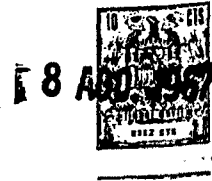


MP/.



3 43930

memoria descriptiva

CLASE DE
REGISTRO

una Patente de Invención, por veinte años en España,

NOMBRE Y
NACIONA-
LIDAD DEL
SOLICITANTE

D. Georg Erich JUST
(de nacionalidad canadiense)

RESIDENCIA
Y DOMICILIO

Westmount, Quebec (Canadá)
448 Mount Stephen Avenue

OBJETO

"PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR NUEVOS ANALOGOS DE PROSTA-
GLANDINA E₁ Y PROSTAGLANDINA F₁".

INVENTORES:

George Erich Just, de nacionalidad canadiense y Chaim
Simonovitch, súbdito israeli.

PRIORIDAD:

Solicitud Patente británica No. 35550/66 del día 9 Agosto
1966.

PRIORIDAD:

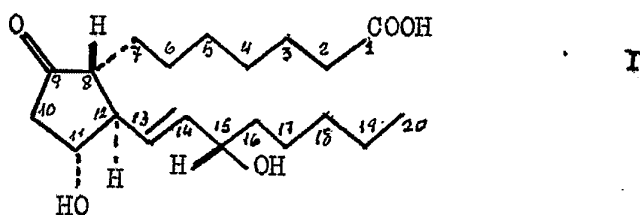
Solicitud Patente británica No. 3588/67 del día 24 Enero
1967.

343930

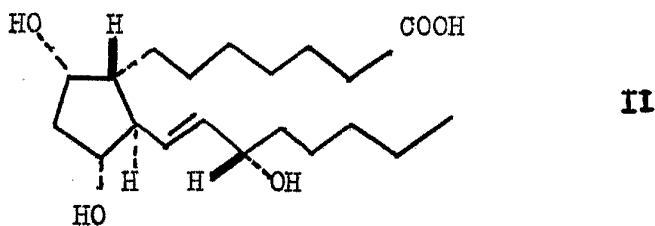
1
5
10
15
20
25
30

El presente invento se refiere a un procedimiento para producir nuevos análogos de prostaglandina E₁ (PGE₁) y prostaglandina F₁ PGF_{1α} y PGF_{1β} y nuevos intermediarios químicos útiles en este procedimiento.

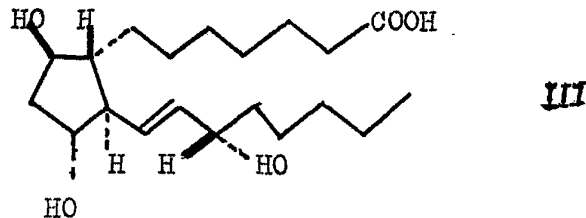
PGE₁ tiene la siguiente estructura:



PGF_{1α} tiene la siguiente estructura:



PGF_{1β} tiene la siguiente estructura:



Véase nota al pie (3) en J. Am. Che. Soc. 88, 3133 (1966) y Nature, 212, 38 (1966) para la discusión de la esteoquímica de PGE₁, PGF_{1α} y PGF_{1β}.

En las fórmulas I, II, III, así como en las fórmulas dadas posteriormente, los enlaces de líneas interrumpidas al anillo de ciclopentano indican hidrógeno u otros sustituyentes en configuración alfa, es decir, por debajo del plano del anillo de ciclopentano. Los enlaces de líneas



1957

343930

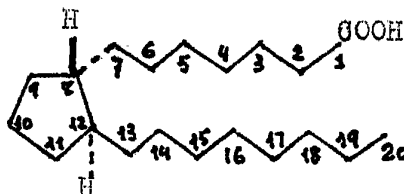
- 3. -

1

continuas al anillo de ciclopentano indican hidrógeno u otros sustituyentes en configuración beta es decir por encima del plano del anillo de ciclopentano.

5

PGE₁, PGF_{1α} y PGF_{1β} son derivados de ácido prostanoico que tiene la siguiente estructura y numeración de átomos:



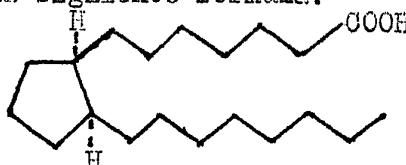
IV

10

Un nombre sistemático para ácido prostanoico es ácido 7-[2β -octilo)ciclopent-1α-ilo]heptanoico.

15

Los compuestos similares a la fórmula IV pero con cadena lateral, terminada en carboxilo, enlazada al ciclopentano en configuración beta, son ácidos iso-prostanoicos designados y tienen la siguiente fórmula:



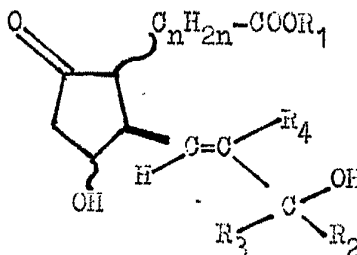
V

20

Un nombre sistemático para ácido iso-prostanoico es ácido 7-[(2β -octilo)ciclopent-1β -ilo] heptanoico.

Los análogos de prostaglandina E producidos de acuerdo con los nuevos procedimientos de este invento pueden representarse por la fórmula

25



VI

30

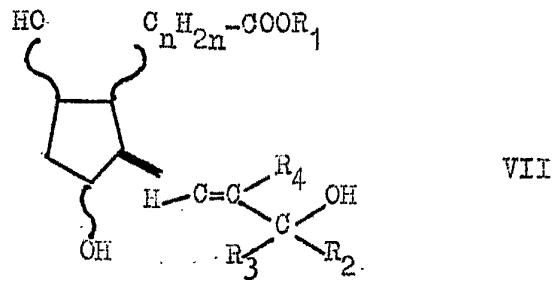
343930

1
 5
 10
 15
 20
 25
 30

en que \sim es una expresión genérica denotando una configuración alfa o beta para la mitad enlazada, R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono iclusive, fenilo o fenilo sustituido por 1 a 3 cloro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono iclusive, R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono iclusive, R_3 y R_4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y $C_n H_{2n}$ es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, y sales del mismo farmacológicamente aceptables cuando R_1 es hidrógeno, excluyendo el compuesto conocido como PGE_1 y sus sales.

La fórmula VI representa PG_1 cuando $C_n H_{2n}$ es hexametileno, R_2 es pentilo, R_1, R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno, y los enlaces de $-OH$ y de $-C_n H_{2n}-COOR_1$ al anillo de ciclo-pentano están en configuración alfa.

Los análogos de prostaglandina F, producidos de acuerdo con los nuevos procedimientos de este invento, pueden representarse por la fórmula:



en que \sim es una expresión genérica denotando una configuración alfa o beta para la mitad enlazada, R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo



8

- 5.-

343930

1

de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, aralkilo de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, fenilo o fenilo sustituido por 1 a 3 cloro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, R_3 y R_4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y C_nH_{2n} es alquilenos de 1 a 8 átomos de carbono inclusive y sales del mismo farmacológicamente aceptables cuando R_1 es hidrógeno, excluyendo el compuesto conocido como PGF_1 y PGF_1 y sus sales.

10

La fórmula VII representa $PGF_{1\alpha}$ cuando C_nH_{2n} es hexametileno, R_2 es pentilo, R_1 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno y los enlaces de ambos $-OH$ y $C_nH_{2n}-COOR$, al anillo de ciclopentano están en configuración alfa (línea de puntos).

15

La fórmula VII representa $PGF_{1\beta}$ cuando C_nH_{2n} es hexametileno, R_2 es pentilo, R_1 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno, el $-OH$ adyacente a $-C_nH_{2n}-COOR_1$ está enlazado al anillo de ciclopentano en configuración beta, y el otro $-OH$ y el $-C_nH_{2n}-COOR_1$ están ambos enlazados al anillo de ciclopentano en configuración alfa.

20

Todos los compuestos comprendidos por las fórmulas VI y VII tienen la cadena lateral $-CH=CR_4CR_2R_3OH$ enlazada en configuración beta con un enlace trans $C=C$, ambos como se muestran en aquellas fórmulas.

25

Respecto a las fórmulas VI y VII son ejemplos de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, metilo, etilo, propilo, butilo y formas isoméricas de los mismos. Son ejemplos de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive aquellos dados

30



343930

1 arriba y pentilo, hexilo, heptilo, octilo y formas isoméricas de los mismos. Son ejemplos de cicloalquilo de 10 a 3
átomos de carbono inclusive, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 2,3-dietilciclopropilo, 2-
5 butilciclopropilo, ciclobutilo, 2-metilciclobutilo, 3-propilciclobutilo, 2,3,4-trietilciclobutilo, ciclopentil, 2,2-dimetilciclopentilo, 3-pentilciclopentilo, 3-butilciclopentilo terciario, ciclohexilo, 4-butilciclohexilo terciario,
10 3-isopropilciclohexilo, 2,2-dimetilciclohexilo, cicloneptilo, coclnoctilo, ciclonoñilo y ciclodecilo. Son ejemplos de aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 2-fenilpropilo, 4-fenilbutilo y 3-fenilbutilo. Son ejemplos de fenilo sustituido por 1 a 3
15 cloro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, p-clorofenilo, m-clorofenilo, o-clorfenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, p-tolilo, m-tolilo, o-tolilo, p-etilfenilo, p-butilfenilo terciario, 2,5-dimetilfenilo, 4-cloro-2metilfenilo y 2,4-dicloro-3-metilfenilo.

20 Son ejemplos de alquileno de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno y formas del mismo de cadena isomérica ramificada.

25 PGE₁, PGF_{1α} y PGE_{1β} son compuestos conocidos y son extremadamente potentes para causar varias respuestas biológicas. Por esta razón estos compuestos son útiles para fines farmacológicos. Véase Horton, *Experientia*, 21, 113 (1965); Samuelsson, *Angew. Chem. Intern. Ed. ERG.* 4,

30



343930

- 7. -

1
410 (1965), Bergstrom y otros, Ann. Rev. Biochem. 34, 101
(1965) y Berstrom, Recent Prog. Hom. Res. 22, 153 (1966).
Algunas de aquellas respuestas biológicas son, descenso de
5 la presión sanguínea arterial sistémica en el caso de PGE₁
y PGF_{1β}, actividad presora para PGF_{1α}, estimulación de
músculos lisos, actividad antilipolítica, como se muestra
por antagonismo de movilización inducida por epinefrina de
ácidos grasos libres o inhibición de la liberación espontá-
10 nea de glicerol de almohadillas de grasa de rata aisladas,
bloqueo de la acción vasopresina sobre la vejiga alterando
así el transporte de fluido, bajando el colesterol del suero,
la actividad sobre el sistema nervioso central y la inhibi-
ción de agregación de plateleta (Kloeze, Proc. Nobel Symp.
15 11 Stockholm (1966).

A causa de estas respuestas biológicas, estas prosta-
taglandinas conocidas son útiles para prevenir, controlar y
aliviar una amplia variedad de enfermedades e indeseables
condiciones fisiológicas en aves y mamíferos, incluyendo se-
20 res humanos y animales domésticos útiles, y en animales de
laboratorio, por ejemplo, ratones, ratas y conejos. Por
ejemplo, PGE₁, PGF_{1α} y/o PGF_{1β} pueden usarse para controlar
la presión sanguínea en situaciones hipertensivas o hipoten-
sivas. Pueden utilizarse para estimular los músculos lisos,
25 por ejemplo en el control de fertilidad. Pueden usarse para
estudios y tratar condiciones de enfermedades de animales
asociadas con niveles de ácido graso anormalmente con alta
libertad de plasma, por ejemplo, cetosis diabética (véase
Carlson y otros, Handbook of Physiology, American Physiolo-
30



343930

1
5
10
15
20
25
30

gical Society, Washington, D.C. Section 5, Chapter 57; p. 557 (1965). Pueden utilizarse como agentes reguladores metabólicos de grasa, por ejemplo, en el estudio y control de obesidad, y como agentes rebajadores de colesterol en el suero para estudiar y evitar la formación de arterioesclerosis. Pueden utilizarse para estudiar y evitar la formación de trombos y como agentes reguladores de retención de sal y de retención de agua. Estos compuestos también tienen una influencia sorprendente e inesperada sobre el crecimiento de las células de animales, porque inhiben la usual tendencia hacia la diferenciación de células durante el crecimiento. Por ejemplo, la adición de pequeñas cantidades de estos compuestos a segmentos en crecimiento aislados de piel de pollo en un medio nutritivo, inhibe la formación de folículos de pluma. A causa de esta actividad estos compuestos son útiles en la medicina experimental, por ejemplo, en estudios de curación de heridas y de otros problemas médicos comprendiendo el control de diferenciación de células durante el crecimiento animal embriológico y subsiguiente.

Los compuestos distintos a PGE_1 , $PGF_{1\alpha}$ y $PGF_{1\beta}$ comprendidos por las fórmulas VI y VII también causan una o varias de las respuestas biológicas arriba citadas. Sin embargo, las prostaglandinas naturales PGE_1 y $PGF_{1\alpha}$ y el producto de reducción $PGF_{1\beta}$ uniformemente causan múltiples respuestas a dosis bajas. Por ejemplo, PGE_1 causa vaso-depresión y estimulación de músculo liso, al mismo tiempo que ejerce su actividad antilipolítica. En contraste cho -



343930

1
cante, los compuestos de la fórmula VI y de la fórmula VII
distintos a estas prostaglandinas naturales son mucho más
específicos al causar respuestas biológicas semejantes a la
5 prostaglandina. Cada uno de los compuestos de la fórmula
VI y fórmula VII distintos a PGE₁, PGE_{1α} y PGE_{1β} pueden
usarse en lugar de uno de los últimos por lo menos para uno
de los objetos farmacológicos indicados para estos últimos
y serán sorprendente e inesperadamente más útiles para aquel
10 propósito porque tendrá un espectro de actividad diferente
y más estrecho que la prostaglandina natural y por ello se-
rá más específico en su actividad y causará menores y menos
efectos secundarios indeseados que la prostaglandina natural.

15 Para los fines arriba indicados, cualesquiera de
los compuestos de la fórmula VI y fórmula VII pueden admi-
nistrarse de modo oral, parenteral e intravenoso. Por ejem-
plo, como un agente antihipertensivo el compuesto puede ad-
ministrarse por infusión intravenosa de una solución salina
isotónica estéril al régimen de alrededor de 0,01 a 10, pre-
20 ferentemente alrededor de 0,05 a 5 microgramos por kilográ-
mo de peso del cuerpo animal por minuto.

Estos compuestos de la fórmula VI y de la fórmula
- VII también son útiles porque pueden administrarse a anima-
les de laboratorio, preferentemente ratas, para producir
25 animales conteniendo altos niveles de los compuestos. Tales
animales pueden servir entonces, como animales de ensayo en
la busca y en el estudio de compuestos, que son antagonistas
de los compuestos administrados y que por aquella razón se-



1957

- 10. -

343930

1

rán útiles en invertir los efectos de dosis excesivas inadvertidas de los compuestos naturales extremadamente potentes, PGE_1 , por ejemplo, y en el tratamiento de condiciones alérgicas. Por esta razón un compuesto es ventajosamente administrado al animal de prueba por continua infusión intravenosa en solución salina estéril al régimen de alrededor de 0,01 a 10, preferentemente 0,05 a 1 microgramos por kilogramo de peso animal por minuto hasta que se haya obtenido el nivel deseado de compuesto. La impulsión entonces puede continuarse o detenerse dependiendo del uso particular, que deba hacerse del animal de ensayo.

5

10

15

20

25

Para cualesquiera de las finalidades arriba citadas, estos compuestos pueden usarse, bien sea en la forma de ácido libre, es decir, en que R_1 en la fórmula VI o fórmula VII es hidrógeno, en la forma de éster o en forma de sal farmacológicamente aceptable. Las sales adecuadas para aquel propósito pueden contener la forma catiónica de un metal, una amina, o pueden contener un ion cuaternario de amonio. Son cationes de metal especialmente preferidos aquellos derivados de los metales de álcali, por ejemplo, litio, sodio y potasio, y de los metales alcalino térreos, por ejemplo, magnesio, calcio, estroncio y bario, aunque la forma catiónica de otros metales, por ejemplo, aluminio, zinc, hierro y plata están dentro del alcance de este invento.

30

Los cationes de amina farmacológicamente aceptables, dentro del alcance de este invento pueden derivarse



343930

1 de aminas primarias, secundarias o terciarias. Son ejemplos
de aminas adecuadas, metilamina, dimetilamina, trimetilami-
na, etilamina, dibutilamina, triisopropilamina, N-metilhexi-
5 lamina, decilamina, alilamina, crotilamina, ciclopentilami-
na, dicitclohexilamina, bencilamina, dibencilamina, α -fenil-
etilamina, β -feniletilamina, etilenodiamina, dietilenotria-
mina, y semejantes aminas alifáticas inferiores, cicloalifá-
ticas inferiores y arilifáticas inferiores conteniendo e in-
10 cluyendo hasta alrededor de 18 átomos de carbono, así como
aminas heterocíclicas, tales como piperidina, morfolina, pi-
rrolidina, piperacina y derivados de alquilo inferior de las
mismas, tales como 1-metilpiperidina, 4-etilmorfolina, 1-
isopropilpirrolidina, 2-metilpirrolidina, 1,4-dimetilpipera-
15 cina, 2-metilpiperidina y semejantes, así como las aminas
conteniendo grupos solubilizantes de agua o hidrofílicos,
tales como monoetanolaminas, dietanolaminas y trietanolami-
nas, etildietanolamina, N-butiletanolamina, 2-amino-1-buta-
nol, 2-amino-2-etil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-metil-1-propa-
20 nol, tris(hidroximetilo)-aminometano, N-feniletanolamina, N-
(p-tert-amilfenil)-dietanolamina, galactamina, N-metilgluca-
mina, N-metilglucosamina, efedrina, fenilefedrina, epinefe-
drina, procaina y semejantes.

25 Cuando deba administrarse una forma de éster, pue-
de usarse cualesquiera de los radicales dentro del alcance
R₁ como se define arriba. Sin embargo, se prefiere para la
mayoría de los fines farmacológicos, que R₁ sea alquilo de
1 a 4 átomos de carbono inclusive.



343930

1
5
10
15
20
25
30

Como se expone en las referencias arriba citadas, hasta hace poco, el PGE_1 habia estado disponible solamente en cantidades de miligramos por extracción de ciertos tejidos animales, especialmente de glándulas vesiculares de ovejas. $\text{PGF}_{1\alpha}$ también ha estado disponible en cantidades igualmente pequeñas del mismo origen. $\text{PGF}_{1\alpha}$ y $\text{PGF}_{1\beta}$ también han estado disponibles aún en cantidades menores por reducción de PGE_1 . Más recientemente se han desarrollado, procedimientos biosintéticos para la producción de estas prostaglandinas naturales y también ciertos compuestos análogos. Véase arriba referencias y la patente de Estados Unidos Nº 3.296.091, por ejemplo. Aquellos procedimientos biosintéticos comprenden la incubación de ciertos ácidos grasos de cadena larga insaturados costosos con ciertos tejidos animales, especialmente tejidos vesiculares de moruecos sin castrar. El coste de producir prostaglandinas y análogos de prostaglandina por cualesquiera de aquellos métodos de la técnica anterior en cantidad suficiente para satisfacer las necesidades corrientes es tan grande que resulta ser un factor limitador en el uso de investigación y farmacológico de estas sustancias. Es una finalidad de este invento procurar procedimientos para la producción de estas sustancias en cantidades importantes y en alta pureza a un coste razonable. Otra finalidad de este invento es procurar procedimientos para la producción de análogos útiles y hasta ahora no disponibles de PGE_1 , $\text{PGF}_{1\alpha}$ y $\text{PGF}_{1\beta}$.



8 100

343930

1

PGF₁, PGE₁, PGE_{1α} y PGE_{1β} y los nuevos análogos de los mismos, comprendidos por las fórmulas VI y VII, son preparados por las nuevas secuencias de reacción expuestas aquí a continuación en las tablas A hasta G.

5

En las tablas A hasta G las definiciones de los varios símbolos genéricos R₁ hasta R₁₁ inclusive, son constantes. R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se indica arriba para las fórmulas VI y VII.

10

R₅ y R₆ se muestran en la fórmula X, tabla A enlazados a nitrógeno y se definen como alquilo de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, o alquileo enlazado a través de carbono u oxígeno para formar con el nitrógeno enlazado un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros.

15

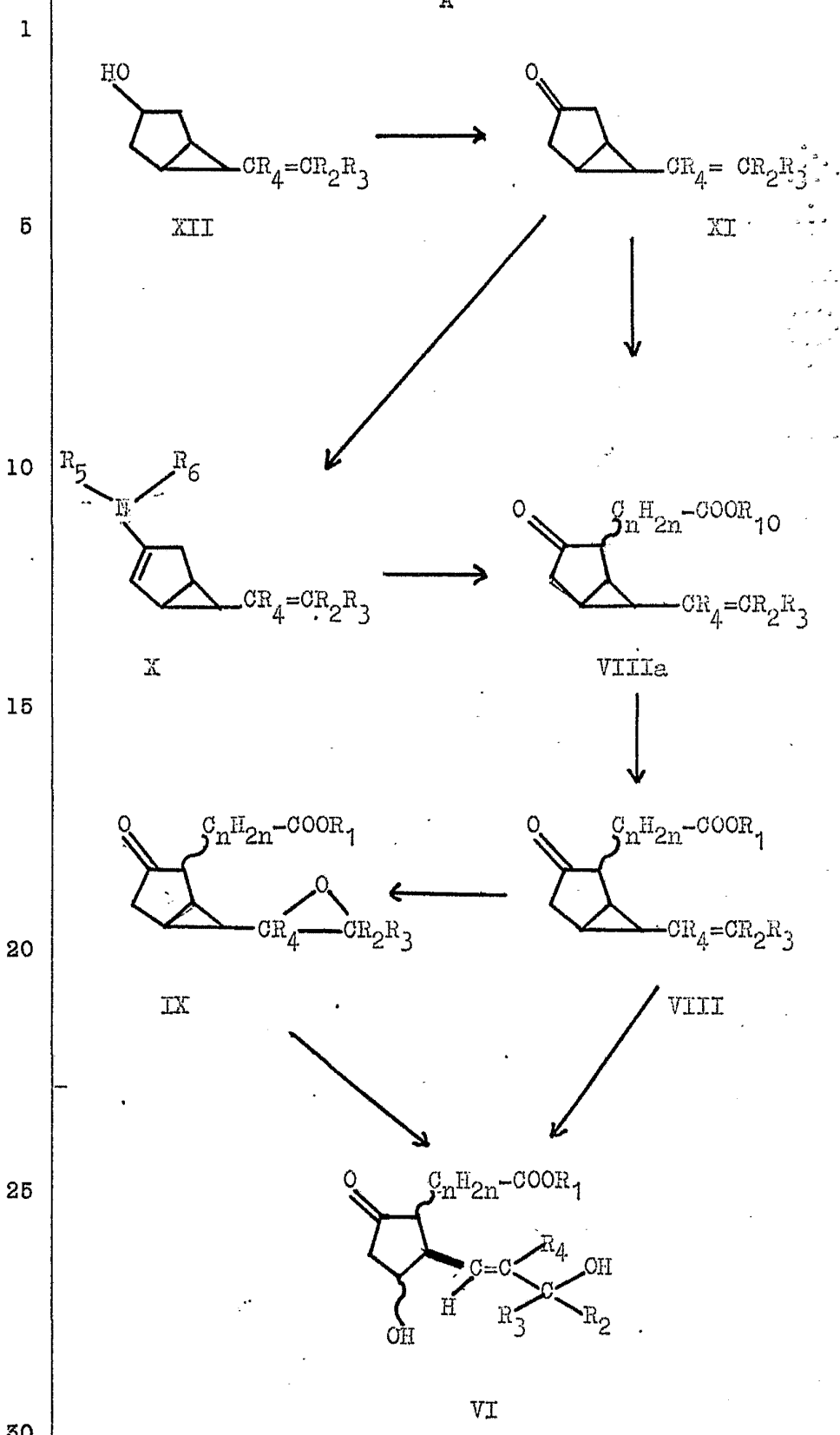
Preferentemente, $\text{---N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_5 \\ \searrow \text{R}_6 \end{matrix}$ representa pirrolidino, piperidino, hexametenimino o morfolino insustituído o C-alquil-sustituído. Los correspondientes reactantes dialquilamino, sin embargo, también son operables en la transformación del reactante X al producto VIIIa.

