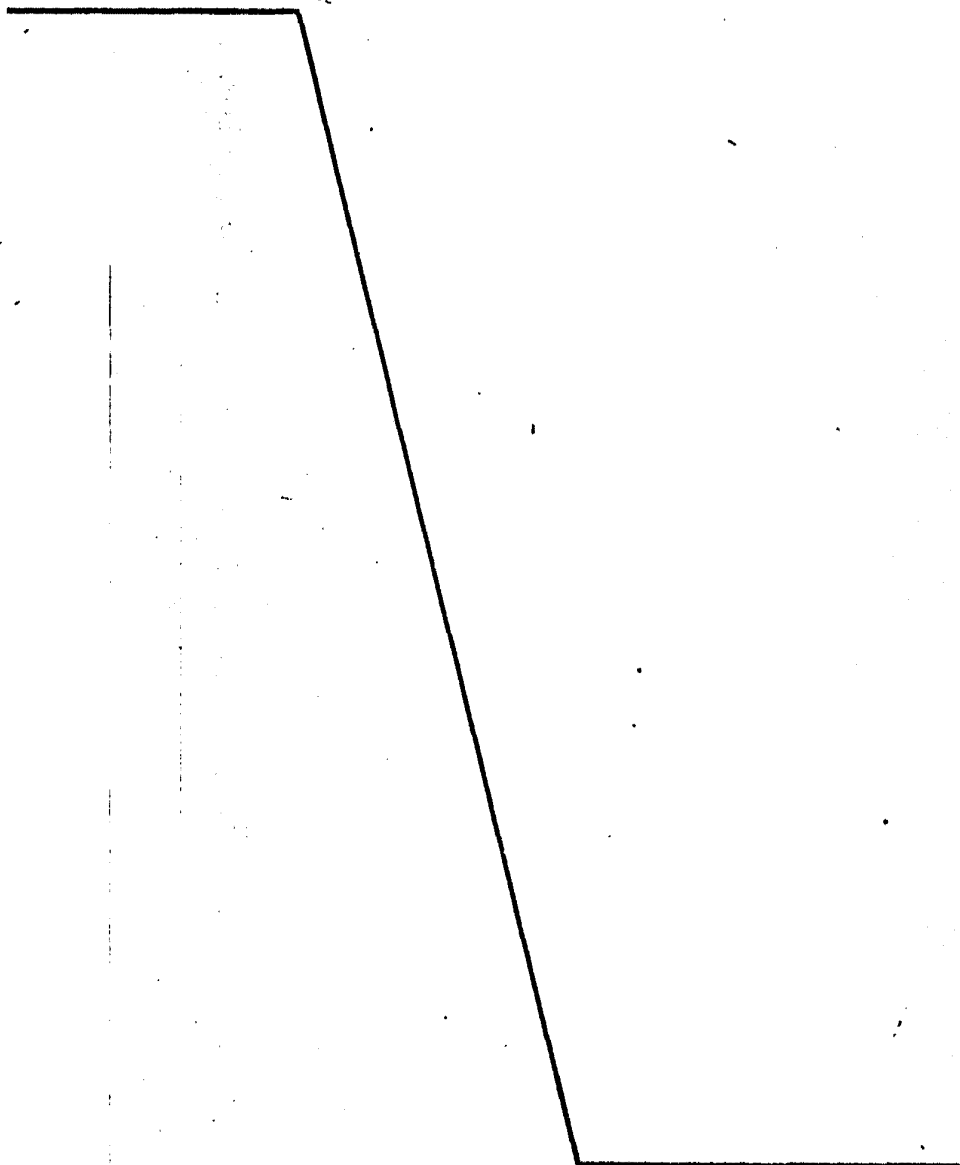
$R_f = 0,68$ (placa de gel de sílice "Merck" 60 F₂₅₄; agente revelador: mezcla al 4:1 de éter de petróleo y acetato de etilo); $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$ (c = 0,7, hexano). - - - - -

20.

RMN (CDCl₃) delta: 4,96 (m, 1H, H-4), 1,41 (m, 1H, H-13), 1,7 (m, 1H, H-14), 5,08-5,6 (m, 3H, H-7 y H-8, H-8), 5,7 (m, 1H, H-15), 2,05 (s, 3H, H-11), 1,14 y 1,27 (s y s, 3H y 3H, H-18 y

H-19), 1,73 (s, 6H, H-20 y H-21) ppm. - - -

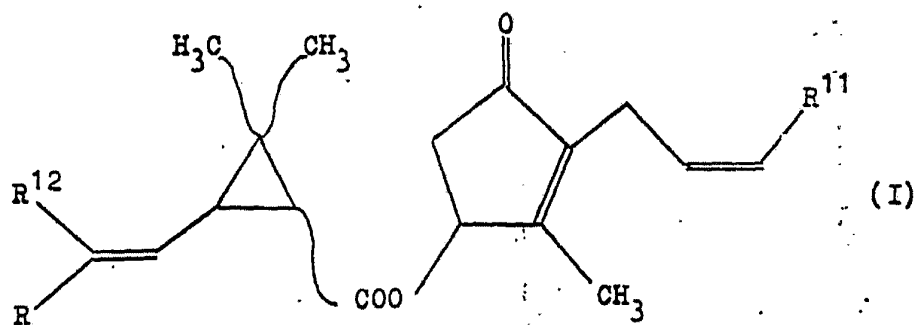
A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de piretrinas y sus análogos y, más particularmente, de preparación de compuestos ópticamente activos y racémicos de la fórmula general I -----

5.



en la cual -----

R¹¹ es un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada o un grupo alquenilo o hidrógeno; -----

10.