20

25

30

343930





78

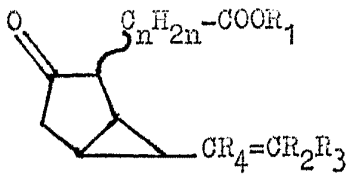
343930

- 15.-

1

B

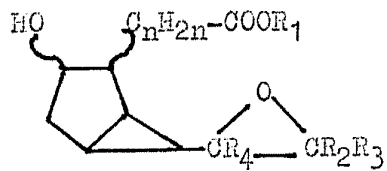
5



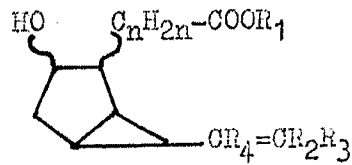
VIII

10

15

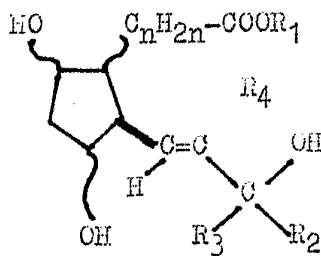


XIV



XIII

20



VII

30

30

25

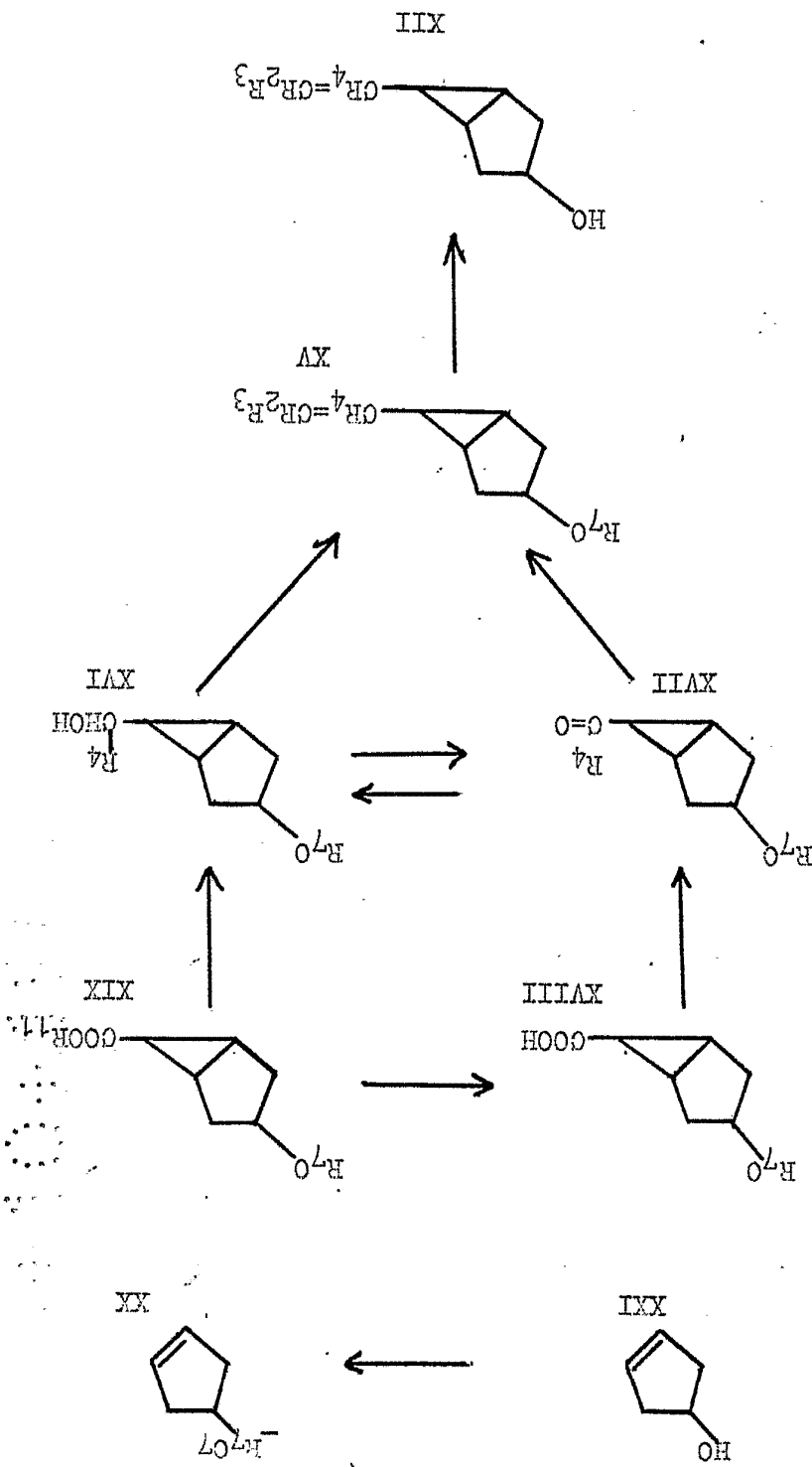
20

15

10

5

1



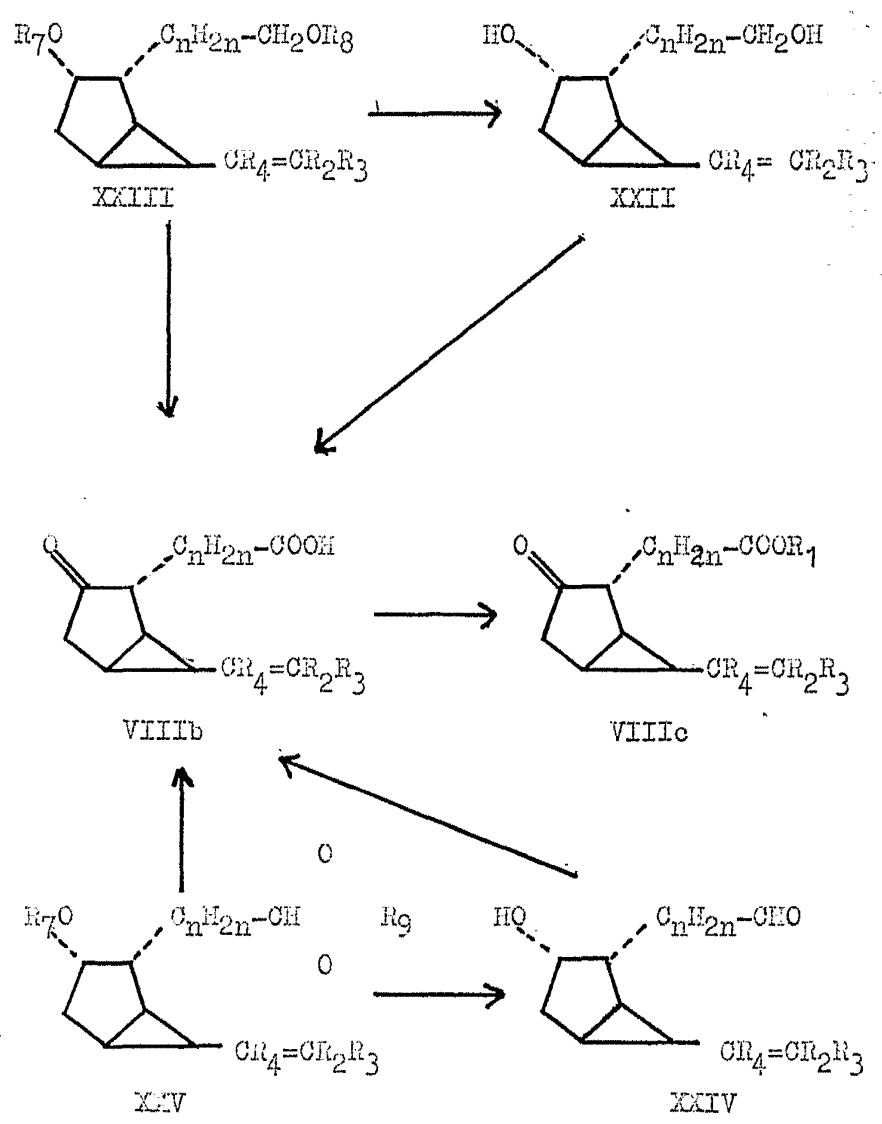
343930





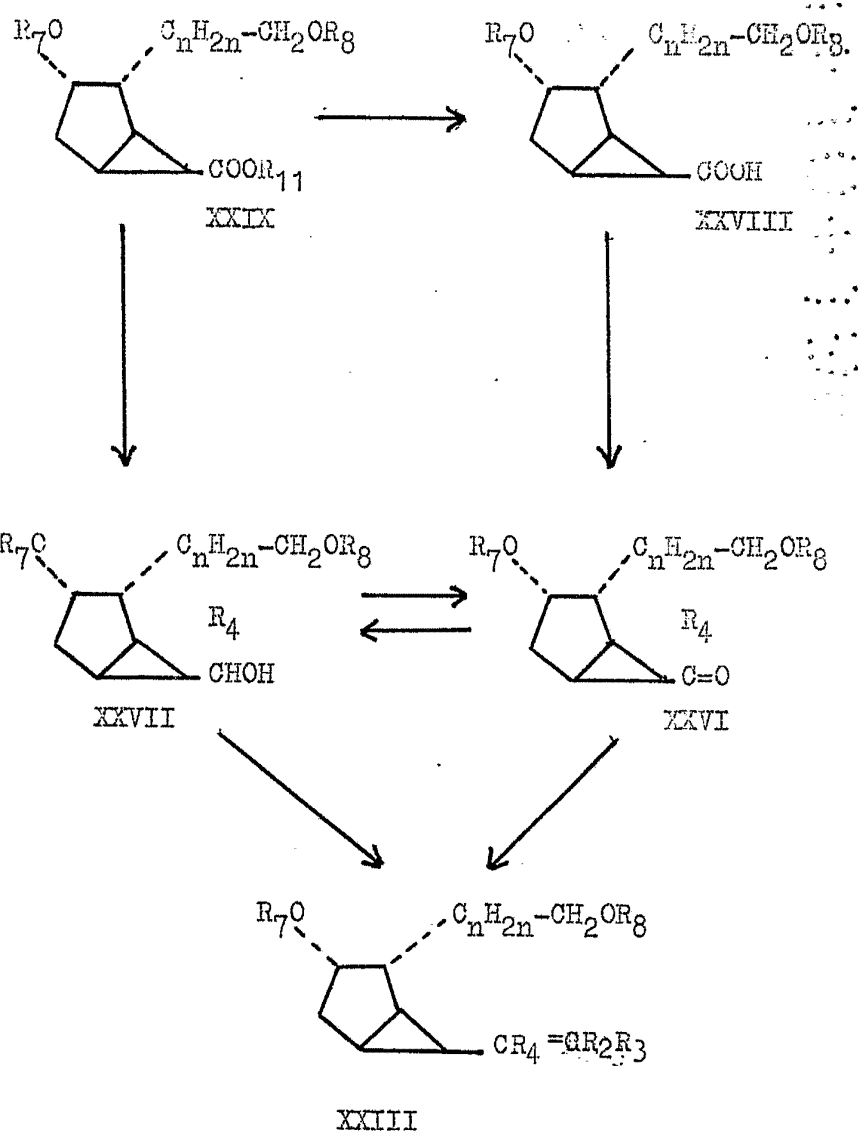
343930

1
5
10
15
20
25
30

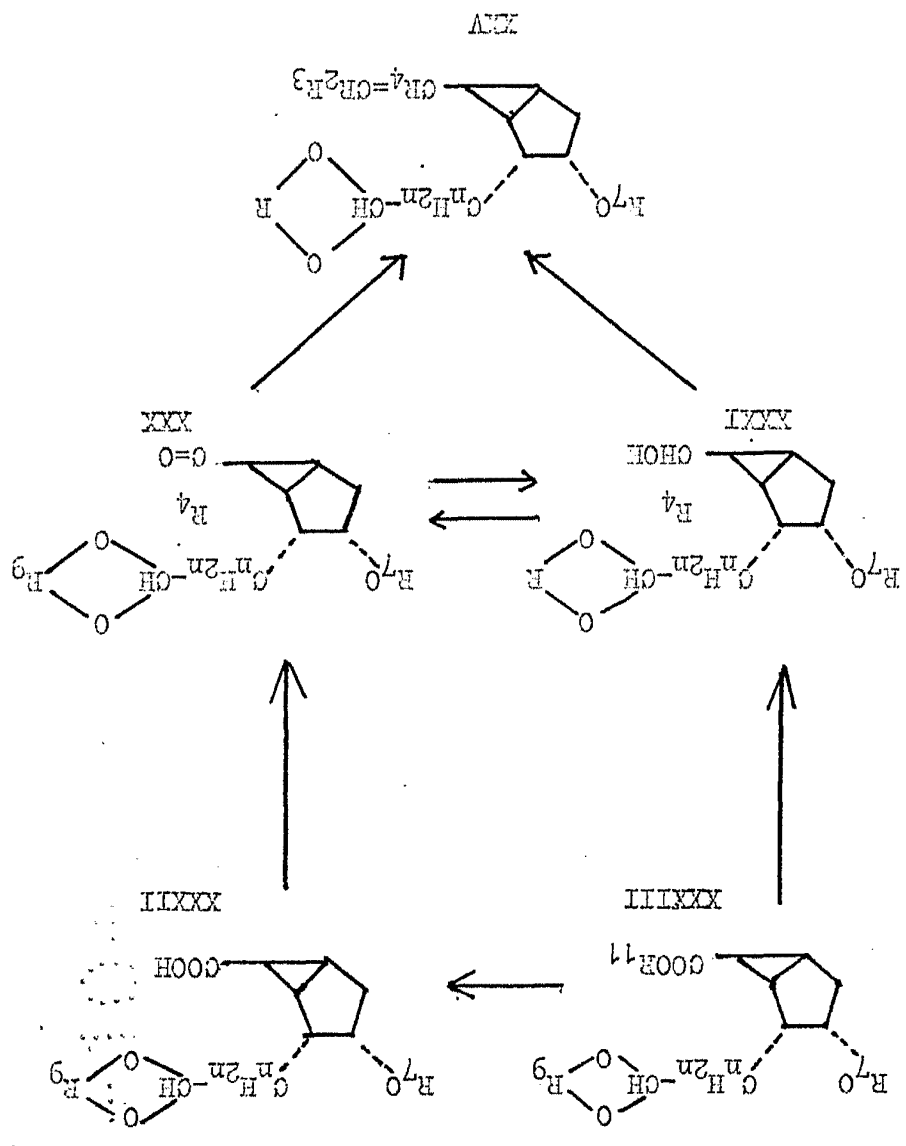


E 343930

1
5
10
15
20
25
30



30
25
20
15
10
5
1



343930

- 19.-

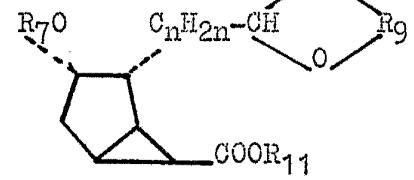
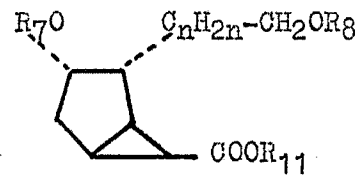
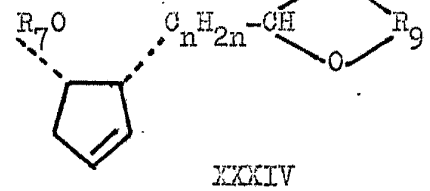
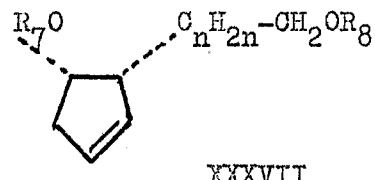
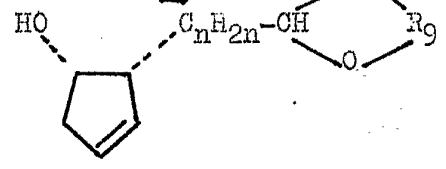
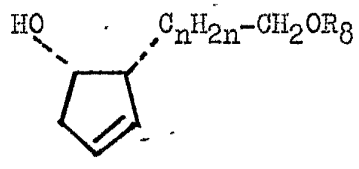
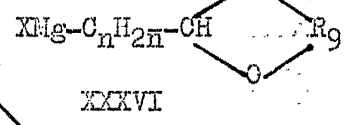
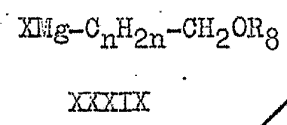
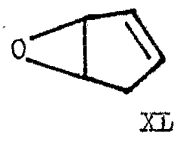


8



343930

1
5
10
15
20
25
30



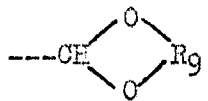
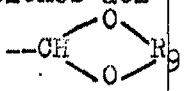


343930

1
5
10
15
20
25
30

R_7 y R_8 se muestran en varias fórmulas en las tablas C, D, E, F y G. R_7 y R_8 son grupos protectores, que se eliminan más tarde. La naturaleza química de R_7 y R_8 no es crítica, en tanto puedan remplazarse con H bajo condiciones neutras o acídicas relativamente suaves. Especialmente preferido como grupos protectores R_7 y R_8 es 2-tetrahidropiraniilo, que es fácilmente eliminado bajo condiciones acídicas suaves. Son grupos protectores alternativos, 2-tetrahidrotiopiraniilo, 2-tetrahidrotioenilo y tritilo. Véase J. Am. Chem. Soc. 70, 4187 (1948); J. Am. Chem. Soc. 74, 1239 (1925); y J. Org. Chem. 31, 2333 (1966). Cuando R_7 y R_8 están presentes en la misma molécula pueden ser iguales o diferentes.

R_9 se muestra en las tablas D, F y G. La mitad

 en las fórmulas de aquellas tablas es un grupo acetal cíclico. R_9 puede ser cualquier radical de alquileo protector, fácilmente eliminable bajo condiciones acídicas o relativamente suaves. Por la eliminación  se transforma en un radical de aldehído -CHO, presumiblemente por sustitución del R_9 con dos H, uno a cada oxígeno, seguido de pérdida de agua. Son radicales de alquileo preferidos, etileno, insustituído o sustituido con uno o dos radicales de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive.

R_{10} se muestra en la fórmula VIIIa de la tabla A. R_{10} tiene la misma definición que R_1 excepto que R_{10} no puede ser hidrógeno. Así la fórmula VIII siempre representa



343930

1

un éster. Se prefiere para facilidad de formación y subsiguiente reacción que R_{10} sea alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive. Sin embargo, los compuestos de la fórmula VIIIa, en que R_{10} es uno de los otros radicales dentro del alcance de la definición de R_{10} , pueden prepararse y son útiles como reactantes, ambas cosas como se ha mostrado en la Tabla A.

5

10

R_{11} se muestra en las tablas C, E, F y G y se define como alquilo de 1 a 4 átomos inclusive.

En las tablas A y B, C_nH_{2n} es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono inclusive. En las tablas D, E, F y G, sin embargo, C_nH_{2n} está limitado a alquileno de 2 a 8 átomos de carbono inclusive.

15

20

25

Las fases finales de las secuencias de reacción mostradas en las tablas A hasta G se muestran en las tablas A y B. De acuerdo con la tabla A, el producto final de tipo PGE de la fórmula VI es producido directamente del reactante VIII. Alternativamente, el reactante VIII es transformado al producto intermediario IX, que después es transformado al producto final VI. Similarmente, de acuerdo con la tabla B, el producto final tipo PGF de la fórmula VII es producido directamente del reactante XIII. Alternativamente, el reactante XIII es transformado al producto intermediario XIV, que después es transformado al producto final VI.

30

De acuerdo con la Tabla B, el reactante XIII es producido por reducción del reactante VIII que es el mismo que el reactante VIII de la tabla A. Por lo tanto, resultará fácilmente aparente, que el reactante VIII es un interme-



343930

- 23.-

1

común y de clave para la producción de los productos finales VI y VII. Las tablas C hasta G ilustran procedimientos y reactantes intermediarios útiles para la producción del reactante VIII (tabla C) o de ciertos de los isómeros del mismo (tablas D hasta G). También deberá reconocerse que los reactantes preparados según las tablas D, E, F y G tienen que tener C_nH_{2n} por lo menos con 2 átomos de carbono.

5

10

3-ciclopentenol, reactante XXI inicial en la tabla C, es conocido en la técnica, por ejemplo, J. Org. Chem. 25, 26 (1960).

15

20

El grupo hidroxil del reactante inicial XXI es primero protegido contra reacción hasta que se desee, reemplazando el H del mismo con un grupo R_7 (XX) que después puede ser reemplazado por H bajo condiciones neutras o suavemente acídicas. Como se ha mencionado arriba, R_7 es preferentemente 2-tetrahidropiraniilo, y el hidroxil H puede ser reemplazado por el mismo haciendo reaccionar XXI con dihidropirano en presencia de un catalizador acídico, por ejemplo oxidloruro de fósforo.

25

El reactante protegido XX es después transformado al reactante XIX por reacción con un diazoacetato de alquilo. El tamaño del grupo R_{11} de alquilo en el diazoacetato y en el reactante XIX no es crítico. Puesto que aquel grupo de alquilo es eliminado en subsiguientes transformaciones y no aparece en el producto final, no hay razón para que sea otro que alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, preferentemente metilo o etilo.

30

343930



- 24. -

1
Los diazoacetatos de alquilo son conocidos en la
técnica, por ejemplo, Org. Syn. 24, 56 (1944). También se
conocen en la técnica procedimientos para la adición de
5 alquildiazoacetato a cicloalquenos y tales reacciones usual
mente dan una mezcla de isómeros exo y endo, predominando
usualmente el primero, especialmente en la presencia de pol
vo de cobre, véase J. Am. Chem. Soc. 85, 582 (1963), Tetra
hedron letters Nº 21, 1553 (1965).

10 Como se observará en las tablas A, B y C, el anillo de ciclopropano, creado en la transformación de XX a XIX y la estereoquímica del enlace de la mitad monovalente al anillo de ciclopropano ($-COOR_{11}$ en XIX) permanece intacto e inalterado hasta la transformación final en los productos
15 finales VI y VII. Para esta apertura final del anillo de ciclopropano se prefiere que la configuración de dicha mitad monovalente sea exo, aunque el isómero endo también puede ser transformado a los productos finales deseados VI y VII, como se muestra en la tabla A. Así existen tres al
20 ternativas, llevar la mezcla de isómeros endo y exo de XIX o de alguna fase intermedia subsiguiente, ventajosamente por cromatografía de gas o de capa fina, o isomerizar el isómero endo menos preferido de XIX al isómero preferido exo de XIX, o hacer aquella isomerización en alguna fase
25 intermedia subsiguiente. De aquellas alternativas, la última es la preferida, realizándose la isomerización con el intermediario XIX.

La isomerización de XIX se efectúa en alto rendi

30



343930

- 25.-

1
niento por tratamiento de XIX con un metal de álcali, por
ejemplo sodio, en presencia de un alcohol, por ejemplo me-
tanol o etanol, como se describe en J. Am. Chem. Soc. 85,
5 582 (1936). Si dicho alcohol no corresponde a R_{11} es pro-
bable que la alcoholisis simultánea produzca el éster de la
fórmula XIX correspondiente a dicho alcohol.

La configuración del enlace de R_7O al anillo de
ciclopentano en XIX también puede variar, dando por resulta-
do isómeros sin y anti para cada uno de los isómeros exo y
10 endo. No es necesario separar aquellos isómeros sin y anti,
puesto que en cada una fase subsiguiente (XII a XI en tabla
A) ambos isómeros se mezclan por oxidación de un único com-
puesto. La separación puede realizarse si se desea, sin
15 embargo, por cromatografía de gel de sílice.

Como se muestra en la tabla C, el reactante XIX
puede ser transformado en el intermediario XV por varios
caminos químicos. Como se discutirá con mayor detalle más
abajo, la transformación del compuesto de carbonilo XVII
20 (cetona o aldehído dependientes de R_4) a XV es por una reac-
ción de Wittig, que añade $=CR_2R_3$. La transformación de al-
cohol XIX (primario o secundario dependiente de R_4) a XV es
por reacción inversa de Wittig, que también añade $=CR_2R_3$.

Consideremos primeramente el procedimiento de la
25 tabla C de XIX a XVI en que R_4 es H. Esta es una reducción
de un grupo de éster de carboxilato $-COOR_{11}$ a un grupo de
alcohol, y se efectúa con una variedad de agentes reducto-
res, por ejemplo hidruro de aluminio litio, un hidruro de



343930

1 de aluminio dialquilo, diborano, o una mezcla de un metal
de álcali, por ejemplo, sodio, y un alcanol, por ejemplo,
etanol. Los procedimientos, tras evitar este tipo de reduc
5 ción con aquellos agentes reductores, serán obvios para los
expertos en la materia.

Consideremos después el procedimiento de la tabla
C, XIX a XVIII. Esta es una simple saponificación de éster
y se realiza por cualquier método de saponificación conoci-
do que no elimine R_7 .

10 Consideremos primeramente el procedimiento de la
tabla C, XVIII a XVII, en que R_4 es hidrógeno. El mismo se
realiza por transformación del $-COOH$ de XVIII en $-COOC_1$,
por ejemplo, por reacción de XVIII con cloruro de tionilo.
15 El cloruro ácido intermedio es reducido después a aldehido
XVII (R_4 es H) por la reducción de Rosenmund. Véase "Orga-
nic Reactions", John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.,
Vol. 8, pp. 218-257 (1954) para este y otros métodos ade-
cuados para transformar ácidos carboxílicos en aldehido.

20 Considérese después el procedimiento de la tabla
C, XVIII a XVII en que R_4 es alquilo de 1 a 8 átomos de car-
bono inclusive. El mismo es ejecutado haciendo reaccionar
el cloruro ácido intermedio de XVIII, arriba mencionado,
con un compuesto organometálico, preferentemente un dial-
25 quil-cadmio o un haluro de alquil-cadmio. Véase "Organic
Reactions" de los mismos, pp. 28-58.

La tabla C muestra XVI y XVII como interconverti-
bles. Sin embargo, cuando XVI, en que R_4 es alquilo de 1 a



343930

- 27.-

1

4 átomos de carbono inclusive, sea deseable, se prefiere prepararle por reducción de XVII, en lugar de hacerlo directamente desde XIX. Cuando XVI, en que R_4 es H, resulte deseable, es preferible prepararle directamente por reducción de XIX, como se ha descrito arriba. Cuando se desée XVII, en que R_4 es H, se prefiere prepararle por oxidación de XVIII, en que R_4 es H. Cuando se desée XVII, en que R_4 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, se prefiere prepararle desde XVIII, a través del cloruro ácido, como se ha descrito arriba.

10

La reducción de XVII a XVI, en que R_4 es o bien H ó alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, puede ejecutarse por cualesquiera de los métodos conocidos para la reducción de $>C=O$ a $>CHOH$, por ejemplo, con hidruro de aluminio litio, borohidruro de sodio o hidrogenación catalítica. Los procedimientos para realizar aquella reducción serán obvios para los expertos en esta materia.

15

La oxidación de XVI a XVII, en que R_4 es H, puede efectuarse por cualquier agente oxidante, que no sea suficientemente ácido para eliminar R_7 . Un reactivo especialmente útil para este fin es el reactivo de Jones, es decir ácido crómico ácido. Véase, por ejemplo, Bowden y otros, J. Chem. Soc. 39 (1946). La acetona es un disolvente adecuado para este propósito y un ligero exceso de oxidante, y temperaturas por lo menos tan bajas como alrededor de $0^{\circ}C$, preferentemente alrededor de $-10^{\circ}C$ hasta alrededor de $-20^{\circ}C$, deberían usarse. La oxidación progresa rápidamente, y usualmen-

20

25

30

343930

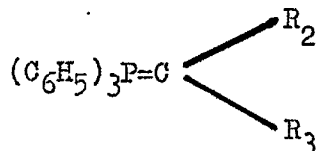


- 28.-

1 te está completa desde alrededor de 5 a 30 minutos. El ex-
ceso de oxidante se destruye, por ejemplo, por adición de
un alcanol inferior, ventajosamente alcohol de isopropilo,
5 y el aldehido es aislado por métodos convencionales, por
ejemplo, extracción con un disolvente adecuado, por ejemplo,
éter de dietilo. También pueden usarse otros agentes oxi-
dantes. Son ejemplos, mezclas de trióxido de cromo y piri-
dina o mezclas de dicitclohexilcarbodiimida y sulfóxido de
10 dimetilo. Véase, por ejemplo, J. Am. Chem. Soc. 87, 5661
(1965).

Estas diferentes transformaciones de XIX a XVI y
XVII, naturalmente darán isómeros sin y anti e isómeros
exo y endo, dependiendo de la pureza estereoquímica de XIX.
15 Como se ha mencionado arriba, no hay necesidad de separar
estos isómeros en ninguna fase, pero puede hacerse esto.

La transformación del reactante XVII al interme-
diario XV, comprende la reacción de Wittig. Los procedimien-
tos para la reacción de Wittig son bien conocidos en la téc-
nica. Véanse, por ejemplo, Tetrahydron Letters 2503 (1964),
20 Chem. and Ind. 507 (1955) y Quart. Rev. XVII N^o. 4, 406
(1963). El reactivo de Wittig, que debe usarse en esta
transformación, tiene la fórmula:



en que C_6H_5 representa fenilo y R_2 y R_3 son como se define
arriba. El reactivo XLIII se prepara haciendo reaccionar

30

343930



- 29.-

1 trifenil-fosfina con un cloruro o bromuro de alquilo de la

fórmula $\begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix} > CHX$, en que X es Cl ó Br, para producir

5 un haluro de alquiltrifenilfosfonio. El haluro de hidróge-
no es eliminado de aquel bromuro de fosfonio, por reacción
con una base, por ejemplo, hidruro de sodio o potasio, ami-
da de sodio o potasio, un alquilo o fenil litio, o hidróxi-
do de sodio o potasio. Por lo menos un mol, y preferente-
10 mente 2 a 8 moles del reactivo de esta fórmula XLII se ha-
cen reaccionar con cada mol del reactivo de la fórmula XVII.
La reacción se efectúa usualmente en presencia de un dilu-
yente inerte, por ejemplo, dietiléter, benceno, tolueno,
hexano, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, diclorometano
15 o cloroformo, a temperaturas entre 0°C y la temperatura de
reflujo de la mezcla de reacción. La reacción se completa
frecuentemente en el plazo de pocas horas, aunque la reac-
ción usualmente requiere más tiempo cuando R_4 en la fórmula
XVII es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. El deseado pro-
20 ducto insaturado de la fórmula XV puede ser aislado de la
mezcla de reacción por métodos convencionales, por ejemplo,
evaporación del disolvente o adición de agua y extracción
con un diluyente inmiscible en agua, por ejemplo, dietiléter.

25 La transformación del reactante de alcohol XVI
al producto XV también se efectúa por una reacción de Wit-
tig, la inversa de la transformación de la fórmula XVII a
XV, sin embargo, el compuesto XVI se transforma directamen-
te al trifenilfosforano por reacción primeramente con hidro



1 bromuro o hidrocloreuro de trifenilfosfina y después con una
base. Alternativamente, el H del compuesto de la fórmula
XVI puede transformarse en bromuro o cloruro por los proce-
5 dimientos usuales y aquel haluro puede hacerse reaccionar
primero con trifenilfosfina y después con una base. Después
el fosforano se hace reaccionar con un aldehido o una ceto-
na $\begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} C=O$ en que R_2 y R_3 son como se define arriba.

10 Se usan para este Wittig inverso, procedimientos conocidos
similares a la transformación de XVII a XV arriba descrita.

15 Una mezcla de isómeros cis y del producto trans
de la fórmula XV se obtiene por estas reacciones de Wittig,
predominando usualmente el isómero cis. También durante la
reacción el grupo R_7 algunas veces es remplazado con hidró-
geno. Por lo tanto, se prefiere que el grupo R_7 se elimine
completamente antes de hacerse cualquier intento para sepa-
rar estos isómeros cis y trans.

20 La transformación del intermediario de la fórmula
XV al producto hidroxilo de la fórmula XII se ejecuta por cual
quier método que remplazca R_7 con H sin alterar el resto de
la molécula. Cuando, como se prefiere, R_7 es 2-tetrahidro-
piranilo, esta transformación se ejecuta mezclando el reac-
tante XV con un ácido fuerte, por ejemplo, ácido oxálico.
25 Véase J. Am. Chem. Soc. 70, 4187 (1948) y J. Am. Chem. Soc.
74, 1239 (1952) para procedimientos adecuados. Pueda usarse
el ión de plata para transformar R_7 en H, cuando R_7 es 2-
tetrahidropiranilo o 2-tetrahidrotienilo. Véase J. Org.
Chem. 31, 2333 (1966).

343930



- 31.-

1
Los isómeros cis y trans de XII pueden separarse
ventajosamente con cromatografía de gel de sílice. Sin
embargo, puesto que pueden estar presentes isómeros sin y
5 anti, tanto para los isómeros cis, como trans, existe ven-
taja en oxidar el OH de la fórmula XII a un carbonilo (XI)
antes de efectuarse la separación de isómero cis y trans.

La transformación del reactante XII al producto
intermedio XI se realiza por oxidación con un reactivo,
10 que no altere el resto de la molécula, especialmente la mi-
tad $-CR_4=CR_2R_3$. Tales reactivos son conocidos en la téc-
nica. Un reactivo especialmente útil para este propósito
es el reactivo Jones, mencionado arriba, para la transfor-
mación de alcohol XVI en el compuesto de carbonilo XVII.

15 Los isómeros cis y trans del compuesto XVII son
separables por cromatografía de gel de sílice, ventajosa-
mente con nitrato de plata, presente en el gel de sílice.

Consideremos a continuación el procedimiento de
la tabla A de XI a VIII_a. Este es un procedimiento de al-
20 quilización, por el que la mitad $-C_nH_{2n}-COOR_{10}$ se introdu-
ce en el sistema de anillo biciclo, adyacente al grupo car-
bonilo. Son posibles dos isómeros para este producto VIII_a
de alquilización, alfa o beta. Ambos isómeros se obtienen
en los procedimientos de alquilización descritos a conti-
25 nuación. Pueden usarse para esta alquilización cualesquie-
ra procedimientos de alquilización de la técnica anterior.

Un procedimiento útil de alquilización procede
a través de una enamina X intermedia. Esta enamina se pre



1 para mezclando la cetona de olefina de la fórmula XI con
 una amina secundaria de la fórmula H-N $\begin{matrix} \swarrow R_5 \\ \searrow R_6 \end{matrix}$ en que R₅ y

5 R₆ son alquilo o alquileno enlazados entre sí por carbono
 u oxígeno, para formar juntos con el nitrógeno un anillo
 heterocíclico numerado de 5 a 7. Son ejemplos de aminas
 adecuadas, dietilamina, dipropilamina, dibutilamina, dihe-
 xilamina, dioctilamina, dicitclohexilamina, metilciclohexil-
 10 amina, pirrolidina, 2-metilpirrolidina, piperidina, 4-metil
 piperidina, morfolina, hexametenimina y análogos.

15 La amina de la fórmula X se prepara calentando
 una mezcla de la cetona de olefina de la fórmula XI con un
 exceso de amina, preferentemente en presencia de un catali-
 zador de ácido fuerte, tal como un ácido sulfónico orgánico,
 por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, o un ácido inorgáni-
 co, por ejemplo, sulfúrico. También es ventajoso efectuar
 esta reacción en presencia de un diluyente no mezclable con
 agua, por ejemplo benceno o tolueno y eliminar agua por des-
 20 tilación azeotrópica, según se va formando durante la reac-
 ción. Después, una vez que ha cesado la formación de agua,
 la enamina es aislada por métodos convencionales.

25 La enamina de la fórmula X se hace reaccionar
 después con un haloéster, X-C_nH_{2n}-COOR₁₀ para dar el desea-
 do producto de la fórmula VIIIa. Esta reacción de la ena-
 mina se realiza por los procedimientos usuales. Véase "Ad-
 vances in Organic Chemistry", Interscience Publishers, New
 York, N.Y. Vol. 4, pp. 25-47 (1963) y las referencias cita-
 das en la misma. En adición al halógeno, X en X-C_nH_{2n}-COOR₁₀



343930

1

también puede ser tosilato, mesilato y análogos. Especialmente se prefiere que X sea yodo o bromo. El dimetil sulfóxido es especialmente útil como diluyente en la reacción de la enamina con el haloéster.

5

10

15

20

25

30

La reacción de alquilización de XI a VIIIa, también puede ejecutarse directamente con el mismo haloéster usado en el procedimiento de la enamina. Puede usarse para esta alquilización cualesquiera de las usuales bases de alquilización, por ejemplo, hidruros de metal de álcali, amidas de metal de álcali y alcóxidos de metal de álcali. Se prefieren los alcóxidos de metal de álcali, especialmente los alcóxidos terciarios. El sodio y el potasio son metales de álcali preferidos. Se prefiere especialmente butóxido terciario de potasio. Son diluyentes preferidos para esta alquilización directa, tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxialcano. De otro modo, los procedimientos para producir y aislar el deseado producto de la fórmula VIIIa son conocidos en la técnica.

Los dos productos isoméricos de la fórmula VIIIa, alfa y beta, obtenidos, bien por procedimiento de alquilización, es decir directamente, o por medio de la enamina, pueden separarse por procedimientos cromatográficos conocidos en la técnica y que se citan en ejemplos posteriormente.

El producto de la fórmula VIIIa es un éster y puede ser hidrolizado o saponificado por métodos conocidos en la técnica con el producto de la fórmula VIIIa, en que R₁ es hidrógeno. Se prefiere para facilidad de la alquiliza-



1
ción, que el R_{10} en VIIIa sea alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y que, cuando R_1 deba ser distinto a hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, aquel compuesto de la fórmula VIII se prepare por esterificación del compuesto de la fórmula VIII, en que R_1 es hidrógeno.

5
El compuesto de la fórmula VIII, en que $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$ está en la posición alfa, también puede prepararse por el camino mostrado en las tablas D, E, F y G. Haciendo referencia a la tabla G, el reactante inicial XLI es ciclo-
10 pentadieno. El mismo es transformado, como es conocido en la técnica, en el monoepóxido XV que, con los reactivos de Grignard XXXIX y XXXVI, se somete a apertura de anillo para dar XXXVIII y XXXV respectivamente. R_7 , R_8 y R_9 son grupos protectores, que se eliminan más tarde, preferentemente
15 con tratamiento de ácido suave. La reacción con ésteres diazoacéticos varía XXXVII y XXXIV a XXIX y XXXIII respectivamente. Estas reacciones dan isómeros exo y endo, como se ha descrito arriba para la transformación de XX en XIX, y el
20 isómero endo puede ser isomerizado al isómero exo, también como se ha descrito arriba. Los procedimientos y condiciones de reacción para las restantes transformaciones en las tablas D, E, F y G también se describen arriba para las correspondientes transformaciones en las tablas A, B y C. La
25 oxidación de XXII a VIIIb y XXIV a VIIIb se efectúan ventajosamente con el reactivo de Jones, aunque puede usarse cualquier agente oxidante, que no altere el resto de la molécula, especialmente la mitad $-\text{CR}_4=\text{CR}_2\text{R}_3$. Si el agente oxidan-



343930

- 35.-

1 te es suficientemente ácido, pueden eliminarse en el mismo
procedimiento los grupos protectores R_7 , R_8 y R_9 , haciendo
así posible proceder directamente de XXIII o XXV a VIIIb.

5 En la tabla A, se muestra que cetona VIII es el
reactante para producir un compuesto final VI del tipo PGE.
En la tabla B, la cetona VIII se reduce al compuesto hidro
xi XIII, que después se usa como un reactante para producir
un compuesto final VII del tipo PGF. Aquella reducción de
10 VIII a XIII se ejecuta ventajosamente con borohidruro de
sodio, aunque puede usarse cualquier agente reductor que
transforme un carbonilo cetónico en un grupo hidroxilo sin
alterar el grupo de éster $-\text{COOR}_1$ o la mitad $-\text{CR}_4=\text{CR}_2\text{R}_3$.
Dos compuestos isoméricos hidroxilo pueden ser producidos
15 por esta reducción de VIII a XIII, alfa y beta. Aquellos
isómeros pueden separarse por procedimientos cromatográfi
cos, conocidos en la técnica y citados como ejemplos más
abajo.

20 Haciendo ahora referencia a la tabla A, las fa
ses finales de procedimiento para producir compuestos del
tipo PGE₁ de la fórmula VI se muestran como VIII a VI y IX
a VI. El epóxido IX se prepara desde VIII. Similarmente,
como se muestra en la tabla B, los pasos finales del proce
dimiento para producir compuestos del tipo PGF₁ de la fór
25 mula VII se muestran como XIII a VII y XIV a VII, preparán
dose de nuevo el epóxido XIV desde XIII. Las reacciones
de epoxidación VIII a IX y XIII a XIV se realizan mezclan
do olefinas VIII o XIII con un compuesto peroxi, que es pe



343930

- 36.-

1 róxido de hidrógeno o un ácido orgánico percarboxílico.
Pueden usarse como reactantes cualesquiera de los isómeros
o mezclas de los mismos, representados por las fórmulas
5 VIII o XIII. Un ácido orgánico percarboxílico es preferido
para estas transformaciones. Son ejemplos de ácidos orgá-
nicos percarboxílicos, útiles para este fin, ácido perfór-
mico, ácido paracético, ácido perláurico, ácido percanfóri-
co, ácido perbenzónico, ácido m-cloroperbenzónico y semejan-
tes. Se prefiere especialmente ácido perláurico.

10 La peroxidación es realizada ventajosamente mez-
clando la olefina de la fórmula VIII o XIII con alrededor
de un equivalente del perácido o peróxido de hidrógeno,
ventajosamente en un diluyente, por ejemplo, cloroformo.

15 La reacción usualmente progresa rápidamente, y el óxido de
la fórmula IX o XIV es aislado por métodos convencionales,
por ejemplo, evaporación del diluyente de la reacción y eli-
minación del ácido correspondiente al peróxido, si se usa
uno de ellos. Usualmente es necesario purificar el óxido
20 antes de usarle en la fase siguiente. Esta epoxidación
puede realizarse, bien sea sobre el éster o sobre el ácido
libre del reactante de olefina.

La esteoquímica de los productos finales de la
fórmula VI o fórmula VII dependerá en parte de la esteo-
química de los reactantes de la fórmula VIII, IX, XIII y
25 XIV. Se observará que en cada transformación a un producto
final, se abre un anillo de ciclopropano. Sin tener en
cuenta la esteoquímica del reactante, el -OH en la cadena

30



343930

- 37.-

1 lateral insaturada tendrá ambas configuraciones posibles y, por lo tanto, cada transformación dará por lo menos dos isómeros a este respecto.

5 Haciendo referencia de nuevo a la cadena lateral hidroxil insaturada en VI y VII, el C=C siempre será trans sin tener en cuenta el isomerismo cis-trans de VIII o XIII o el isomerismo de epóxidos IX o XIV hechos de aquellos reactantes. También esta cadena lateral hidroxil insaturada se muestra siempre unida al anillo de ciclopentano en configuración beta.

10 El adyacente hidroxil a la cadena lateral hidroxil insaturada en VI y VII será predominantemente y algunas veces exclusivamente alfa, aunque se obtiene en algunos casos una cantidad menor de compuesto beta.

15 La configuración de la mitad $-C_nH_{2n}-COOR_1$ en VI y VII, es decir alfa o beta, dependerá de la configuración de la misma mitad en los reactantes VIII, IX, XIII y XIV, puesto que aquella configuración usualmente no es variada durante la transformación de VI y VII. Tampoco la configuración del -OH enlazado al anillo de ciclopentano en XIII y XIV varía durante la transformación de estos en VII.

20 Así se obtienen siempre mezclas de isómeros de VI y VII y la naturaleza estereoquímica de aquellas mezclas dependerá de la estereoquímica del reactante. Sin embargo, cada producto de las fórmulas VI y VII es útil por lo menos para uno de los usos farmacológicos expuestos arriba.

25 La transformación de epóxido IX a VI y de epóxido



7 8

343930

1

XIV a VII se ejecuta mezclando dicho epóxido con un ácido reactante, que es (1) ácido orgánico con pK menor de 4, (2) una mezcla de un ácido orgánico con pK 4 a 6 y una cantidad catalítica de un ácido con pK menor de 2, (3) un ácido inorgánico con pK menor de 4, (4) un ácido de Lewis, o (5) mezclas de estos.

5

10

La transformación de los reactantes VIII y XIII a VI y VII respectivamente, combina las condiciones para VIII a IX o XIII a XIV con las condiciones para IX a VI o XIV a VII. En otras palabras, dicho compuesto peroxi es mezclando con dicho ácido reactante. Para este camino directo, VIII a VI y XIII a VII se prefiere que el compuesto peroxi sea peróxido de hidrógeno, preferentemente soluciones acuosas de 30% a 90%. Los compuestos peroxi IX y XIV pueden ser intermediarios en el camino directo, aunque esto no es seguro.