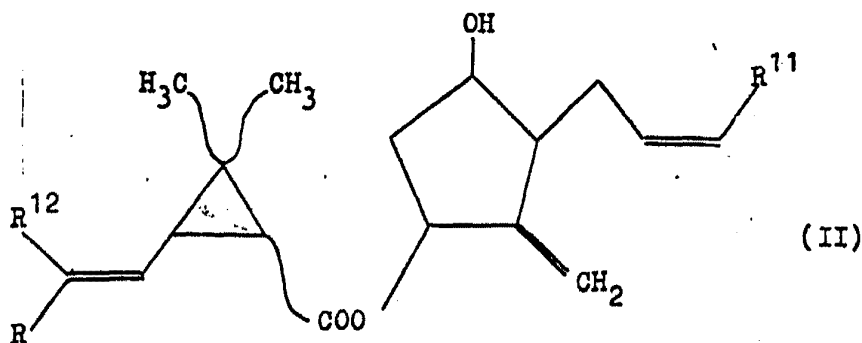
R y R¹² pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno o alquilo inferior, o uno de los símbolos R y R¹² puede también significar alcóxicarbonilo inferior; -----

el enlace ~ de valencia representa una configuración alfa y/o beta; -----

15.

el enlace — de valencia representa una configuración beta,

caracterizado porque comprende tratar un compuesto ópticamente activo o racémico de la fórmula general II - - - - -



5. en la cual R, R¹¹, R¹², ~ y — tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente, con un agente oxidante en un disolvente orgánico aprótico inerte. - - - - -

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar un agente oxidante que oxida bajo la formación de un producto intermedio del tipo sulfoxonio. - - - - -

10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar un agente oxidante que contiene un átomo de cromo⁶⁺. - - - - -

15. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 3, caracterizado porque comprende realizar la oxidación con un reactivo de piridinio-cloro-cromato en cloruro de metileno, como medio de reacción. - - - - -

5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende realizar la oxidación utilizando una mezcla de óxido de cromo (VI), ácido

sulfúrico y agua en acetona como disolvente inerte. - - - -

5. 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque comprende realizar la oxidación utilizando un reactivo de N-clorosuccinimida/sulfuro de dimetilo en tolueno como medio de reacción. - - - -

10. 7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de 3-metil-2-(but-2-cis-enil)-1-oxo-ciclopent-2-en-4beta-il-(+)-trans-crisantemato, caracterizado porque comprende oxidar 1beta-hidroxi-2beta-(but-2-cis-enil)-3-metilenciclopentano-4beta-il-(+)-trans-crisantemato en un disolvente orgánico aprótico inerte. - -

15. 8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de 3-metil-2-(pent-2-cis-enil)-1-oxo-ciclopent-2-en-4beta-il-(+)-trans-crisantemato, caracterizado porque comprende oxidar 1beta-hidroxi-2beta-(pent-2-cis-enil)-3-metilenciclopentano-4beta-il-(+)-trans-crisantemato en un disolvente orgánico aprótico. - - -

20. 9.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de 3-metil-2-(prop-2-enil)-1-oxo-ciclopent-2-en-4beta-il-(+)-trans-crisantemato, caracterizado porque comprende oxidar 1beta-hidroxi-2beta-(prop-2-enil)-3-metilciclopentano-4beta-il-(+)-trans-crisantemato en un disolvente orgánico aprótico inerte. - - - - - - - - -

10.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende utilizar como materiales de partida compuestos de la fórmula general II en la cual R¹¹ es hidrógeno o alquilo inferior, preferentemente hidrógeno, metilo o etilo, y R y R¹² son alquilo inferior, preferentemente metilo. - - - - -

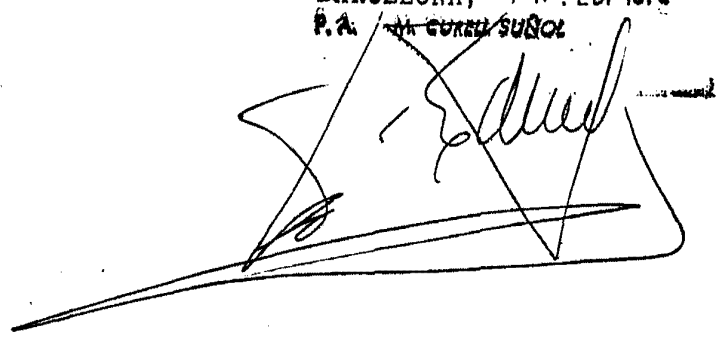
5.

11.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE PIRETRINAS Y SUS ANALOGOS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veinticuatro hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

10.

BARCELONA, 23 FEB. 1979
P.A. ~~de~~ ~~con~~ ~~su~~ ~~no~~

A large, stylized handwritten signature is written over a rectangular box. The signature is highly cursive and appears to be a name. Below the signature, there are several long, horizontal lines that look like scribbles or a signature flourish.