15

20

Se prefieren como ácidos reactantes los ácidos orgánicos con pK menor de 4. Son ejemplos de tales ácidos, ácido fórmico, ácido cloroacético, ácido tricloroacético, ácido fluoroacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maléico, y semejantes. Se prefiere especialmente ácido fórmico.

25

Los ejemplos de ácidos orgánicos con pK 4 a 6, incluyen la mayoría de los ácidos carboxílicos orgánicos, así como algunos de los fenoles conocidos, negativamente sustituidos. Son ejemplos, los ácidos alcanóicos, por ejemplo, ácido acético. Los más útiles ácidos, con pK menor de

30



343930

1
2, son los así llamados ácidos minerales, es decir, ácido
clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico y ácido
perclórico. Son ejemplos de los más útiles ácidos inorgá-
5 nicos, con pK menor de 4, los mismos que los ácidos minera-
les arriba mencionados. Son ejemplos de ácidos Lewis, bro-
muro de magnesio, acetato de zinc, formato de zinc, bromuro
de zinc y trifluoro de boro. El oxígeno, naturalmente, es
necesario en una fase en la producción de los productos fi-
10 nales VI y VII y en algunos de los productos de reacción
iniciales, especialmente con ácidos no conteniendo oxígeno,
tienen que mezclarse o "apagarse" con agua, o pequeñas can-
tidades de agua tienen que estar presentes en la mezcla de
reacción, por ejemplo, diluyentes húmedos no acuosos.

15 Cuando se usa para esta transformación final un
ácido orgánico o un oxi-ácido inorgánico, el producto ini-
cial es frecuentemente un éster, en lugar de ser el compues-
to hidroxil deseado de la fórmula VI o VII. Estos ésteres
son usualmente transformados con facilidad al compuesto hi-
20 droxi por hidrólisis alcalina bajo condiciones suaves, pre-
ferentemente por tratamiento con un bicarbonato o carbonato
de metal de álcali por debajo de alrededor de 25°C, prefe-
rentemente debajo de alrededor de 10°C. Pueden usarse con-
diciones más vigorosas de hidrólisis para los ésteres de la
25 fórmula VII que para los ésteres de la fórmula VI.

Especialmente, cuando R₁ en el reactante de las
fórmulas VIII, IX, XIII o XIV es hidrógeno, cuando se usa
un ácido orgánico con pK menor de 4, se prefiere añadir a



343930

1 la mezcla de reacción una sal de metal de álcali o de metal
alcalino térreo de tal ácido, ventajosamente del mismo áci-
do. Por lo menos un equivalente de la sal deberá usarse
5 por equivalente de reactante orgánico, ventajosamente de 2
a 20 equivalentes o todavía más. Es particularmente prefe-
rida para cualesquiera de estas transformaciones finales,
una mezcla de ácido fórmico y un formato de metal de álcali,
por ejemplo, formato de sodio.

10 A continuación se expndrán ejemplos de las con-
diciones de reacción preferidas.

Como se menciona arriba se obtienen mezclas de
los productos de las fórmulas estereoisoméricas VI y VII.
Estos pueden separarse en los isómeros individuales por mé-
15 todos conocidos en la técnica, ventajosamente por cromato-
grafía preparativa de capa delgada.

Los productos de la fórmula racémica VI y VII na-
turalmente se obtienen de intermediario racémico. Si se
desean productos ópticamente activos de las fórmulas VI y
20 VII, pueden someterse las formas de ácido libre de aquellos
a resolución por métodos conocidos en la técnica. Sin em-
bargo, a este respecto es ventajoso resolver un intermedia-
rio, preferentemente el reactante de la fórmula VIII o XIII,
ya que estos son química y térmicamente más estables que
25 los productos finales.

El invento puede comprenderse más completamente
por los siguientes ejemplos.

Los espectros infrarrojos fueron determinados so-



343930

1
5
10
15
20
25
30

bre muestras líquidas no diluidas y se indican como en cm¹. Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron basados en tetrametilsilano, como patrón interno. Se usó como disolvente deuterocloroformo, y los espectros se comunican como δ (traslados químicos) en partes por millón (p.p.m.).

Ejemplo 1

Eter de tetrahidropiraniolo de 3-ciclopentenol (XX).

Una mezcla de 3,29 g de 3-ciclopentenol (XXI) y 3,39 g de dihidropirano se enfrió a 0°C y se añadieron dos gotas de oxiclóruo de fósforo. La mezcla se agitó durante una hora a 0°C y cuatro horas a temperatura ambiente (alrededor de 25°C). La mezcla se diluyó después con dietiléter y se lavó primeramente con hidróxido de potasio acuoso al 10% y después con agua. La solución de dietiléter se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. La cromatografía de hexano sobre óxido de aluminio de actividad I dió el éter de tetrahidropiraniolo de 3-ciclopentenol (XX) en rendimiento de 90%, como un líquido, punto de ebullición 110° a 20 mm; $n_D^{21} = 1.4709$; $\gamma = 3070, 1625, 1140$ y 1070 cm⁻¹; $\delta = 5.42, 2.24, 1.37, 3.52, 4.45$ (ancho) p.p.m.

Análisis: Calculado para C₁₀H₁₆O₂;

C, 71,32; H, 9.59

Hallado: C, 71.59; H, 9.27.

Ejemplo 2 etil 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi] bíciclo [3.1.0] -hexano-6-carboxilato (XIX).



343930

- 42. -

1

Una mezcla de 0,01 M del éter de tetrahidropirano de 3-ciclopentenol (XX) y un gramo de polvo de cobre se agitó vigorosamente y se mantuvo a 100°C mientras se añadió 0,07 M (8 g) de diazocetato de etilo durante un período de 8 horas. La mezcla de reacción se extrajo después con hexano y se cromatografió sobre óxido de aluminio (actividad I). La elución primeramente con hexano y después benceno, y evaporación de los eluatos dió por resultado 3-[(tetrahidropirano-2-il)oxi]biciclo[3.1.0.]hexano-6-carboxilato (XIX), en rendimiento de 55% como un líquido, punto de ebullición 133° a 1,1 mm; λ max. 195 m μ (pentano); γ 3100, 3075, 3047, 1725, 1140 y 1020 $^{\circ}$ cm $^{-1}$; δ 3.92 (cuarteta) 1.07 (tripleta) p.p.m.

5

10

15

Análisis

Calculado para C₁₄H₂₂O₄: C, 66.11; H, 8.72

Hallado: C, 66.60; H, 8.59

20

El análisis cromatográfico de gas-líquido del etil 3-[(tetrahidropirano-2-il)oxi]biciclo[3.1.0.]hexano-6-carboxilato (XIX) obtenido como arriba, demostró que el producto era una mezcla de isómeros exo y endo en una proporción de 4 : 1. Una solución de 2,8 g de la mezcla arriba indicada de isómeros y 150 mg. del metóxido de sodio en 50 ml. de metanol se calentó a reflujo durante 4 horas. Después se evaporó la mezcla, el residuo se extrajo con dietiléter y el extracto de dietiléter se evaporó para dar el isómero exo de metil 3-[(tetrahidropirano-2-il)oxi]biciclo[3.1.0.]hexano-6-carboxilato como un aceite; punto de ebullición 130 -

25

30



343930

- 43.-

1 133°C a 1,1 mm; homogéneo en cuanto al isómero exo por análisis cromatográfico de gas-líquido y por análisis cromatográfico de capa fina (sílice desarrollado con éter de bence
5 no 5 : 1).

El tratamiento del éter de tetrahidropirani-
3-ciclopentenol con otros ésteres diazoacéticos, por ejemplo, diazoacetato de propilo o butilo, produce el correspondiente éster del compuesto (XIX) por ejemplo, propil o butil 3- [tetrahidropirano-2-il)oxi]biciclo- [3.1.0.] hexano-
10 6-carboxilato.

Ejemplo 3 metil 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi]biciclo- [3.1.0.] -hexano-6-carboxilato (XIX).

Una mezcla de 26,5 g del éter de tetrahidropirani-
15 lo de -3-ciclopentenol y 3 g de polvo de cobre, se calentó a 95 - 100°C de temperatura de baño agitando vigorosamente. Después se añadió lentamente durante 4 horas diazoacetato de etilo (97 g) a una temperatura de baño de 90 - 105°C de modo que la mezcla de reacción permaneció cubierta de espuma debido al nitrógeno en desarrollo. La resultante mezcla
20 de reacción se enfrió a 25°C y se añadieron 140 ml de dietiléter. La filtración a través de Celite y evaporación del dietiléter dieron 84,7 g. de gel de sílice. Después de elucción del material de partida sin reaccionar (XX), con
25 diclorometano, la elucción con una mezcla de hexanos isoméricos y acetato de etilo (90 : 10) y evaporación del eluato, dieron 23 g de un aceite incoloro, que mostró dos puntas, los isómeros sin y anti de la forma exo de etil 3- [tetrahi



343930

- 44.-

1

dropirano-2-il)-oxi] biciclo [3.1.0.] hexano-6-carboxilato, sobre cromatografía de base de vapor sobre una columna de goma de silicona de 6 pies a 200°C. tiempos de retención 11 y 13 minutos.

5

Una solución de 100 g del aceite arriba citado se mezcló con 21,4 g de metóxido de sodio metanólico al 25%. La mezcla se hizo refluir durante 4 horas y después se evaporó el metanol. El residuo se diluyó con diclorometano y la resultante solución se lavó con agua, se secó con sulfato sódico anhidro y evaporó a presión reducida para dar 80 g. de metil 3-[(tetrahidropirano-2-il)oxi] biciclo [3.1.0.] hexano-6-carboxilato.

10

Análisis:

15

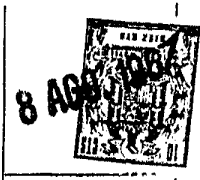
Calculado para $C_{13}H_{20}O_4$: C, 64.98; H, 8.39
Hallado: C, 64.68; H, 8.42

20

Ejemplo 4 . 3-[(Tetrahidropirano-2-il)oxi] biciclo [3.1.0.] hexano-6-carboxilato (XIX), isómero exo, del ejemplo 2) en dietiléter se trató con exceso de hidruro de litio aluminio en dietiléter. Resultó una reducción cuantitativa. El exceso de hidruro de litio aluminio se decompuso por adición de agua y la solución de dietiléter se concentró para dar exo 3-[(tetrahidropirano-2-il)oxi] biciclo [3.1.0.] hexano-6-carbonil, como un aceite viscoso; punto de ebullición 130 - 135°C a 0.05 mm.; γ 3400, 1140 y 1020 cm^{-1} ; δ 0.76 p.p.m. El análisis cromatográfico de capa delgada (sílice, desarrollado con éter de benceno 5 : 1) mostró dos manchas (isómeros sin y anti).

25

30



343930

1
5
10
15
20
25
30

Ejemplo 5 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi]bici-
clo [3.1.0.] hexano-6-carbinol (XVI, R₄=H, isómero exo).

Una solución de metil 3- [(tetrahidropirano-2-il)
oxi] biciclo [3.1.0.] hexano-6-carboxilato (XIX, isómero
exo del Ejemplo 3) se añadió a gotas agitando a una mezcla
de 8 g de hidruro de litio aluminio y 640 ml de dietiléter.
La mezcla resultante se agitó durante una hora. El exceso
de hidruro de litio aluminio se destruyó después con agua.
La capa de dietiléter se separó, lavó con agua y secó con
sulfato de sodio anhidro. La evaporación del dietiléter a
presión reducida dió 32 g de un aceite incoloro que fué cro-
matografiado sobre 3 kl. de gel de sílice. La elución con
una mezcla de hexano isomérico y acetato de etilo (70 : 30)
dió 15,5 g de exo sin 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi]biciclo
[3.1.0.] hexano-6-carbinol. La ulterior elución con el mis-
mo eluente dió 13,6 g de exo anti 3- [(tetrahidropirano-2-
il)oxi] biciclo [3.1.0.] hexano-6-carbinol, en la forma de
un aceite incoloro. Estos carbinoles dieron tiempo de re-
tención sobre cromatografía de fase de vapor (columna de
goma de silicona al 10% de 6 pies a 160°C) de 25 minutos
para el isómero sin y 31 minutos para el isómero anti.

Análisis:

Calculado para C₁₂H₂₀O₃: C, 67.89 H, 9.50
Hallado para isómero sin: C, 68.21 H, 9.59
Hallado para isómero anti: C, 67.58 H, 9.61

Ejemplo 6 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi] biciclo

10
8 ABO 1967
MEXICO

-46.-

343930

1 [3.1.0] hexano-6-carboxaldehido (XVII $R_4=H$, isómero exo)

Una solución de 252 mg de 3- [(tetrahidropirano-
-2-il)oxi] biciclo [3.1.0] hexano-5-carbinol (XVI, isómero
5 exo del Ejemplo 4) en 10 ml. de acetona se enfrió a $-10^{\circ}C$,
y 0,5 ml de reactivo de Jones [Bowden y otros, J. Chem.
Soc. 39 (1946)], diluido con 0,5 ml de acetona, se añadió
a gotas con agitación vigorosa durante un periodo de 3 mi-
nutos. La mezcla se agitó durante otros 5 minutos. El ex-
10 ceso de reactivo se destruyó por adición de unas pocas go-
tas de alcohol de isopropilo. La mezcla de reacción fué
entonces diluida con 50 ml. de agua y extraída con dietil-
éter. La evaporación del extracto de dietiléter dió un ten-
dimiento de 80% de exo 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi] bici-
15 clo [3.1.0] hexano-6- carboxaldehido en la forma de un
aceite; ν 3097, 3030, 2730, 1700, 1140, y 1020 cm^{-1} ; δ
9.2, 3.5, 4.15, 4.5 p.p.m.

El así obtenido 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi]
biciclo- [3.1.0] hexano-6-carboxaldehido se caracterizó
20 como una dinitrofenilhidrazona, punto de fusión $202^{\circ}C$.

Ejemplo 7 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi] hexa-
no-6-carboxaldehido (XVIII, $R_4=H$, isómero exo sin.

Una solución de 12 g de exo sin 3- [(tetrahidro-
pirano-2-il)-oxi] biciclo [3.1.0] hexano-6-carbinol (del
25 Ejemplo 5) en 400 ml. de acetona se enfrió a $-10^{\circ}C$. Se agre-
gó a gotas agitando, a 10 minutos, reactivo de Jones (24
ml. de una solución conteniendo 10.3 g de CrO_3 y 8,7 ml.
de ácido sulfúrico concentrado en 30 ml. de agua). La mez

30



343930

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

ola de reacción se agitó durante otros 15 minutos a -10°C . y después se destruyó el exceso de reactivo de Jones en la mezcla por adición de 14 ml. de alcohol de isopropilo. La mezcla de reacción después se diluyó con agua y se extrajo cuatro veces con dietiléter. Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa de bicarbonato de sodio y después con agua. Después de secar con sulfato sódico anhidro, el dietiléter fué evaporado a presión reducida para 10 g de exo sin 3- [(tetrahidropirano-2-il)-oxo] biciclo [3.1.0.] hexano-6-carboxaldehído en la forma de un aceite incoloro. El tiempo de retención sobre cromatografía de fase de vapor (columna de goma de silicona al 10% de pies a 160°C) fué de 23 minutos.

Ejemplo 8 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi] biciclo [3.1.0.] hexano-6-carboxaldehído (XVII, $R_4=\text{H}$, isómero exo anti.

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 7 pero se usó el exo,anti carbinol del Ejemplo 5 en lugar del carbinol exo sin. El resultante exo anti carboxaldehído dió una retención de 29.5 minutos sobre cromatografía de fase de vapor.

Ejemplo 9 Acido-3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi] biciclo [3.1.0.] hexano-6-carboxílico (XVIII).

Se hizo refluir durante 20 minutos una mezcla de 5 g de metil 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi]-biciclo [3.1.0.] hexano-6- carboxilato (XIX), sin y anti, del Ejemplo 3), etanol (45 ml.) e hidróxido de sodio (10 ml. de una solución acuosa al 20%). La evaporación enfriadora de etanol a pre-



343930

1

sión reducida y a la adición de 100 ml. de agua dió una solución, que fué acidulada con ácido clorhídrico diluído y se extrajo con dietiléter. El extracto de dietiléter se
5 se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó para dar una mezcla de ácido exo sin y anti 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi] biciclo [3.1.0.]hexano-6-carboxílico.

5

Ejemplo 10. 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi] biciclo [3.1.0.]hexano (XVII, $R_4=CH_3$).

10

Una mezcla de 4 g de ácido 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi] biciclo [3.1.0.]hexano-6-carboxílico (XVIII, del Ejemplo 9) y 25ml, de cloruro de tionilo, se hizo refluir durante 15 minutos. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó después a presión reducida. El resultante cloruro ácido se disolvió en 50 ml. de benceno y esta solución se añadió a una cantidad equivalente de dimetil-cadmio en benceno (J. Am. Chem. Soc. 71, 2136 (1949)). Esta mezcla se hizo refluir durante una hora. Después se añadió un exceso de ácido clorhídrico diluído frío, y la mezcla se extrajo con dietiléter, se secó y se evaporó para dar una mezcla de exo sin y anti 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi]-6-acetilbiciclo [3.1.0.]hexano.

15

20

25

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10 se obtuvieron los correspondientes compuestos de propionilo, butirilo e isobutirilo usando dietil-cadmio, dipropilcadmio respectivamente, en lugar del dimetilcadmio.

30

Ejemplo 11. 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi] biciclo [3.1.0.]hexano-6-metilcarbinol.



343930

- 49.-

1
5
10
15
Una solución de 0.55 mg. de bromhidruro de sodio en 20 ml de agua se añadió a una solución de 5.0 g. de 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi] -6-acetilbicyclo [3.1.0.] hexano en 60 ml de dimetilformamida a un régimen tal que la temperatura no subió por encima de 20°C. La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 4 horas. Después se enfrió la mezcla de reacción, se aciduló con 10% de ácido acético y se virtió dentro de 1500 ml de agua. La mezcla acuosa resultante se extrajo con dietiléter. Los extractos de dietiléter se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se evaporaron para dar 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi] bicyclo [3.1.0.] hexano-6-metilcarbinol. Esto fué una mezcla de isómeros sin y anti y se usó en la fase siguiente sin purificación.

20
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11 se preparó los correspondientes etilcarbinol, propilcarbinol e isopropilcarbinol por reducción de borchidruro de sodio de los compuestos de propionilo, butirilo e isobutirilo, respectivamente.

Ejemplo 12 6-(1-heptenilo)-3-[(tetrahidropirano-2-il)oxi] bicyclo-[3.1.0.]hexano (XV, R₂=pentilo, R₃ y R₄=H).

25
30
A 21.4 g. de bromuro de hexiltrifenilfosfonio, [Cupas, Watts and Schleyer, Tetrahedron Letters, 2503 (1964)] en 300 ml. de dietiléter seco a temperatura ambiente (alrededor de 25°C) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 19.5 ml. de una solución de 22.22% de peso de bu-



343930

1
5
10
15
20
25
30

til litio en hexano con agitación. Después de 10 minutos se agregaron 7 g de exo 3-[tetrahidropirano-2-il)oxi] biciclo [3.1.0.] hexano-6-carboxaldehido (del Ejemplo 6) en 20 ml. de dietiléter seco, causando precipitación inmediata. La mayoría del dietiléter se evaporó y se agregaron 250 ml. de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se calentó a 60 - 65°C y se agitó durante tres horas. Después el disolvente se evaporó y el residuo fué extraído varias veces con dietiléter. Los extractos de dietiléter fueron combinados y lavados dos veces con agua, secados sobre sulfato de magnesio y evaporados para dar un residuo. Este residuo fué cromatografiado sobre óxido de aluminio (actividad II-III) y eluido con hexano-benceno 3 : 1 para dar 9,5 g de 6-(heptenilo)-3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi] biciclo [3,1.0.] hexano; ν 3.100, 3075, 3045, 1650, 1140, 1020, 850 y 735 cm^{-1} . Estuvieron presentes 4 isómeros, cis-sin, cis-anti, trans-sin y trans-anti, que pueden ser separados por cromatografía sobre gel de sílice.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12, pero usando en lugar del bromuro de hexiltrifenilfosfonio, bromuro de 2-heptiltrifenilfosfonio, bromuro de metiltrifenilfosfonio y bromuro de propiltrifenilfosfonio, se obtuvieron 6-(2-metil-1-heptenil)-3-[tetrahidropirano-2-il)oxi] biciclo [3.1.0.] hexano, 6-vinil-3-[tetrahidropirano-2-il)oxi] biciclo [3.1.0.] hexano y 6-(1-butenil)-3-[tetrahidropirano-2-il)oxi] biciclo [3.1.0.] hexano, respectivamente. También siguiendo el procedimiento del Ejemplo, 12 pero usando



343930

1 en lugar del carboxaldehído del Ejemplo 6, 3-[(tetrahidro-
pirano-2-il)oxi]-6-acetilbiciclo-[3.1.0]-hexano (del
Ejemplo 10) y los correspondientes compuestos de 6-propioni-
5 lo, butirilo y 6-isobutirilo, se obtuvieron, 6-(1-metil-1-
heptenil)-3-[(tetrahidropirano-2-il)oxi]biciclo [3.1.0.]he-
xano, y los correspondientes compuestos de 1-etil-1-hepteni-
lo, 1-propil-1-heptenilo, y 1-isopropil-1-heptenilo, respec-
tivamente.

10 Ejemplo 13 6-(1-heptenilo)biciclo[3.1.0.]hexano
-3-ol (XII, R₂=pentilo, R₃ y R₄=H)

Una solución de 8,5 g de 6-(1-heptenilo)-3- [te-
trahidropirano-2-il)oxi]biciclo [3.1.0.] hexano (del Ejem-
plo 12) y 700 mg. de ácido oxálico en 350 ml. de metanol se
15 agitaron a temperatura ambiente (alrededor de 25°C) durante
7 días. La solución se evaporó después y el residuo se ex-
trajo con dietiléter. La evaporación de la solución de éter
dió un rendimiento cuantitativo de 6-(1-heptenil)biciclo 3.
1.0. hexano-3-ol; ν 3375, 3050, 3025, 1625, 1070, 1020, 960,
20 850 y 725 cm⁻¹; λ_{max} 197 mmu (heptano), δ 5.2, 4.8, p.p.m.
El análisis cromatográfico de capa delgada mostró cuatro
manchas (gel de sílice, desarrollado con éter de benceno 5:1).

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, los
otros compuestos de tetrahidropirano-2-il mencionados arri-
ba, después del Ejemplo 12, se transformaron en los corres-
pondientes compuestos de hidroxil.

Ejemplo 14 6-(heptenilo)biciclo [3.1.0.] hexano-
3-ol (XII, R₂= pentilo, R₃ y R₄ =H)



343930

1 Una solución al 15% de butil litio en hexano (45
ml) se agregó bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solu-
ción agitada de 31 g. de bromuro de hexiltrifenilfosfonio
5 en 400 ml. de benceno. La mezcla de color naranja se agitó
durante 15 minutos, después de lo cual se agregaron a gotas
agitando durante 15 minutos, 9,6 g. de exo sin 3- [(tetra-
hidropirano-2-il)oxi] biciclo [3.1.0.] hexano-6-carboxalde-
hído (del Ejemplo 7) disuelto en 70 ml. de benceno. La mez-
10 cla de reacción resultante se calentó y agitó durante 3 ho-
ras a 60 - 70°C. La mezcla se enfrió después y se filtró,
y el filtrado fué lavado con agua, secado con sulfato sódico
anhidro y se evaporó hasta alrededor de un volumen de 100
ml. Éste fué diluido con un volumen igual, de una mezcla
15 isomérica de hexano y después se filtró a través de gel de
sílice. La evaporación dió 9,4 gramos de un producto acei-
toso, que fué refluido durante una hora en 300 ml. de metan-
ol conteniendo 600 mg. de ácido oxálico. El metanol fué
eliminado después a presión reducida, y el residuo fué di-
20 suuelto en dietiléter. La solución de dietiléter se lavó su-
cesivamente con solución acuosa de bicarbonato sódico y agua,
y se secó con sulfato sódico anhidro. La evaporación del
dietiléter dió un residuo, que fué cromatografiado sobre gel
de sílice. La elución con una mezcla de hexanos isoméricos
25 y etil acetato (95:5) dió 3,3 g. de 6-exo(cis-1-heptenilo)
biciclo [3.1.0.] -hexano-3-sin-ol. Ulterior elución del mis-
mo eluente dió 0,7 g. de 6-exo-(trans-1-heptenilo)biciclo
[3.1.0.] -hexano-3-sin-ol. La cromatografía de fase de va-



343930

1 por (columna de goma de silicona al 10% de 6 pies a 170°C) dió tiempos de retención de 9 minutos para el alcohol cis y 11 minutos para el alcohol trans.

5 Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{22}O$: C, 80,35; H, 11.41

Hallado para alcohol cis : C, 80.22; H, 11.26

Hallado para alcohol trans : C, 79.68; H, 11.44

10 El procedimiento del Ejemplo 14 también fué seguido utilizando exo anti 3-[(tetrahidropirano-2-il)oxi]bicyclo [3.1.0.]hexano-3-carboxaldehído (del Ejemplo 8). La mezcla resultante de alcoholes fué cromatografiada sobre un gel de sílice impregnado con un nitrato de plata acuoso al 50% a 100°C y se secó a 110°C. La elución con una mezcla de hexa-
15 nos isoméricos y acetato de etilo (85:15) dió 6-exo- (trans-1-heptenilo)bicyclo [3.1.0.]hexano-3-anti-ol. La ulterior elución con una mezcla de hexanos isoméricos y etil acetato (75:25) dió 6-exo-(cis-1-heptenilo)bicyclo [3.1.0.]hexano-3-anti-ol.

20 Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{22}O$: C, 80,35; H, 11.41

Hallado para alcohol cis : C, 80.11; H, 11.39

Hallado para alcohol trans : C, 80.70; H, 11.65.

25 Ejemplo 15 6-(1-heptenil-3-[(tetrahidropirano-2-il)oxi]bicyclo [3.1.0.]hexano (XV, R_2 = pentilo, R_3 y R_4 =H).

Una solución de 1.43 g de exo 3-[(tetrahidropirano-2-il)oxi]bicyclo [3.1.0.]hexano-6-carbinol (XVI, R_4 =H) y 5,56 g. de hidrobromuro de trifenilfosfina en 50 ml. de te



8 AUG 1967

- 54.-

343930

1

trahidrofurano seco, se agitó a temperatura ambiente (alrededor de 25°C) durante 46 horas, durante cuyo tiempo se formó un precipitado. El fosforano precipitado se separó por filtración, se lavó dos veces con tetrahidrofurano seco y se secó a presión reducida sobre bolas de KOH, dando un rendimiento de 30% de fosforona fundiéndose a 149 - 150°C, I.R. = 1075, 1050, 1015, 1450, 1435, 1025 y 1040 cm^{-1} .

5

90 mg. de hidruro de sodio (50% en aceite) se lavaron con hexano, secaron en una corriente de nitrógeno y añadieron a 15 ml. de dimetilsulfóxido. La dispersión se mantuvo bajo nitrógeno a 70 - 75°C durante 15 minutos (hasta que se detuvo la devolución de hidrógeno). Después 1 g. del fosforano obtenido como arriba, se añadió en una porción dejando una solución débilmente roja. Una solución de 200 mg. de hexanal en 5 ml. de dimetil sulfóxido se agregó durante 5 minutos y la mezcla se agitó durante 5 horas a 70 - 75°C y dos días a 50°C, después se añadió hielo y agua. La mezcla se extrajo tres veces con dietiléter y los extractos de dietiléter fueron lavados con agua, secados sobre sulfato de magnesio y evaporados dejando un residuo, que fue cromatografiado sobre alúmina (actividad II-III) y eluido con benceno-hexano 1:3. La evaporación de los eluatos dió el mismo exo 6-(1-heptenil)-3 [(tetrahidropirano-2-il)oxi] biciclo [3.1.0.] hexano descrito en el Ejemplo 12. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, pero usando en lugar del 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi] biciclo [3.1.0.] hexano-6-carbinol, el 3- [(tetrahidropirano-2-il)oxi] biciclo [3.1.0.] hexano-6-metil-carbinol del Ejemplo 11, se obtienen el mis-

10

15

20

25

30



7 8

1 **343930**

mo 6-(1-metil-1-heptenil)-3-[(tetrahidropirano-2-il)oxi]
biciclo [3.1.0.] hexano mencionado después del Ejemplo 12.

5 Ejemplo 16. 6-(1-heptenil)biciclo [3.1.0.] hexa-
no-3-ona. (XI, R₂ = pentilo, R₂ y R₄ = H).

La oxidación de 700 mg. de exo 6-(1-heptenil)bici-
clo [3.1.0.]hexano-3-ol (Ejemplo XIII) en acetona con exce-
so de reactivo de Jones, siguiendo el procedimiento del
Ejemplo 6, dió un rendimiento de 85% de un residuo, que fué
10 cromatografiado sobre óxido de aluminio. (actividad II-III),
y eluído con benceno-éter 5:1, para dar una mezcla de isó-
meros exo sin y anti de 6-(1-heptenil)biciclo [3.1.0.] hexa-
no-3-ona (XI), ν 3045, 3010, 1748, 1650, 1160, 1140, 1060,
1040, 870, 840 y 725 cm⁻¹; λ max 214 mmu, espectro de masa
15 192⁺, 117⁺, 174⁺, 164⁺, 163⁺, 149⁺, 150⁺, 135⁺, 122⁺, 109⁺,
107⁺, 136⁺, 96⁺, 93⁺; δ 5.17, 5.32 (multipletes), 2.23
p.p.m.

Análisis:

Calculado para C₁₃H₂₀O:

20 C, 81.20; H, 10.48; mol. peso 192.29

Hallado: C, 81.15; H, 10.40, mol. peso 192
(espectro de masa)

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 16
cada uno de los compuestos hidroxil, a que se hace mención
de acuerdo con el Ejemplo 13, se oxida a las correspondien-
25 tes cetonas.

Ejemplo 17. 6-e-(1-heptenil)biciclo [3.1.0.]
hexano-3-ona (XI, R₂ = pentilo, R₃ y R₄ = H).

Una solución de reactivo de Jones (12 ml., véase



343930

1 Ejemplo 7) se añadió a gotas, bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 10 minutos, una solución de 4.8 g. de 6-exo (cis-1-heptenil)biciclo [3.1.0.] hexano-3-sin-ol (Ejemplo
5 14) en 200 ml. de acetona. La mezcla resultante fué agitada durante 15 minutos a -10°C . Después se añadieron 15 ml. de isopropilalcohol y la mezcla fué diluida con agua y extraída con diclorometano. El extracto fué lavado sucesivamente con solución acuosa de bicarbonato sódico y agua y
10 se secó y evaporó a presión reducida. El aceite resultante fué cromatografiado sobre gel de sílice y eluido con una mezcla hexanos isoméricos y diclorometano (60:40) para dar 3,5 g. de 6-exo-(cis-1-heptenil)biciclo [3.1.0.] hexano-3-ona.

Análisis:

15 Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$:

C, 81.20; H, 10.48

Hallado: C, 80.96; H, 10.43

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17, 6-exo-(cis-1-heptenil)biciclo [3.1.0.] hexano-3-anti-ol (Ejemplo 14) se oxidó a la misma 6-exo-(trans-1-heptenil)biciclo [3.1.0.] hexano-3-ona.

Análisis:

25 Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$: C, 81.20; H, 10.48

Hallado: C, 80.98 H, 10.57

30 Siguiendo el procedimiento arriba indicado, se oxidó 6-exo(trans-1-heptenil)biciclo [3.1.0.] hexano-3-anti-ol a la misma 6-exo-(trans-1-heptenil)biciclo [3.1.0.] hexano-3-ona.



8

- 57.-

343930

1

Ejemplo 18.- 6-exo-(1-heptenil)biciclo [3.1.0.]
hexano-3-ona (XI, R₂= pentilo, R₃ y R₄= H).

5

10

15

20

25

30

Partiendo de -3-ciclopentenol y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 1, 3, (incluyendo isomerización) 5,7, 14 y 17, pero omitiendo todas las separaciones de estereoisómeros, se obtuvo una mezcla de cis y trans 6-exo(1-heptenil)biciclo [3.1.0.]hexano-3-onas. Esta mezcla fue cromatografiada sobre gel de sílice, impregnada con nitrato de plata acuoso al 50%, a 100°C y se secó a 110°C. La elución con una mezcla de hexanos isoméricos y etil acetato (94:6) dió 6-exo(trans-1-heptenil)biciclo [3.1.0.] hexano-3-ona. Ulterior elución con el mismo eluyente pero 92:8, dió 6-exo-(cis-1-heptenil)biciclo [3.1.0.] hexano-3-ona. Por cromatografía de capa delgada (Adsorbosil - ADN-2/25% AgNO₃), la acetona cis tuvo R_F 0.51. La cetona trans tuvo R_F 0.66. La cromatografía de presión de vapor (columna de goma de sílica al 10% de 6 pies, 170°C) dió tiempos de retención de 6 minutos para la cetona cis y 7 minutos para la cetona trans.

Siguiendo los procedimientos cromatográficos descritos en los Ejemplos 17 y 18, cada una de las cetonas mencionadas siguiendo el Ejemplo 16 se separó en los isómeros individuales exo-cis y exo-trans.

Ejemplo 19. Morfolino enamina de 6-exo-(1-heptenil) biciclo [3.1.0.] hexano-3-ona (X, R₂ = pentilo, R₃ y R₄ = H).
Una mezcla de 100 mg. de 6-exo-(1-heptenil)biciclo [3.1.0.] hexano-3-ona (del Ejemplo 16), 2 ml. de morfolino



343930

1 y unos pocos cristales de ácido p-toluenosulfónico en 0,5
ml. de benceno, se hizo refluir bajo nitrógeno, durante al-
rededor de 7 horas, habiéndose eliminado agua con un sifón.
Después de este periodo la mezcla fué enfriada y lavada con
5 bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa de benceno fué
separada, después secada sobre sulfato sódico y evaporada,
dejando un rendimiento cuantitativo de la morfolino enami-
na de 6-(1-heptenil)biciclo [3.1.0.]hexano-3-ona; γ . 3100,
3075, 3050, 1625, 1120, y 732 cm^{-1} . Esta enamina fué usa-
10 da sin purificación para la fase siguiente.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19, pero
usando pirrolidina y piperidina separadamente en lugar de
morfolino, se obtuvieron las correspondientes enaminas de
15 pirrolidino y piperidina.

También siguiendo el procedimiento del Ejemplo
19, pero usando separadamente, en lugar de la 6-(1-heptenil)
biciclo [3.1.0.]hexano-3-ona del Ejemplo 16, la correspon-
diente 6-exo-(cis-1-heptenil)biciclo [3.1.0.]hexano-3-
ona y 6-exo-(trans-1-heptenil)biciclo-[3.1.0.]hexano-3-
20 ona de los Ejemplos 17 ó 18, se obtuvieron las correspon-
dientes enaminas morfolino.

Ejemplo 20. Etil 6-exo-(1-heptenil)-3-oxobiciclo
[3.1.0.]hexano-2-heptanoato (VIIIa).

25 La enamina obtenida por el Ejemplo 19 fué disuel-
ta en 2 ml. de benceno seco, y 130 mg. de etil 7-yodohepta-
noato en 10 ml. de benceno se añadió a 25°C. durante un pe-
riodo de 30 minutos. La mezcla fué tratada después a re-



343930

1
5
10
15
20
25
30

flujo durante 40 horas bajo nitrógeno, se refrigeró, mezcló con 40 ml de agua y agitó durante 2 horas. Las capas fueron separadas y la capa de agua fué extraída tres veces con benceno. Los extractos de benceno fueron combinados y lavados con ácido clorhídrico al 3% frío al hielo y después con agua hasta neutralidad, La solución de benceno fué secada sobre sulfato de magnesio y evaporada, dejando 220 mg, de etol 6-exo-(1-heptenil)-3-oxobiciclo [3.1.0.] hexano-2-heptanoato; γ 3.200, 3050, 3025, 1750, 1680, 1182, y 732 cm^{-1} . La cromatografía de capa delgada mostró una mancha principal a R_f 0.62 (gel de sílice desarrollado con cloroformo) y una mancha menor a R_f 0.68:

Ejempló 21. Metil 6-exo(1-heptenil)-3- oxobiciclo [3.1.0.] hexano-2-heptanoato.

A una solución de 110 mg. de la enamina, obtenida según el Ejemplo 19, en 30 ml. de dimetilsulfóxido anhidro se agregó de una vez 500 mg. de metil 7-yodoheptanoato. La mezcla fué agitada bajo nitrógeno durante 4 horas a 65 - 75°C. Después de enfriar, se agregó 30 ml. de agua; y la mezcla fué agitada durante 4 horas a una temperatura de alrededor de 25°C. Después de ulterior dilución con 300 ml. de agua, la mezcla fué extraída con 4 porciones de dietiléter. Los extractos combinados de éter fueron lavados con agua, secados y evaporados a presión reducida para dar 338 mg. de una pasta oscura conteniendo el deseado 6-exo-(1-heptenil)-3-oxo-biciclo [3.1.0.] hexano-2-heptanoato más algunos reactantes de partida. Esta pasta fué usada sin purificación para la subsiguiente reducción de acuerdo con el Ejem

1
5
10
15
20
25
30

343930

plo 42.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 20, cada una de las otras enaminas mencionadas después del Ejemplo 19, se hizo reaccionar separadamente con etil 7-yodohexanoato para dar las correspondientes cetonas alquilizadas VIIIa, es decir, R_{10} es etilo, C_nH_{2n} es hexametileno, y $-CR_4 = CR_2R_3$ es cis-1-heptenilo, trans-1-heptenilo, 1-metil-1-heptenilo, 1-etil-1-heptenilo, 1-propil-1-heptenilo-1-isopropilo-1-heptenilo, vinilo y 1-butenilo.

También siguiendo el procedimiento del Ejemplo 20, pero usando separadamente, en lugar del etil 7-yodohexanoato, etilyodoacetato, etil-4-yodobutirato, etil 4-yodopentanoato y etil 9-yodononanoato, se obtuvieron las correspondientes cetonas alquilizadas VIIIa, es decir, R_{10} es etilo, $-CR = CR_2R_3$ es 1-heptenilo, y C_nH_{2n} es metileno, tetrametileno, 1-metiltetrametileno y octametileno.

Ejemplo 22. Etil 6-exo-(1-heptenil)-3-oxobiciclo [3.1.0.] hexano-2-heptanoato (VIIIa) y ácido 6-exo-(1-heptenil)-3-oxo-biciclo [3.1.0.] hexano-2-heptanóico (VIII, $R_1 = H$).

Se preparó butóxido terciario de potasio, disolviendo 21,72 mg. en 5 ml. de butanol terciario y evaporando el disolvente bajo nitrógeno. El residuo de butóxido terciario de potasio fué suspendido en 10 ml. de benceno, y 100 mg. de 6-exo-(1-heptenil)biciclo [3.1.0.] hexano-3-ona (del Ejemplo XVI) se agregó rápidamente a la suspensión mientras se agitaba. La mezcla fué calentada a reflujo du-



= 61.-

343930

1 rante 30 minutos; después se añadieron a gotas 134 mg. de
etil 7-bromoheptanoato (a través de una jeringa) durante
un período de 30 minutos. El calentamiento se continuó du-
5 rante 6,5 horas. Después la mezcla fué enfriada y se añ-
dió agua de hielo, seguido esto de una gota de ácido clorhí-
drico concentrado. Fueron separadas las capas acuosa y or-
gánica, y la capa acuosa fué extraída primero con dietilé-
ter y después con acetato de etilo. Los extractos orgáni-
cos fueron combinados, secados con sulfato sódico anhidro,
10 y evaporados para dar 190 mg. de etil 6-exo-(1-heptenil)
-3-oxibiciclo [3.1.0.]hexano-2-heptanoato.

El heptanoato así obtenido, fué suspendido en 7
ml. en solución acuosa al 2,5% de carbonato sódico y se
15 agitó a 120°C de temperatura de baño durante 3.5 horas.
Después la mezcla fué enfriada, diluida con 10 ml. de agua,
y extraída tres veces con dietiléter. La capa acuosa fué
enfriada y hecha ácida y después extraída sucesivamente con
cloroformo y etilacetato. Los extractos orgánicos combina-
dos fueron secados sobre sulfato sódico anhidro y evapora-
20 dos para dar un residuo, que fué cromatografiado sobre 5 g.
de gel de sílice y eluido con benceno. La evaporación de
los eluatos dió un ácido 6-exo(1-heptenil)-3-oxobiciclo
[3.1.0.]hexano-2-heptanóico: γ 3050, 3025, 1750, 1625,
25 1170 y 735 cm^{-1} , λ max 213 μm (etanol).

Ejemplo 23. Metil 6-exo-(1-heptenil)-3-oxobici-
clo [3.1.0.]hexano-2-heptanoato (VIIIa).

A una solución de 4 equivalentes de butóxido ter-

343930



- 62.-

1
ciario de potasio en 15 ml. de 1,2-dimetoxietano se añadie-
ron 100 mg. de 6-exo-(1-heptenil)biciclo [3.1.0.] hexano-
3-ona (del Ejemplo 16). Una solución de 6 equivalentes de
5 metil 7-yodoheptanoato en 2 ml. de 1,2-dimetoxietano seco
fue inyectada con una jeringa (atmósfera de nitrógeno).
La mezcla fue refluída y agitada, siguiendo el avance de la
reacción, sometiendo muestras de la mezcla de reacción a
cromatografía de capa delgada. El deseado compuesto VIIIa
10 comenzó a formarse después de 6 horas y alcanzó un máximo
aproximadamente a 25 horas, en cuyo tiempo la mezcla de
reacción fue enfriada, diluida con agua de hielo, acidulada
con ácido clorhídrico diluido y extraída con dietiléter.
El extracto de dietiléter fue secado y evaporado para dar
15 un aceite. El aceite fue cromatografiado sobre 3,5 g. de
óxido de aluminio (actividad II-III). El yodo éster inicial
fue eluido con hexano-benceno (3:1). Ulterior elución con
benceno dió el deseado metil 6-exo-(1-heptenil)-3-oxobici-
clo [3.1.0.] hexano-2-heptanoato más alguna de la cetona
20 reactante. Esta mezcla fue usada sin ulterior separación
para subsiguiente reducción de acuerdo con el Ejemplo 42.

Ejemplo 24. Metil 6-exo-(trans-1-heptenil)-3-
oxo-biciclo [3.1.0.] hexano-2-heptanoato (VIIIa)

Una mezcla de 5,00 g. de 6-exo-(trans-1-heptenil)
25 biciclo [3.1.0.] hexano-3-ona (del Ejemplo 17) 21.0 g. de
metil yodoheptanoato y 500 ml. de tetrahidrofurano se agi-
tó y enfrió a + 5°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Una
solución de 3,80 g. de butóxido terciario de potasio en un
30



343930

- 63.-

1
5
10
15
20
25
30

1. de tetrahidrofurano se añadió, agitando, a + 5°C. durante 60 minutos. Después de estar completa la adición y de haber comenzado a volverse de color castaño la mezcla de reacción y de depositarse un precipitado blanco de yoduro de potasio, se añadieron 50 ml. de ácido clorhídrico al 5%. La mezcla fué después concentrada a presión reducida (baño de 40°C.) a 350 ml., diluída con 250 ml. de agua y extraída con 3 porciones sucesivas de 200 ml. de etil acetato. Los extractos combinados fueron lavados primero con 150 ml. de tiosulfato sódico acuoso al 5% y después con solución acuosa de cloruro sódico y después fueron secados con sulfato magnésico anhidro. La evaporación a presión reducida dió un aceite, que fué desprovisto de yodo éster sin reaccionar y de cetonas sin reaccionar a presión de 40 - 70 micras. El aceite residual fué cromatografiado sobre 1 kg. de gel de sílice. Después de elución con 5 l. de hexanos isoméricos, 5 l. de una mezcla de hexanos isoméricos y etil acetato (97:5), y 5 l. de una mezcla de hexanos isoméricos y etil acetato (95:5) ulterior elución con 3 l. del tercer eluyente, dieron, después de evaporación, 1,23 g. del isómero alfa de metil 6-exo-(trans-1-heptenil)-3-oxo-biciclo [3.1.0.] hexano-2-heptanoato. Después de elución con otro litro del tercer eluyente, ulterior elución con 5 l. del mismo eluyente dieron, después de evaporación, 1,23 g. del isómero alfa de metil-6-exo-(trans-1-heptenil)-3-oxo-biciclo [3.1.0.] hexano-2-heptanoato. Después de elución con otro litro del tercer eluyente, ulterior elución con 5 l. del mismo eluyente dieron después de evaporación, 0,813 g. del isó-



343930

1 mero beta de metil 6-exo-(trans-1-heptenilo)-3-oxobiciclo
3.1.0. hexano-2-heptanoato.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24, pero
usando 8,00 g. de 6-exo(cis-1-heptenil)biciclo 3,1.0. hexa
no-3-ona (del Ejemplo 17) en lugar de la cetona trans y co-
rrespondientes cantidades mayores de diluyentes y otros
reactantes, se obtuvo un rendimiento de 15,1% del isómero
10 alfa de metil 6-exo-(cis-1-heptenil)-3-oxobiciclo [3.1.0.]
hexano-2-heptanoato y rendimiento de 17,7% del isómero beta
de metil 6-exo-(cis-1-heptenil)-3-oxobiciclo [3.1.0.] hexan-
-2-heptanoato.

15 Ejemplo 25 2-tetrahidropiranyl éter de 7-bromo-
heptanol (XXXIX) dihidropirano y unas pocas gotas de oxiclo
ruro de fósforo se mantuvo durante 4 horas a 25°C. Después
se añadió sacudiendo hidróxido de potasio con agua y después
de secar, el extracto de dietiléter fué evaporado para dar
un aceite, que fué destilado a presión reducida para dar
el 2-tetrahidropiranyléter de 7-bromoheptanol; punto de
20 ebullición 113°C. a 5 mm.

Ejemplo 26 Acetalo cíclico de 7-bromoheptanal
(XXXVI)

25 Una solución de 2 g. de 7-bromoheptanal, 14 g. de
etileno glicol, 25 ml. de benceno y unos pocos miligramos
de ácido p-toluenosulfónico se hizo refluir durante tres
horas, eliminándose el agua desprendida, con un sifón. La
mezcla de reacción fué lavada con agua. El benceno fue eli-
minado después por destilación a presión reducida, y el re-
siduo fué destilado a 0,5 mm para dar el acetalo cíclico de
30



F 8 800

- 65.-

343930

1 7-bromoheptanal.

Ejemplo 27 Compuesto XXXVIII (C_nH_{2n} = hexametileno, R_8 = 2-tetrahidropiraniilo)

5 El reactivo de Grignard del éter de 2-tetrahidropiraniilo de 7-bromoheptanol (1,13 g.) se preparó en 5 ml. de tetrahidrofurano con 90 mg. de polvo de magnesio y un pequeño cristal de yodo. Una solución de 1,42 ml. del mono-
10 epóxido de ciclopentadieno (J. Am. Chem. Soc. 82, 4328 (1960) en 9 ml. de tetrahidrofurano se añadió durante 30 minutos, en una atmósfera de nitrógeno con agitación, a la solución de Grignard. Se continuó la agitación durante 2 horas y la mezcla de reacción fué vertida después sobre hielo triturado conteniendo cloruro amónico. Después de haberse derretido
15 el hielo, la mezcla fué extraída con dietiléter y el extracto fué secado y evaporado para dar 1 g. de un residuo. Este residuo fué cromatografiado sobre 25 g. de óxido de aluminio (actividad II-III). La elución con una mezcla de hexano y benceno eliminó el material de partida. Ulterior
20 elución con benceno dió, después de la evaporación, 340 mg. de una mezcla de alcoholes. Esta mezcla fué separada ulteriormente por cromatografía preparativa de capa delgada sobre gel de sílice con éter de benceno-dietilo (60 : 40). Se obtuvo el compuesto XXXVIII (R_8 = 2-tetrahidropiraniilo, C_nH_{2n} = hexametileno), (300 mg.) con R_f 0.72. I.R. 3400, 3050,
25 1120, 1040 cm^{-1} . También se obtuvo el correspondiente alcohol beta (25 mg.; R_f 0.68).

Ejemplo 28 Compuesto XXXV (C_nH_{2n} = hexametileno R_9 = etileno).

30



343930

1 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, el
reactivo de Grignard del acetalo cíclico de 2-bromohepta-
nal se hizo reaccionar con el mono-epóxido de ciclopenta-
5 dieno. Se obtuvieron y separaron dos alcoholes como en el
Ejemplo 27. El alcohol principal era el compuesto XXXV
(C_nH_{2n} = hexametileno, R_9 = etileno).

Ejemplo 29 Compuesto XXXVII (C_nH_{2n} = hexametileno, R_n y R_{2n} = 2-tetrahidropirani-
10 no).

Una mezcla del compuesto XXVIII del Ejemplo 27
(300 mg.) y 160 mg. de dihidropirano se enfrió a 0°C. Una
gota de oxiclорuro de fósforo se agregó y la mezcla se agi-
tó durante tres horas a 0-10°C. Se añadió hidróxido potá-
sico diluido y la mezcla se extrajo con dietiléter. El
15 extracto fué lavado, secado y evaporado para dar un residuo
que fué cromatografiado sobre 7 g. de óxido de aluminio
(Actividad II-III). La elución con hexano dió 320 mg. del
compuesto XXXVII (C_nH_{2n} = hexametileno, R_7 y R_8 = 2-tetra-
hidropirani-
20 no. I. R. 3050, 1140, 1130, 1035 cm^{-1}).

Ejemplo 30 Compuesto XXXIV (C_nH_{2n} = hexametileno, R_7 = 2-tetrahidropirani-
25 no, R_9 = etileno)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 29, com-
puesto XXXV del Ejemplo 28 se hizo reaccionar con dihidro-
pirano para dar el correspondiente 2-tetrahidropirani-
30 léter.

Ejemplo 31 Compuesto XXVII (C_nH_{2n} = hexametileno, R_7 y R_8 = 2-tetrahidropirani-
35 no, R_4 = hidrógeno).

El compuesto XXXVII del Ejemplo 29 (320 mg.) se
calentó a 100 - 110°C. en la presencia de 1 mg. de polvo
de cobre, mientras que se añadió etil diazoacetato (0,6 ml.)
40



343930

1 con alrededor de una gota cada 30 minutos, durante un perio-
do de 6 horas. La mezcla fué enfriada, diluida con hexano-
dietiléter (1 : 1) y se filtró. La evaporación de los disol-
5 ventes dió un residuo (compuesto XXIX) que se disolvió en
dietiléter anhidro y se añadió agitando a 250 mg. de hidru-
ro de litio aluminio en 25 ml. de dietiléter. El residuo
después de aislamiento, como en el Ejemplo 5, se cromatogra-
fió sobre 7 g. de óxido de aluminio (actividad II-III).
10 Después de elución con hexano, ulterior elución con benceno
dietiléter (1 : 1) dió, después de evaporación, el compues-
to XXVII, mezcla exo y endo (C_nH_{2n} = hexametileno, R_7 y
 R_8 = 2-tetrahidropiraniilo, R_4 = hidrógeno). I. R. 3480, 3080,
3060, 3025, 1140, 1120, 1040, 1030, 1020 cm^{-1} .

15 En otra fase el compuesto intermedio XXIX se tra-
tó con metóxido de sodio, como en el Ejemplo 2. La subsi-
guiente reacción con hidruro de litio aluminio dió solamen-
te el isómero exo del compuesto XXVII.

20 Ejemplo 32 Compuesto XXXI (C_nH_{2n} = hexametileno,
 R_7 = 2-tetrahidropiraniilo, R_8 = etileno, R_4 = H).

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31, el com-
puesto XXXIV del ejemplo 30 se hizo reaccionar con etil dia-
zoacetato, el producto se isomerizó con metóxido de sodio y
después se redujo con hidruro de litio aluminio para dar el
correspondiente alcohol primario exo.

Ejemplo 33 Compuesto XXVI (C_nH_{2n} = hexametileno,
 R_7 y R_8 = 2-tetrahidropiraniilo, R_4 = H).

Una solución del isómero exo del compuesto XXVII



343930

1 del Ejemplo 31 en 5 ml. de acetona, se mezcló a -5 hasta
-10°C con 0,2 ml. de reactivo de Jones (Ejemplo 7). La
mezcla se agitó durante otros 7 minutos a -5°C. Después
5 se añadió isopropilalcohol, seguido de agua. La extracción
con dietiléter, lavado del extracto con carbonato sódico
acuoso, desecación del extracto y evaporación, dieron 71 mg.
de residuo. La cromatografía del residuo sobre 5 g. de gel
de sílice y elución con benceno dieron el compuesto exo
10 XXVI (C_nH_{2n} = hexametileno, R_7 y R_8 = 2-tetrahidropirani-
 R_4 = H). I.R. 3060, 3025, 2710, 1700, 1140, 1040, 720 cm^{-1} .

Ejemplo 34 Compuesto XXX (C_nH_{2n} = hexametileno,
 R_7 = 2-tetrahidropirani- R_9 = etileno, R_4 = H).

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33, el
compuesto exo XXXI del Ejemplo 32 se oxidó con reactivo de
Jones para dar el correspondiente aldehído exo.

Ejemplo 35 Compuesto XXIII (C_nH_{2n} = hexametileno,
 R_7 y R_8 = 2-tetrahidropirani- R_3 y R_4 = H, R_2 = pentilo).

20 A 5 ml. de una suspensión de dietiléter conteniendo
100 mg. de hexano al 22% en una atmósfera de nitrógeno.
Se formó un color rojo. El compuesto exo XXVI del Ejemplo
33 (71 mg.) en 5 ml. de dietiléter se agregó de una vez.
Después de unos pocos minutos, se evaporó el dietiléter y
se añadieron 15 ml. de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla
25 fué agitada y refluída durante 4 horas. El disolvente se
evaporó después a presión reducida y el residuo se extrajo
con dietiléter. El extracto fué lavado con agua, secado y
evaporado para dar un residuo sólido que fué cromatografía

30



343930

1

do sobre 5 g. de óxido de aluminio (actividad II-III). La elución con hexano-benceno (3 : 1) dió una mezcla de los isómeros cis y trans del compuesto exo XXIII (C_nH_{2n} = hexametileno, R_7 y R_8 = 2-tetrahidropiraniilo, R_3 y R_4 = H, R_2 = pentilo). I.R. 3060, 3040, 1650, 1140, 1120, 1040, 1020 cm^{-1} .

5

Ejemplo 36 Compuesto XXV (C_nH_{2n} = hexametileno, R_7 = 2-tetrahidropiraniilo, R_9 = etileno, R_3 y R_4 = H, R_2 = pentilo).

10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35, el compuesto exo XXX del Ejemplo 34 fué transformado a la correspondiente olefina exo de Wittig.

Ejemplo 37 Compuesto XXII (C_nH_{2n} = hexametileno, R_3 y R_4 = H, R_2 = pentilo).

15

Una suspensión de 64 mg. del compuesto exo XXIII del Ejemplo 35 en 4 ml. de metanol, conteniendo 3 mg. de ácido oxálico, se hizo refluir durante 3 horas. La solución clara resultante fué evaporada y el residuo fué extraído con dietiléter. El extracto fué lavado con NaOH acuoso al 6%, se secó y evaporó para dar una mezcla de los isómeros cis y trans del compuesto exo XXII (C_nH_{2n} = hexametileno, R_3 y R_4 = H, R_2 = pentilo). I.R. 3400, 3060, 3030, 1055 cm^{-1} .

20

Ejemplo 38 Compuesto XXIV (C_nH_{2n} = hexametileno, R_3 y R_4 = H, R_2 = pentilo).

25

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 37, el compuesto exo XXV del Ejemplo 36 se hizo reaccionar con ácido oxálico para dar el correspondiente compuesto hidroxilado.

Ejemplo 39 Compuesto VIIIb (C_nH_{2n} = hexametileno,

30



343930

1 R_3 y R_4 = H, R_2 = pentilo).

5 Una solución de 34 mg. de la mezcla XXII de isó-
mero exo cis-trans del Ejemplo 37, en 4 ml. de acetona, se
enfrió a 0°C. y se añadió rápidamente 0,2 ml. de reactivo
de Jones (Ejemplo 7) en 1 ml. de acetona. La mezcla fué
agitada a 0°C. durante 10 minutos. Después se añadió iso-
propil alcohol, seguido de agua de hielo. La extracción
con dietiléter y evaporación del extracto dió 7 mg. del com-
10 puesto VIIIb. exo cis-trans (C_nH_{2n} = hexametileno, R_3 y R_4 =
H, R_2 = pentilo). Este compuesto tuvo el mismo aspecto in-
frarrojo y R_1 que el compuesto VIIIb preparado de acuerdo
con el Ejemplo 44.

15 Siguiendo el procedimiento arriba indicado, se
preparó el mismo compuesto VIIIb exo cis-trans por oxida-
ción de Jones del compuesto XXIV del Ejemplo 38.

Ejemplo 40 metil 6-exo-(1-heptenil)-3-hidroxibi-
ciclo [3.1.0] hexano-2-heptanoato. (XIII).

20 Una solución de metil 6-(1-heptenil)-3-oxobiciclo
[3.1.0.] hexano-2-heptanoato (500 mg.) preparado de acuerdo
con el Ejemplo 20, en 26 ml. de dimetilformamida, se mezcló
lentamente con borohidróxido de sodio (110 mg.) en 6,5 ml.
de agua en el alcance de 20 a 22°C. La mezcla resultante
se agitó a 20°C. durante 4 horas y después fué enfriada y
25 mezclada con un volumen igual de ácido acético acuoso al
10%. Aquella mezcla fué vertida dentro de 500 ml. de agua
y la suspensión resultante fué extraída 4 veces con dietil-
éter. Los extractos combinados fueron secados con sulfato



8 100 199

343930

1 sódico anhidro y evaporados. El residuo fué sometido a cro-
matografía de capa delgada preparativa sobre gel de sílice
con hexano-acetona (4 : 3). El material con R_f 0.33, fué
5 eluído para dar metil 6-exo-(1-heptenil)-3-hidroxibiciclo
[3.1.0.] hexano-2-heptanoato. I.R. 3400, 3100, 3075, 3030,
1020, 1745, y 1180 cm^{-1} . Este producto exo es una mezcla
de isómeros alfa y beta, que se separa por ulterior cromato-
grafía de capa delgada sobre gel de sílice.

10 Ejemplo 41 Acido 6-exo-(1-heptenil)-3-hidroxibi-
ciclo [3.1.0.] hexano-2-heptanóico (XIII).

Una solución de metil 6-(1-heptenil)-3-hidroxibi-
ciclo [3.1.0.] hexano-2-heptanoato (17 mg.) del Ejemplo 40
en 5 ml. de metanol conteniendo 0,5 ml. de solución de car-
bonato sódico acuoso al 10%, se calentó a 55°C. durante 2
15 horas.

La mezcla resultante se enfrió después a 0°C, se
aciduló con ácido clorhídrico a pH 2 y se extrajo con die-
tiléter. La solución de dietiléter fué lavada, secada con
20 sulfato sódico anhidro y se evaporó para dar ácido 6-(hep-
tenil)-3-hidrobiciclo [3.1.0.] hexano-2-heptanóico. I.R.
1745 y 1700 cm^{-1} .

Ejemplo 42 Metil 6-exo-(1-heptenil)-3-hidroxibi-
ciclo [3.1.0.] hexano-2-heptanoato (XIII).

25 La pasta oscura del Ejemplo 21 fué disuelta en 4
ml. de dimetilformamida y se enfrió a 20°C. Una solución
de dos equivalentes de borohidruro sódico en 1 ml. de agua
se añadió a gotas por debajo de 20°C. La mezcla se agitó



343930

1 durante cuatro horas. El exceso de borohidruro se destruyó
después con ácido acético acuoso al 10%. La extracción por
diethyléter seguida de evaporación, dió 300 mg. de un aceite
5 incoloro, que fué cromatografiado sobre 7 gramos de óxido
de aluminio (actividad II-III). Después de elución con
hexano, ulterior elución con benceno-diethyléter (1 : 1)
dió metil 6-exo-(1-heptenil)-3-hidrobiciclo [3.1.0.] hexano
-2-heptanoato. La cromatografía de capa delgada sobre gel
10 de sílice impregnado con 3% de nitrato de plata y diethylé-
ter-benceno (6 : 4) dió R_f 0.33 I.R. 3400, 3095, 3085,
3045, 1745, 1615, 1242 cm^{-1} .

Ejemplo 43 Acido 6-exo-(1-heptenil)-3-hidroxibi-
ciclo [3.1.0.]hexano-2-heptanóico (XIII).

15 El metil éster (20 mg.) del Ejemplo 42 fué disuel-
to en 5 ml. de metanol y agitado durante 4 horas con 15 mg.
de hidróxido sódico a 25°C. La mezcla fué diluída después
con agua de hielo y extraída con diethyl éter. La capa al-
calina acuosa fué después acidulada con ácido clorhídrico
20 diluído y extraída con diethyléter. El extracto fué secado
y evaporado para dar ácido 6-exo-(1-heptenil)-3-hidroxibi-
ciclo [3.1.0.] hexano-2-heptanóico.

Ejemplo 44 Acido 6-exo-(1-heptenil)-3-oxobiciclo
[3.1.0.]hexano-2-heptanóico. (VIII).

25 El ácido hidroxil (10 mg.) del Ejemplo 43 fué di-
suelto en 5 ml. de acetona y enfriado a -5°C. Un ligero
exceso de reactivo de Jones diluído 1 : 1 con acetona, fué
añadido. La mezcla fué agitada durante 5 minutos a -5°C,
y después el exceso de reactivo de Jones fué destruido con



8 ABO. 1967

- 73.-

343930

1 alcohol de isopropilo. Se añadió agua y la mezcla se extra
jo con dietiléter. El extracto fué lavado con agua, secado
y evaporado, para dar 7 mg. de ácido 6-exo-(1-heptenil)-3-
5 oxobiciclo [3.1.0.]hexano-2-heptanóico. I.R. 3100, 3070,
3045, 1745, 1700 y 1620 cm^{-1} .

Ejemplo 45 Metil 6-exo-(cis-1-heptenil)-3-hidro-
xibiciclo 3.1.0. hexano-2- α -heptanoato (XIII).

Una solución de 175 mg. de metil 6-exo-(cis-1-hep-
10 tenil)-3-oxo-biciclo [3.1.0.]hexano-2- α -heptanoato (del
Ejemplo 24) en 8 ml. de isopropil alcohol se ebfrío con un
baño de hielo. Una solución de 100 mg. de borchidruro de
sodio en 1,5 ml. de agua se agregó rápidamente agitando.
La mezcla fué agitada durante 2 : 25 horas con refrigera-
15 ción. Después se añadió acetona (2 ml.) y, después de po-
cos minutos, se añadió una solución de 0,5 ml. de ácido acé-
tico en 10 ml. de agua. La mezcla fué concentrada y extraí-
da con etil acetato. El extracto fué lavado con solución
acmosa de cloruro sódico y después secado y evaporado para
20 dar un aceite, que fué cromatografiado sobre 17 g. de Flo-
risil (silicato de magnesio). La elución con una mezcla de
hexanos isoméricos de acetona (97;3) dió 60 mg. de alcohol
beta y 27 mg. del alcohol alfa. La cromatografía de capa
delgada sobre gel de sílice con ciclohexano-etil acetato
25 (75:25) dió R_f 0.49 para el alcohol beta y R_f 0.40 para el
alcohol alfa.

Ejemplo 46 Metil 6-exo-(cis-1-heptenil)-3-hidro-
xibiciclo [3.1.0.]hexano-2- β -heptanoato (XIII)

Una solución de 600 mg. de metil 6-exo-(cis-1-hep-

30



343930

1 tenil)-3-oxo-biciclo 3.1.0. hexano-2- β -heptanoato (del
Ejemplo 24) en 25 ml. de isopropilalcohol se enfrió con un
baño de hielo. Una solución de 500 mg. de borohidruro de
5 sodio en 3 ml. de agua se añadió rápidamente, agitando.
El baño de hielo fué eliminado y la mezcla se agitó durante
3.5 horas. Después se añadió en pequeñas porciones una so-
lución de 1 ml. de ácido acético en 25 ml. de agua, después
10 de lo cual la mezcla fué concentrada a presión reducida a
1/2 volumen y extraída con etil acetato. El extracto fué
lavado con solución de cloruro sódico acuoso, secado y eva-
porado para dar un aceite, que fué cromatografiado sobre
50 g. de Florisil. La elución con una mezcla de hexanos
isoméricos y acetona (97.5 : 2.5) dió 58 mg. del alcohol
15 beta. La ulterior elución con el mismo sistema disolvente,
pero 95:5, dió 78 mg. del alcohol alfa. La cromatografía
de capa delgada sobre gel de sílice con ciclohexano-etil
acetato (75:25) dió R_f 0.58 para el alcohol beta y R_f 0.38
para el alcohol alfa.

20 Ejemplo 47 Etil 6-exo-(1,2-epoxiheptil)-3-oxobi-
ciclo [3.1.0.]hexano-2-heptanoato. (IX).

Etil 6-exo-(1-heptenil)-3-oxobiciclo [3.1.0.] he-
xano-2-heptanoato (5 mg. del Ejemplo 20) se disolvió en 3
ml. de cloroformo seco y la solución fué enfriada a 5°C.
25 Una solución de ácido perláurico (3 mg.) en 1 ml. de cloro-
formo se añadió a gotas refrigerando. Después la solución
resultante fué agitada a 5°C durante 90 minutos y después
a 25°C durante 4 horas. El disolvente fué evaporado enton-



343930

1 ces y se añadieron 5 m. de éter de petróleo (30° a 50°C.
fracción) para disolver el ácido láurico. La solución de
éter de petróleo fué decantada y el residuo fué secado bajo
5 hidrógeno para dar etil 6-exo-(1,2-epoxiheptil)-3-oxobici-
clo [3,1.0.] hexano-2-heptanoato.

Ejemplo 48 Racémico etil 7- [3 α -hidroxi-5-oxo-
2-(3-hidroxi-1-octen)-ciclopent-1 α -il] heptanoato (VI)
R₁ es etilo, R₂ es pentilo, R₃ y R₄ son H, C_nH_{2n} es hexame-
10 tileno).

El residuo de óxido obtenido de acuerdo con el
Ejemplo 47, fué disuelto en 2 ml. de ácido fórmico frío
(98%) y la solución fué agitada con 7 equivalentes molares
de formato sódico a 40°C. durante una hora.

15 La mezcla resultante fué evaporada al vacío para
dar un residuo. Este residuo fué suspendido en una mezcla
de 5 ml. de dioxano y 5 ml. de solución acuosa de bicarbona-
to sódico. La suspensión fué agitada a 25°C. durante tres
horas y después fué acidulada con ácido clorhídrico concen-
20 trado para dar racémico etil 7- [3 α -hidroxi-5-oxo-2-(3-hi-
droxi-1-octen)-ciclo-pent-1 α -il] heptanoato en la forma de
un aceite. Este material dió tres manchas cercanas entre
sí con R_F 0.76 sobre un cromatograma de capa delgada (gel
de sílice con 3% de nitrato de plata y el sistema disolven-
25 te M-3).

Ejemplo 49 Racémico etil 7- [3 α -hidroxi-5-oxo-
2-(3-hidroxi-1-octen)ciclopent-1 α -il] heptanoato (VI; R₁
es etilo, R₂ es pentil; R₃ y R₄ son H, C_nH_{2n} es hexametileno).

8 ABO 1957

- 76.-

343930

1

5

10

15

20

25

30

Etil 6-exo-(1-heptenil)-3-oxobiciclo [3.1.0.] hexano-2-heptanoato (36 mg. del Ejemplo 20), se disolvió en 5 ml. de ácido fórmico (98%) y la solución se enfrió al punto de niebla. Una cantidad equimolar de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% fué añadida, y la temperatura de la mezcla elevada hasta alrededor de 25°C. La mezcla fué agitada después a 25°C. durante 90 minutos y después fué evaporada al vacío. El residuo resultante fué suspendido en una mezcla de 5 ml. de dioxano y 5 ml. de solución acuosa saturada de carbonato sódico, y la suspensión fué agitada a 25°C. durante tres horas. La acidulación con ácido clorhídrico concentrado dió después racémico etil 7- [3 α -hidroxi-5-oxo-2-(3-hidroxi-1-octen)-ciclopent-1 α -il] heptanoato en la forma de un aceite. Este material dió tres manchas cercanas entre sí con R_f 0.76 sobre un cromatograma de capa delgada (gel de sílice con 3% de nitrato de plata y el sistema disolvente M-3. Este producto mostró 30% de la actividad del auténtico PGE₁ natural cuando se ensayó para la actividad estimulante de músculo liso sobre la preparación de fondo de estómago de rata.

Ejemplo 50 Racémico metil 7- [3 α ,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-1-octen)-ciclopent-1 α -il] heptanoato (éster racémico de metilo de la mezcla PGF_{1 α} -PGF_{1 β} fórmula II, R₂ es pentilo, C_nH_{2n} es hexametileno).

Una solución de metil 6-exo(1-heptenil)-3-hidroxibiciclo [3.1.0.] hexano-2-heptanoato, (25 mg. del Ejemplo 42) en 3 ml. de ácido fórmico frío al hielo, se mezcló



343930

- 77.-

1 con equivalentes 1.1 de peróxido de hidrógeno acuoso al
30% en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante
se dejó calentar lentamente hasta alrededor de 25°C. duran-
5 te 2.5 horas y después se agitó aproximadamente a 40°C du-
rante 1.5 horas. La mezcla resultante fué evaporada a pre-
sión reducida y el residuo fué mezclado con 3 ml. de solu-
ción acuosa de bicarbonato sódico al 3%. Esta mezcla fué
durante 1.5 horas a alrededor de 25°C.; se aciduló al pH 2,
10 y se extrajo con dietil éter. El extracto de dietil éter
fué lavado con porciones sucesivas de agua hasta que el la-
vado reciente fué neutro y después se secó con sulfato só-
dico anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo aceitoso
fué sometido a cromatografía de capa delgada preparativa
15 sobre gel de sílice impregnado con solución acuosa de nitra-
to de plata al 3%, usando como sistema disolvente etil ace-
tato-metano-agua (160:25:100). Se obtuvieron dos zonas de
compuesto, que fueron eluidas separadamente y aisladas de
la manera usual. La zona de movimiento más rápido, R_f 0,62,
20 contuvo, racémico metil 7- [3 α ,5 α -dihidroxi-2-(3-hidroxi-
1-octen)-ciclopent-1 α -il] heptanoato (PGF₁). La zona de
movimiento más lento contuvo el correspondiente isómero β
(PGF_{1 β}).

25 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 74
y 78, metil 6-exo-(1-heptenil)-3-hidrobiciclo [3.1.0.] he-
xano-2-heptanoato fué oxidado con ácido perláurico y des-
pués tratado con ácido fórmico y formato sódico para dar
los mismos productos arriba descritos en el Ejemplo 50.

6 AGO. 1962



- 78.-

343930

1

Ejemplo 51 Acido racémico 7- [3 α ,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-1-octen)-ciclopent-1 α -il] heptanóico (mezcla racémica PGF_{1 α} -PGF_{1 α}).

5

Una solución de ácido 6-exo-(1-heptenil)-3-hidro-biciclo [3.1.0.] hexano-2-heptanóico (27 mg. del Ejemplo 41) en 3 ml. de ácido fórmico frío al hielo, conteniendo 6 equi-valentes de formato sódico, se mezcló con 1.1 equivalentes de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar lentamen-10 te hasta alrededor de 25°C durante 2.5 horas y después se agitó hasta alrededor de 40°C. durante 1.5 horas. La mezcla resultante fué evaporada a presión reducida para dar un re-siduo pulverulento, que fué sacudido con 3 ml. de solución 15 acuosa saturada de bicarbonato sódico durante 2,5 horas. La solución resultante fué acidulada con ácido clorhídrico diluido hasta pH 2. La extracción con dietiléter y evapora-ción del extracto dió un residuo, que fué sometido a cromatografía de capa delgada preparativa sobre gel de sílice im-20 pregnado con solución de nitrato de plata acuosa al 3%, usán-do como sistema disolvente etil acetato-metanol-ácido acéti-co-isooctano-agua (110:30:35:10:100). Se obtuvieron dos zo-nas de compuesto, que fueron separadamente eluidas y aisla-das de la manera usual. La zona de movimiento más rápido 25 contuvo ácido racémico 7- [3 α ,5 α -dihidroxi-2-(3-hidroxi-1-octen)ciclopent-1 α -il] heptanóico (PGF_{1 α}) y tuvo el mis-mo R_f que el auténtico y natural PGF₁. El espectro de masa y el espectro infrarrojo de material en la zona de movimien-to más rápido fueron los mismos que para el auténtico y na-

30



- 79.-

343930

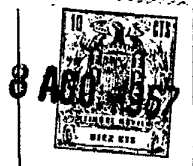
1 tural PGF_1 . El espectro de masa y el espectro infrarrojo
de material en la zona de movimiento más rápido fueron los
mismos que para el auténtico y natural $\text{PGF}_{1\alpha}$. Este $\text{PGF}_{1\alpha}$
5 racémico mostró el 40% de la actividad del auténtico y natu
ral $\text{PGF}_{1\alpha}$ cuando se ensayó para actividad estimulante de
músculo liso sobre la preparación de fondo de estómago de
rata.

10 La zona de movimiento más lento contuvo ácido ra
cémico 7- [3 α , 5 β -dihidroxi-2-(3-hidroxi-1-octen)-ciclopent
-1 α -il] heptanóico ($\text{PGF}_{1\beta}$).

Ejemplo 52 Acido racémico 7- [3 α -hidroxi-5-oxo-
2 β -(3-hidroxi-1-octen)-ciclopent-1 α -il] heptanóico ((VI,
15 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{pentilo}$, R_3 y $R_4 = \text{H}$, $\text{C}_n\text{H}_{2n} = \text{hexametileno}$).

En una caja seca, bajo nitrógeno, 25 mg. de ácido
6-exo(1heptenil)-3-oxobiciclo [3.1.0.] hexano-2 β -heptanóico
20 (del Ejemplo 44) se mezclaron a 25°C., con 4 ml. de ácido
fórmico anhidro, conteniendo 35 mg. de bicarbonato sódico,
y ligeramente menos de un equivalente de peróxido de hidró-
geno acuoso al 90%. Después de agitar durante 3 horas a
25°C., el disolvente fué evaporado a presión reducida y el
residuo fué mezclado con carbonato sódico al 10% en metanol-
agua (1:1) y mantenido durante una hora a 25°C. Después,
25 la adición de ácido clorhídrico, extracción con dietil éter,
deseccación del extracto, y evaporación, dió sobre cromato-
grafía de capa delgada sobre gel de sílice, un rendimiento
de 15% de ácido racémico 7- [3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-hidroxi-1-octen)-ciclopent-1 α -il] heptanóico, con el mismo R_f
que el auténtico PGE_1 .

30



343930

1
5
10
15
20
25
30

Ejemplo 53 Acido racémico 7- [3 α ,5-dihidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octen)-ciclopent-1 α -il] heptanóico (VII, R₁ = H, R₂ = pentilo, R₃ y R₄ = H, C_nH_{2n} = hexametileno)

Una solución conteniendo 20 mg. de ácido 6-exo (1-heptenil)-3-hidroxibiciclo [3.1.0.] hexano-2-heptanóico (del Ejemplo 43) en 2 ml. de ácido fórmico conteniendo 5 equivalentes de bicarbonato sódico (basado en el ácido heptanóico) se enfrió 0°C. Se añadió una cantidad equivalente de peróxido de hidrógeno y la solución fué agitada durante una hora calentando a 25°C. La mezcla fué de nuevo enfriada y después evaporada. Se añadió al residuo, bicarbonato sódico acuoso saturado (3 ml.) y la suspensión fué sacudida durante 45 minutos. Después de extracción con dietil éter, la solución fué enfriada a 5°C, acidulada a pH 3 con ácido clorhídrico 1 N, y enseguida extraída con varias porciones de dietil éter. Los extractos combinados fueron lavados con pequeñas cantidades de agua y después fueron secados y evaporados para dar 17 mg. de un aceite. La cromatografía de capa delgada de este aceite sobre gel de sílice, conteniendo nitrato de plata al 3% con etilacetato-ácido acético, metanol-trimetilpentano-agua (110:30:35:10:100) dieron PGF_{1 α} , racémico, R_f 0,65. Este producto mostró 40% de la actividad del PGF_{1 α} natural, ópticamente activo en un bio-ensayo, cuando se comprobó la actividad estimulante de músculo liso sobre la preparación de fondo de estómago de rata.

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 47 a 53, los otros reactantes de la fórmula VIII y fórmula XIII, descritos en los Ejemplos 20 a 24 y 39 a 46, incluyendo los



1873

343930

1

estereoisómeros individuales, descritos en aquellos Ejemplos, fueron cada uno transformado en los correspondientes compuestos de la fórmula VI y fórmula VII.

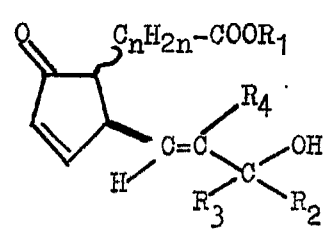
5

También siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 47 a 53, los análogos de 1-metil-1-heptenil, 1-etil-1-heptenil, 1-propil-1-heptenil, 1-isopropil-1-heptenil, vinil, 1-butenil-metileno-tetrametileno, 1-metiltetrametileno y octametileno descritos después del Ejemplo 21, fueron cada uno transformados, antes de reducción de borohidruro, a los compuestos de la fórmula VI, y después de reducción de borohidruro, a los compuestos de la fórmula VII.

10

15

Durante la transformación de los reactantes de la fórmula VIII o de la fórmula IX a los productos finales de la fórmula VI, como se ha descrito y dado por ejemplo arriba, se obtiene frecuentemente un producto de la siguiente fórmula:



XLIII

20

en que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y C_nH_{2n} y \curvearrowright son como se ha definido arriba.

25

Se observará que los productos de aquella fórmula pueden ser considerados como productos de deshidratación de los productos de la fórmula VI, aunque es inseguro si los productos de la fórmula XLIII son formados directamente del reactante de la fórmula VIII o de la fórmula IX, o si

30

**343930**

1 el producto de la fórmula XLIII resulta por deshidratación del producto de la fórmula VI.

5 El compuesto de la fórmula XLIII, en que C_nH_{2n} es hexametileno R_2 es pentilo, R_1 , R_3 y R_4 son H, y la mitad $-C_nH_{2n}-COOR_1$ está en configuración alfa, es conocido, y se hace referencia al mismo variadamente como PGE_1 -217, PGE_1 -220 y PGA_1 . Véase Biochem. Biophys. Res. Comm. 21, 413 (1965). Aquel compuesto, así como sus ésteres y sales farmacológicamente aceptables, reducen la presión sanguínea arterial sistémica e inhiben la agregación de plateleta, como lo hace PGE_1 y por ello es útil para controlar la presión sanguínea en animales hipertensivos, incluyendo el hombre, y en el estudio y prevención en la formación del trombo. Los otros compuestos, comprendidos por la fórmula genérica XLIII, son también útiles para los mismos fines. Además, estos compuestos son especialmente útiles para aquellos propósitos, porque son sustancialmente más selectivos en causar respuestas biológicas, semejantes a la prostaglandina, que las prostaglandinas naturales y, por lo tanto, causan menores y menor cantidad de efectos secundarios indeseados, que las prostaglandinas naturales.

15
20
25
30 Estos compuestos de la fórmula XLIII son separados de las mezclas de reacción, obtenidas durante la producción de los compuestos de la fórmula VI, como se describe y cita, por ejemplo, arriba, por procedimientos conocidos en la ciencia, ventajosamente por cromatografía de gel de sílice. Las temperaturas de reacción más altas para las fa-

343930



- 83.-

1 ses del procedimiento descritas arriba como VIII a VI y
IX a VI, por ejemplo, temperaturas en el alcance de alrede-
5 dor de 50°C. hasta alrededor de 100°C., más bien que los
alcances de temperatura inferiores preferidos, es decir
alrededor de 10°C. hasta alrededor de 50°C., preferidos pa-
ra la producción de los compuestos de la fórmula VI, son
preferidos cuando se desea que el compuesto de la fórmula
XLIII sea el producto principal. También se prefiere para
10 este propósito el camino IX a XLIII.

Ejemplo 54 Acido racémico 7- [5-oxo-2-(3-hidro-
xi-1-octen)-3-ciclo-penten-1 α -il] heptanóico.

Una solución de ácido 6-exo(1-heptenil)-3-hidro-
xibiciclo [3.1.0.] hexano-2-heptanóico (10 mg. del Ejemplo
15 41) en 10 ml. de diclorometano, se mezcló con equivalente
1.1 de ácido peracético (solución acuosa 40%) a 0°C. La
mezcla resultante fué agitada durante 90 minutos en el al-
cance de 0°C. a 5°C. La mezcla fué evaporada a presión
reducida y 0°C. Para dar un residuo, que fué cromatogra-
20 fiado sobre ácido silícico y eluído con una mezcla de ben-
ceno y etil acetato (8:2). La evaporación del eluato dió
ácido racémico 6-exo-(1,2-epoxiheptil)-3-oxobiciclo [3.1.0.]
hexano-2-heptanóico, con característica absorción infrarro-
ja a 860 cm⁻¹.

25 El arriba citado epóxido fué disuelto después en
5 ml. de ácido fórmico (98%) y la solución fué calentada
rápidamente al punto de ebullición y fué refluída durante
5 minutos. Esta solución fué entonces rápidamente enfriada
al punto de congelación. La mezcla fría fué evaporada des-
30

8 AGO.



- 84.-

343930

1
5
10
15
20
25
30

pués con refrigeración y a presión reducida. El residuo resul-
tante fué mezclado con 3 ml. de solución acuosa al 3% de bi-
carbonato sódico. Aquella mezcla fué sacudida durante 2 ho-
ras a 25°C. La solución resultante fué acidulada con ácido
clorhídrico diluido a pH 2. La extracción con dietil éter
y evaporación del extracto dió un residuo, que fué sometido
a cromatografía preparativa de capa delgada sobre gel de sí-
lice con el sistema de disolvente A₂ diluido con 1,5 volú-
menes de dietil éter. Se separó la mancha con R_f igual que
el auténtico PGA₁ y el ácido racémico 7- 5-oxo-2-(3-hidroxi-
1-octen)-3-ciclopenten-1 α -il heptanóico fué aislado de la
manera usual.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 54, etil
6-exo-(1,2-epoxiheptil)-3-oxobiciclo [3.1.0.] hexano-2-hep-
tanoato (del Ejemplo 47) fué transformado al etil éter del
PGA₁ racémico.

También siguiendo el procedimiento del Ejemplo 54,
los otros reactantes de la fórmula VIII descritos en los
Ejemplos 20 a 24, 39 y 44, incluyendo los estereoisómeros
individuales, descritos en aquellos ejemplos, fueron trans-
formados cada uno al correspondiente compuesto de la fórmu-
la XLIII.

También siguiendo el procedimiento del Ejemplo 54,
los análogos 1-metil-1-heptenil, 1-etil-1-heptenil, 1-pro-
pil-1-heptenil, 1-isopropil-1-heptenil, vinil, 1-butenil,
metileno, tetrametileno, 1-metiltetrametileno y octametile-
no, descritos después del Ejemplo 21, fueron transformados



8 AGO 1967

343930

- 85.-

1

cada uno al correspondiente compuesto de la fórmula XLIII.

5

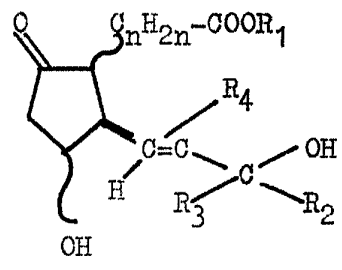
N O T A . -
=====

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones :

10

1.- Procedimiento para producir nuevos análogos de prostaglandina E₁ y prostaglandina F₁, particularmente un procedimiento para producir un producto de la fórmula:

15



20

en que \sim es un expresión genérica denotando una configuración alfa o beta para la mitad enlazada, R₁ es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, fenilo o fenilo sustituido por 1 a 3 cloro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, R₂ es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, R₃ y R₄ son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y C_nH_{2n} es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, caracterizado por comprender la operación de mezclar un reactante de la fórmula:

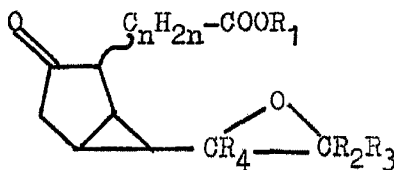
30



343930

- 86.-

1



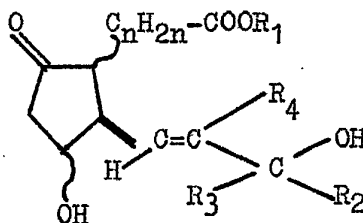
5

en que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y C_nH_{2n} son como se ha definido arriba, con ácido reactante, que es (1) un ácido orgánico con pK menor de 4, (2) una mezcla de un ácido orgánico con pK a 6 y una cantidad catalítica de un ácido con pK menor de 2, (3) un ácido inorgánico con pK menor de 4, (4) un ácido de Lewis, o (5) mezclas de aquellos ácidos reactantes.

10

2.- Procedimiento para producir el producto de la fórmula:

15



20

en que \sim es una expresión genérica denotando una configuración alfa o beta de la mitad enlazada, R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono, inclusive, fenilo o fenilo sustituido por 1 a 3 cloro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, R_3 y R_4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y C_nH_{2n} es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, caracterizado por comprender la operación de mezclar un reactante de la fórmula:

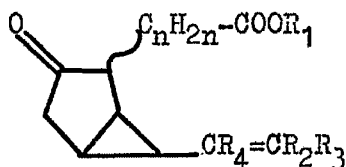
25

30



343930

1



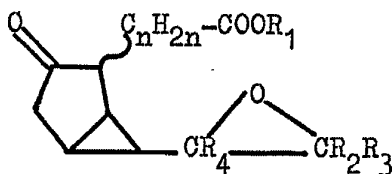
5

10

en que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y C_nH_{2n} son como se ha definido arriba, con un compuesto de peroxi que es peróxido de hidrogeno o un ácido orgánico per-carboxílico, en la presencia de un ácido reactante, que es (1) un ácido orgánico con pK menor de 4, (2) una mezcla de un ácido orgánico con pK 4 a 6 y una cantidad catalítica de un ácido con pK menor de 2, (3) un ácido inorgánico con pK menor de 4, (4) un ácido de Lewis o (5) mezclas de aquellos ácidos reactantes.

15

3.- Procedimiento para producir un producto de la fórmula:



20

25

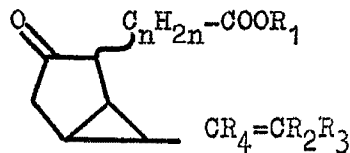
30

en que \sim es una expresión genérica denotando una configuración alfa o beta para la mitad enlazada, R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, fenilo, o fenilo sustituido por 1 a 3 cloroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, R_3 y R_4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y C_nH_{2n} es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, caracterizado por la operación de mezclar un compuesto de peroxi, que es peróxido de hidrogeno o un



343930

1 ácido orgánico per-carboxílico con un reactante de la fórmula:



en que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 y C_nH_{2n} son como se ha definido anteriormente.

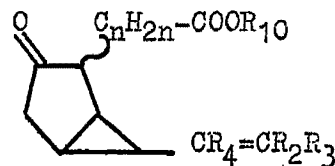
4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque dicho ácido reactante es un ácido orgánico con pK menor de 4.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque dicho ácido orgánico es ácido fórmico.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 4 ó 5, caracterizado porque una sal de metal de álcali de dicho ácido orgánico también está presente en la mezcla de reacción.

7.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 a 6, caracterizado porque dicho compuesto de peroxi, cuando se requiere, es peróxido de hidrógeno.

8.- Procedimiento para producir un producto de la fórmula:



25 en que \sim es una expresión genérica denotando una configuración alfa o beta para la mitad enlazada, R_{10} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, fenilo o fenilo sustituido por 1 a 3 cloro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, R_2 es hi



8

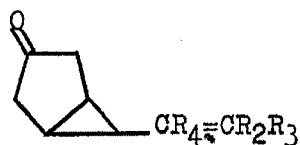
343930

- 89.-

1

drógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, R_3 y R_4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y C_nH_{2n} es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, caracterizado por la operación de mezclar un reactante de la fórmula:

5

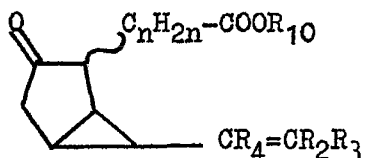


10

en que R_2 , R_3 y R_4 son como se indica arriba, con un haluro orgánico de la fórmula $X-C_nH_{2n}-COOR_{10}$, en que R_{10} y C_nH_{2n} son como se ha indicado arriba, y X es cloro, bromo o yodo, en presencia de una base, que es un hidruro de metal de álcali, una amida de metal de álcali o un alcóxido de metal de álcali.

15

9.- Procedimiento para producir un producto de la fórmula:



20

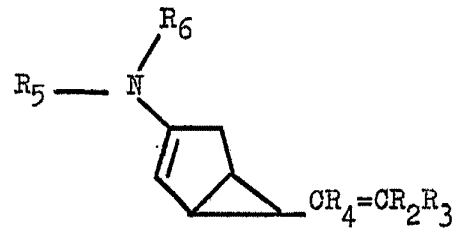
en que \sim es una expresión genérica denotando una configuración alfa o beta para la mitad enlazada, R_{10} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, fenilo o fenilo sustituido por 1 a 3 cloro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, R_3 y R_4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y C_nH_{2n} es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, que se caracteriza por la operación de mezclar un reactante de enamina de la fórmula:

25

30

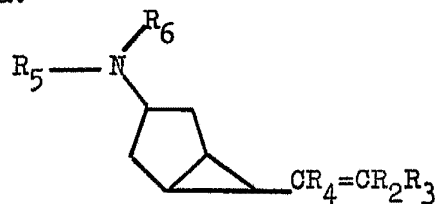


343930

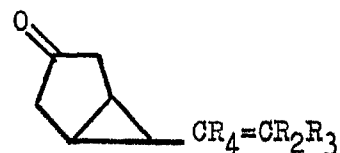


en que R_2 , R_3 , y R_4 son como se ha indicado arriba y R_5 y R_6 son alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, o alquileno enlazado por medio de carbono u oxígeno para formar con el nitrógeno un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, con un haluro orgánico de la fórmula $X-C_nH_{2n}-COOR_{10}$, en que R_{10} y C_nH_{2n} son como se ha indicado arriba, y X es cloro, bromo o yodo.

10.- Procedimiento para producir un producto de enamina de la fórmula:



en que R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, R_3 y R_4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y R_5 y R_6 son alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, o alquileno enlazado por medio de carbono u oxígeno para formar con el nitrógeno un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, caracterizado por comprender la operación de mezclar un reactante de la fórmula:





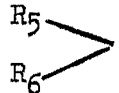
8 ABO

343930

- 91.-

1

en que R_2 , R_3 y R_4 son como se ha indicado arriba con una amina secundaria de la fórmula



en que R_5 y R_6 son

5

alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive o alquileno enlazado conjuntamente por medio de carbono u oxígeno para formar con el nitrógeno un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, con un ácido fuerte.

10

11.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque dicha enamina es producida según la reivindicación del procedimiento 10.

12.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque dicha base es un alcóxido de metal de álcali.

15

13.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque dicho alcóxido es derivado de un alcohol terciario.

14.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque dicho alcóxido es butóxido terciario.

20

15.- Procedimiento según las reivindicaciones 8 y 12 a 14, caracterizado porque dicho metal de álcali es potasio.

16.- Procedimiento según las reivindicaciones 8 y 12 a 15, caracterizado porque se utiliza como diluyente, dimetoxietano o tetrahidrofurano.

25

17.- Procedimiento según las reivindicaciones 9 u 11, caracterizado porque la reacción entre enamina y haluro orgánico se realiza en presencia de dimetilsulfóxido.

18.- Procedimiento según las reivindicaciones 8, 9 y 11 a 17, caracterizado porque X en dicho haluro orgánico es yodo.

30



8 Aug.

343930

1

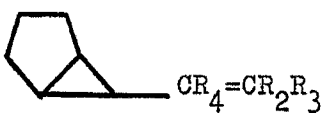
19.-Procedimiento según las reivindicaciones 10 u 11, caracterizado porque dicha amina secundaria es pirrolidina, piperidina, hexametenimina o morfolina insustituídas o C-alkuil-sustituídas.

5

20.- Procedimiento según las reivindicaciones 10, 11 ó 19, caracterizado porque dicho ácido fuerte es un ácido sulfónico orgánico.

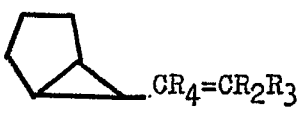
21.- Procedimiento para producir un producto de la fórmula:

10



en que R2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive y R3 y R4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, caracterizado por la operación de oxidar un reactante de la fórmula:

15



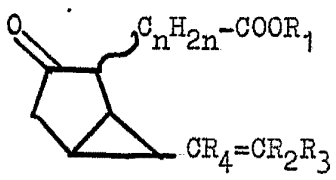
con un agente oxidador, que no altera la mitad de -CR4=CR2R3

20

22.- Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado porque dicho agente oxidante es ácido crómico ácido.

23.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 a 7, caracterizado porque el reactante de la fórmula:

25



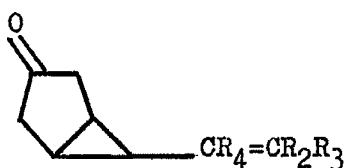
30



343930

1 es producido por el procedimiento de alguna de las reivin-
dicaciones 8, 9 y 11 a 18.

5 24.- Procedimiento según una de las reivindicacio-
nes 8, 10, 11 a 16 y 18 a 21, caracterizado porque el reac-
tante de la fórmula:



10 es obtenido por el procedimiento de las reivindicaciones
21 ó 22.

15 25.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó
2, caracterizado porque la mitad de OH enlazada al anillo
de ciclopentano de dicho producto está enlazada en configu-
ración alfa.

26.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a
7 y 25, caracterizado porque R₁ en dicho producto y dicho
reactante es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive.

20 27.- Procedimiento según las reivindicaciones 1
a 7 y 25, caracterizado porque R₁ en dicho producto y dicho
reactante es metilo.

28.- Procedimiento según las reivindicaciones 1
a 7 y 25, caracterizado porque R₁ en dicho producto y dicho
reactante es hidrógeno.

25 29.- Procedimiento según las reivindicaciones 8,
9 y 11 a 20, caracterizado porque R₁₀, cuando está presente
en dicho producto o en dicho reactante es alquilo de 1 a 4
átomos de carbono inclusive.



343930

1 30.- Procedimiento según las reivindicaciones 8, 9 y 11 a 20, caracterizado porque R_{10} en dicho producto y dicho reactante es metilo o etilo.

5 31.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, 11 a 20 y 23 a 30, caracterizado porque C_nH_{2n} , cuando está presente en dicho producto o dicho reactante, es hexametileno.

10 32.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 9, 11 a 20 y 32 a 31, caracterizado porque $-C_nH_{2n}-COOR_1$ ó $-C_nH_{2n}-COOR_{10}$, cuando están presentes en dicho producto o dicho reactante, se enlaza a la molécula en configuración alfa.

15 33.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 4 a 32, caracterizado porque la mitad $-CR_4=CR_2R_3$, cuando está presente en dicho producto o dicho reactante está en configuración cis.

20 34.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 33, caracterizado porque R_2 en dicho producto y dicho reactante es pentilo.

35.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 34, caracterizado porque R_3 en dicho producto y dicho reactante es hidrógeno.

25 36.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 35, caracterizado porque R_4 en dicho producto y dicho reactante es hidrógeno.

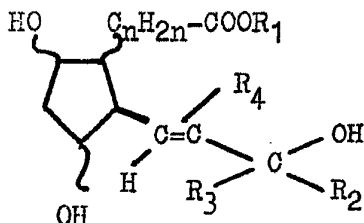
30 37.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 36, caracterizado porque el reactante biciclo o el producto biciclo está en configuración oxo, respecto a la mitad



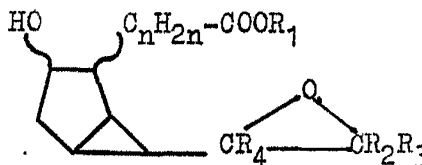
343930

monovalente unida al anillo de ciclopropano.

38.- Procedimiento para producir un producto de la fórmula:



en que \sim es una expresión genérica denotando una configuración alfa o beta para la mitad enlazada, R_1 es hidrógeno, álcali de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, fenilo o fenilo sustituido por 1 a 3 cloro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, R_3 y R_4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y C_nH_{2n} es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, que comprende mezclar un reactante de la fórmula:



en que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y C_nH_{2n} son como se define arriba, con un ácido reactante que es (1) un ácido orgánico con pK menor de 4, (2) una mezcla de un ácido orgánico con pK 4 a 6 y una cantidad catalítica de un ácido con pK menor de 2, (3) un ácido inorgánico con pK menor de 4 (4) un ácido de Lewis. o (5) mezclas de aquellos ácidos reactantes.

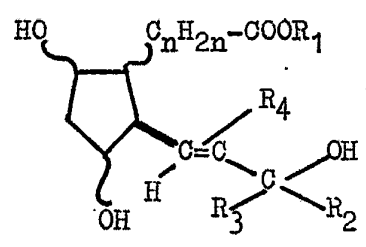


343930

1

39.- Procedimiento para producir un producto de la fórmula:

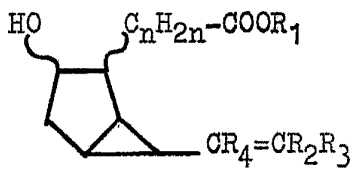
5



10

en que ~ es una expresión genérica denotando una configuración alfa o beta para la mitad enlazada, R₁ es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, fenilo o fenilo sustituido por 1 a 3 cloro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, R₂ es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, R₃ y R₄ son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y C_nH_{2n} es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, caracterizado porque se mezcla un reactante de la fórmula:

15



20

en que R₁, R₂, R₃, R₄ y C_nH_{2n} son como se define arriba con un compuesto peroxi, que es peróxido de hidrógeno o un ácido percarboxílico orgánico, en presencia de un ácido reactante que es (1) un ácido orgánico con pK menor de 4, (2) una mezcla de un ácido orgánico con pK 4 a 6 y una cantidad catalítica de un ácido con pK menor de 2, (3) un ácido inorgánico con pK menor de 4, (4) un ácido de Lewis, o (5) mezclas de aquellos ácidos reactantes.

25

30

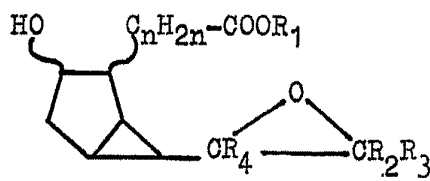


343930

- 97.-

1

40.- Procedimiento para producir un producto de la fórmula:

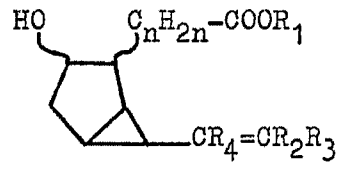


5

10

15

en que \sim es una expresión genérica denotando una configuración alfa o beta para la mitad enlazada, R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, fenilo o fenilo sustituido por 1 a 3 cloro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, R_3 y R_4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y C_nH_{2n} es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, caracterizado por mezclar un compuesto peroxi, que es peróxido de hidrógeno o un ácido percarboxílico orgánico con un reactante de la fórmula:



20

en que R_1, R_2, R_3, R_4 y C_nH_{2n} son como se define arriba.

25

41.- Procedimiento según las reivindicaciones 38 ó 39, caracterizado porque dicho ácido reactante es un ácido orgánico con pK menor de 4.

42.- Procedimiento según la reivindicación 41, caracterizado porque dicho ácido orgánico es ácido fórmico.

43.- Procedimiento según las reivindicaciones

30



343930

1

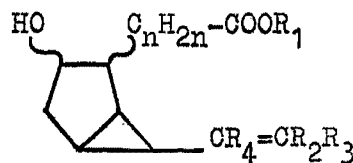
41 ó 42, caracterizado porque una sal de metal de álcali de dicho ácido orgánico también está presente en la mezcla de reacción.

5

44.- Procedimiento según las reivindicaciones 39 a 43, caracterizado porque dicho compuesto peroxi, cuando se requiere, es peróxido de hidrógeno.

45.- Procedimiento para producir un producto de la fórmula:

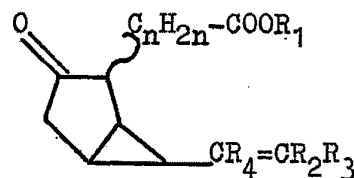
10



15

en que \sim es una expresión genérica denotando una configuración alfa o beta para la mitad enlazada, R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, fenilo o fenilo sustituido por 1 a 3 cloro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, R_3 y R_4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y C_nH_{2n} es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, que se caracteriza por mezclar borohidruro de sodio con un reactante de la fórmula:

25



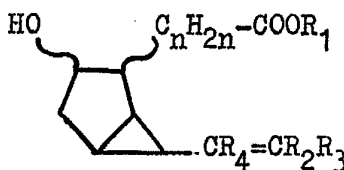
en que R_1, R_2, R_3, R_4 y C_nH_{2n} son como se definen arriba.

30



343930

46.- Procedimiento según las reivindicaciones 39 a 44, caracterizado porque el reactante de la fórmula:



es producido por el procedimiento de la reivindicación 45.

47.- Procedimiento según las reivindicaciones 38 ó 39, caracterizado porque el OH enlazado al anillo de ciclopentano de dicho producto, adyacente a la cadena lateral trans insaturada, está enlazado en configuración alfa.

48.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 38 a 47, caracterizado porque el OH enlazado al anillo de ciclopentano adyacente $-C_nH_{2n}-COOR_1$ cuando está presente en dicho producto o dicho reactante, está enlazado en configuración alfa.

49.- Procedimiento según las reivindicaciones 39 a 48, caracterizado porque la mitad $-CR_4=CR_2R_3$, cuando está presente en dicho producto o dicho reactante, está en configuración cis.

50.- Procedimiento según las reivindicaciones 38 a 49, caracterizado porque C_nH_{2n} en dicho producto y dicho reactante es hexametileno.

51.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 38 a 50, caracterizado porque R_1 en dicho producto y dicho reactante es alquilo de 1 a 4 átomos inclusive.

52.- Procedimiento según las reivindicaciones 38 a 50, caracterizado porque R_1 en dicho producto y dicho reactante es metilo.



8 AG

343930

- 100.-

1

53.- Procedimiento según las reivindicaciones 38 a 50, caracterizado porque R_1 en dicho producto y dicho reactante es hidrógeno.

5

54.- Procedimiento según las reivindicaciones 38 a 53, caracterizado porque R_2 en dicho producto y dicho reactante es pentilo.

10

55.- Procedimiento según las reivindicaciones 38 a 54, caracterizado porque R_3 en dicho producto y dicho reactante es hidrógeno.

15

56.- Procedimiento según las reivindicaciones 38 a 55, caracterizado porque R_4 en dicho producto y dicho reactante es hidrógeno.

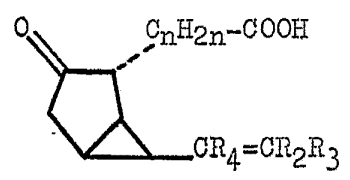
57.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 38 a 56, caracterizado porque la mitad de $-C_nH_{2n}-COOR_1$ en dicho producto y dicho reactante está enlazada en configuración alfa.

20

58.- Procedimiento según las reivindicaciones 38 a 57, caracterizado porque el reactante biciclo o producto biciclo está en configuración oxo, respecto a la mitad monovalente, unida al anillo de ciclopentano.

59.- Procedimiento para producir un producto de la fórmula:

25



en que R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, R_3 y R_4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos

30



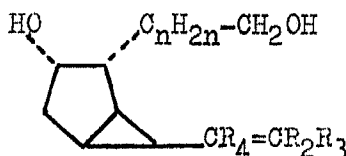
343930

- 101.-

1

de carbono inclusive y C_nH_{2n} es alquileo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, caracterizado por oxidar un reactante de la fórmula:

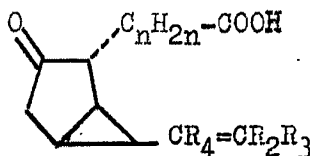
5



en que R_2 , R_3 , R_4 y C_nH_{2n} son como se ha indicado arriba, con un agente oxidante, que no altera la mitad $-CR_4=CR_2R_3$.

10

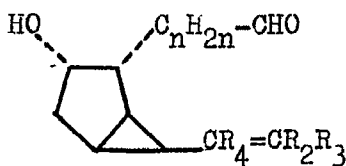
60.- Procedimiento para producir un producto de la fórmula:



15

en que R_2 es hidrógeno o alquileo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, R_3 y R_4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y C_nH_{2n} es alquileo de 2 a 8 átomos de carbono inclusive, caracterizado por oxidar un reactante de la fórmula:

20



en que R_2 , R_3 , R_4 y C_nH_{2n} son como se ha indicado arriba, con un agente oxidante que no altera la mitad de $-CR_4=CR_2R_3$.

25

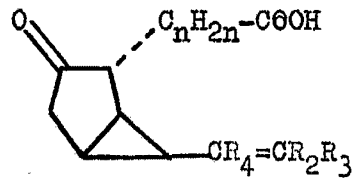
61.- Procedimiento para producir un producto de la fórmula:

30



343930

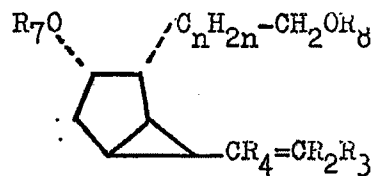
1



5

en que R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, R_3 y R_4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y C_nH_{2n} es un alquileno de 2 a 8 átomos de carbono inclusive, caracterizado por oxidar un reactante de la fórmula:

10

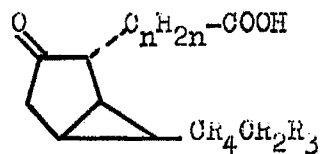


15

en que R_2 , R_3 , R_4 y C_nH_{2n} son como se ha indicado arriba y R_7 y R_8 son mitades transformables en H bajo condiciones acídicas por un agente oxidante acídico, que no altera la mitad de $-CR_4=CR_2R_3$.

20

62.- Procedimiento para producir un producto de la fórmula:



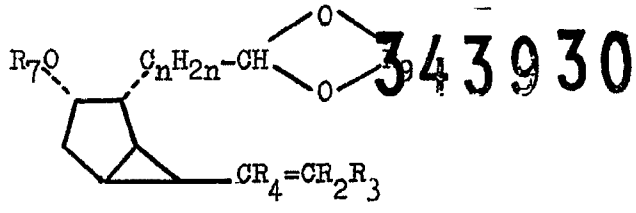
25

en que R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, R_3 y R_4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y C_nH_{2n} es alquileno de 2 a 8 átomos de carbono inclusive, caracterizado por oxidar un reactante de la fórmula:

30



1



5

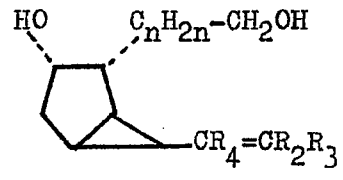
en que R_2 , R_3 , R_4 y C_nH_{2n} son como se ha indicado arriba y R_7 y R_9 son mitades transformables en H en condiciones acídicas con un agente oxidante acídico, que no altera la mitad $-CR_4=CR_2R_3$.

10

63.- Procedimiento según las reivindicaciones 59 a 62, caracterizado porque dicho agente oxidante es ácido crómico acídico.

64.- Procedimiento para producir un producto de la fórmula:

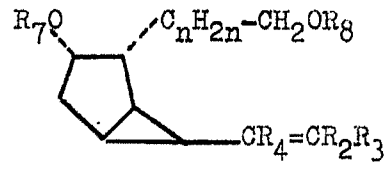
15



20

en que R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, R_3 y R_4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y C_nH_{2n} es alquileno de 2 a 8 átomos de carbono inclusive, caracterizado por mezclar un ácido con un reactante de la fórmula:

25

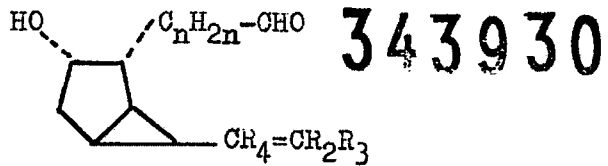


en que R_2 , R_3 , R_4 y C_nH_{2n} son como se define arriba y R_7 y R_8 son mitades transformadas en H bajo condiciones acídicas.

30

65.- Procedimiento para producir un producto de la fórmula:

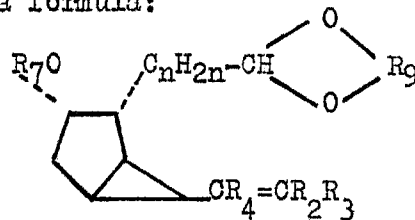
1



5

en que R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, R_3 y R_4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y C_nH_{2n} es alquileno de 2 a 8 átomos de carbono inclusive, caracterizado por mezclar un ácido con un reactante de la fórmula:

10



15

en que R_2 , R_3 , R_4 y C_nH_{2n} son como se define arriba y R_7 y R_9 son mitades transformadas en H bajo condiciones ácidas.

20

66.- Procedimiento según las reivindicaciones 62 ó 65, caracterizadas porque R_9 es un radical bivalente de etileno insustituído o sustituido con uno o dos radicales de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive.

25

67.- Procedimiento según las reivindicaciones 61 a 66, caracterizado porque R_7 y R_8 cuando están presentes, son 2-tetrahidropiraniilo.

68.- Procedimiento según las reivindicaciones 59 a 67, caracterizado porque C_nH_{2n} en dicho producto y dicho reactante es hexametileno.

30

69.- Procedimiento según las reivindicaciones 59 a 68, caracterizado porque R_2 en dicho producto y dicho reactante es pentilo.

70.- Procedimiento según las reivindicaciones 59 a 67, caracterizado porque R_3 en dicho producto y dicho



1 reactante es hidrógeno.

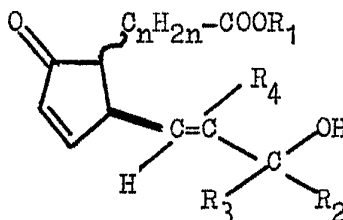
343930

5 71.- Procedimiento según las reivindicaciones 59 a 70, caracterizado porque R_4 en dicho producto y dicho reactante es hidrógeno.

72.- Procedimiento según las reivindicaciones 59 a 71, caracterizado porque la mitad $-C_4=CR_2R_3$ en dicho producto y dicho reactante está en configuración cis.

10 73.- Procedimiento según las reivindicaciones 59 a 72, caracterizado porque dicho producto y dicho reactante están en configuración exo respecto a la mitad $-CR_4=R_2R_3$.

74.- Procedimiento para producir un producto de la fórmula:



20 en que \sim es una expresión genérica denotando una configuración alfa o beta para la mitad enlazada, R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, fenilo o fenilo sustituido por 1 a 3 cloro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, R_3 y R_4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y C_nH_{2n} es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, caracterizado por mezclar un reactante de la fórmula:

25

30

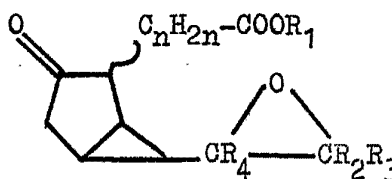


8 400-1967

343930

- 106.-

1



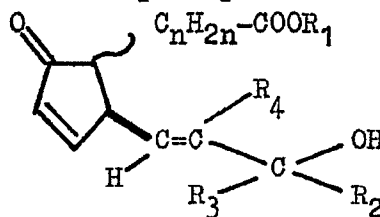
5

en que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y C_nH_{2n} son como se ha definido arriba, con un ácido reactante que es (1) un ácido orgánico con pK menor de 4, (2) una mezcla de un ácido orgánico con pK 4 a 6 y una cantidad catalítica de un ácido con pK menor de 2, (3) un ácido inorgánico con pK menor de 4, (4) un ácido de Lewis, o (5) mezclas de aquellos ácidos reactantes.

10

75.- Procedimiento para producir un producto de

la fórmula:

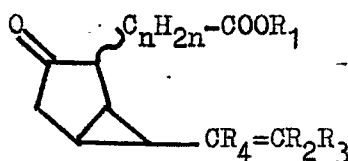


15

en que \sim es una expresión genérica denotando una configuración alfa o beta para la mitad enlazada, R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, fenilo o fenilo sustituido por 1 a 3 cloro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, R_3 y R_4 son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y C_nH_{2n} es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, caracterizado por mezclar un reactante de la fórmula:

20

25



30

8 AGO



343930

- 107.-

1
5
10
15
20
25
30

en que R_1, R_2, R_3, R_4 y C_nH_{2n} son como se define arriba, con un compuesto peroxi, que es peróxido de hidrógeno o un ácido percarboxílico orgánico, en la presencia de un ácido reactante que es (1) un ácido orgánico con pK menor de 4, (2) una mezcla de un ácido orgánico con pK 4 a 6 y una cantidad catalítica de un ácido con pK menor de 2, (3) un ácido inorgánico con pK menor de 4, (4) un ácido de Lewis, o (5) mezclas de aquellos ácidos reactantes.

76.- Procedimiento según las reivindicaciones 74 ó 75, caracterizado porque dicho ácido reactante es un ácido orgánico con pK menor de 4.

77.- Procedimiento según la reivindicación 76, caracterizado porque dicho ácido orgánico es ácido fórmico.

78.- Procedimiento según las reivindicaciones 76 ó 77, caracterizado porque una sal de metal de álcali de dicho ácido orgánico también está presente en la mezcla de reacción.

79.- Procedimiento según las reivindicaciones 75 a 78, caracterizado porque dicho compuesto peroxi, cuando se requiere, es peróxido de hidrógeno.

80.- procedimiento según las reivindicaciones 74 a 79, caracterizado porque $-C_nH_{2n}-COOR_1$ está enlazado a la molécula en configuración alfa.

81.- Procedimiento según las reivindicaciones 74 a 80, caracterizado porque la mitad $-CR_4=CR_2R_3$ en el reactante está en configuración cis.

82.- Procedimiento según las reivindicaciones 74 a 81, caracterizado porque C_nH_{2n} es hexametileno.



8 ABO.

343930

- 108.-

1
5
10
15
20
25
30

83.- Procedimiento según las reivindicaciones 74 a 82, caracterizado porque R_2 es pentilo.

84.- Procedimiento según las reivindicaciones 74 a 83, caracterizado porque R_3 es hidrógeno.

85.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 74 a 84, caracterizado porque R_4 es hidrógeno.

86.- Procedimiento según las reivindicaciones 74 a 85, caracterizado porque el reactante biciclo está en configuración hexo respecto a la mitad monovalente enlazada al anillo de ciclopropano.

87.- Procedimiento para producir nuevos análogos de prostaglandina E_1 y prostaglandina F_1 .

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de ciento ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 8 ABO. 1967.

CARLOS ROED
P. R.
[Handwritten signature]