

Ref.: Case No. 14763Y.

Núm.: 419.810

CONCEDIDA

419810

10 FEB. 1976

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una F.C. 10-2-75

Cl. Int. C07C

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey.
U.S.A.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 9-ACIL-11,12-
SECO-PROSTAGLANDINAS.-

Prioridades: de las solicitudes de patentes estadounidenses
Nº 302.365 del 30-10-72 y nº 389.901 del 23-8-73

1

RESUMEN DE LA INVENCION

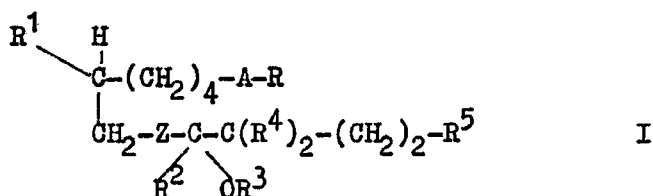
Esta invención se refiere a 11,12-secoprostaglandinas y a procedimientos para su manufactura. Estos compuestos presentan una actividad biológica similar a la de las prostaglandinas y son especialmente útiles como vasodilatadores renales, para el tratamiento de la hipertensión y para la prevención de la formación de trombos.

5

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevas 11,12-secoprostaglandinas. Estos compuestos pueden ser representados por la siguiente fórmula estructural:

10



15

20

25

donde R está seleccionado entre el grupo formado por carboxi y una carboxisal que incorpora un catión farmacéuticamente aceptable, como los cationes metálicos derivados de los metales alcalinos y alcalino-térreos y aminas como amoniac, aminas primarias y secundarias e hidróxidos de amonio cuaternario. Los cationes metálicos especialmente preferidos son los derivados de los metales alcalinos, v.g. sodio, potasio, litio y similares y de los metales alcalino-térreos, v.g. calcio, magnesio y similares y otros metales, a saber, aluminio, hierro y cinc.

419810

1 Pueden formarse cationes farmacéuticamente aceptables
a partir de aminas primarias, secundarias o terciarias o
de hidróxidos de amonio cuaternario, como metilamina, dime-
tilamina, trimetilamina, etilamina, N-metilhexilamina, ben-
5 cilamina, α -fenetilamina, etilendiamina, piperidina, morfo-
lina, pirrolidina, 1,4-dimetilpiperazina, etanolamina, die-
tanolamina, trietanolamina, tri(hidroximetil)aminometano,
N-metilglucamina, N-metilglucosamina, efedrina, procaína,
10 hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de tetraetilamonio,
hidróxido de benciltrimetilamonio y similares.

R está también seleccionado entre alcoxicarbonilo
(-COOY) donde Y es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono,
1-succinimidoetilo, 1-(pivaloiloxi)etilo, 2-acetamidoetilo
o dialquil(inferior)aminoalquilo inferior; carbamoilo,
15 (-CONH₂); carbamoilo sustituido (-CONR⁶R⁷) donde R⁶ y R⁷
están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno,
alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y dialquil(in-
ferior)aminoalquilo de 4 a 7 átomos de carbono; y carbazoi-
lo (-CONHNH₂).

20 A está seleccionado entre el grupo formado por etile-
no (-CH₂CH₂), trimetileno (-CH₂CH₂CH₂-), α -metiletileno
(-CH₂-CH(CH₃)-), β -metiletileno (-CH(CH₃)CH₂-), α,α -dimetil-
etileno (-CH₂-C(CH₃)₂-), β,β -dimetiletileno (-C(CH₃)₂CH₂-)
y oximetileno (-O-CH₂-). (Obsérvese que cuando A está cong-
25 tituido por un puente de dos átomos de carbono, el término

1 "α" se refiere al carbono adyacente a R, mientras que "β" se refiere al otro átomo de carbono).

5 R^1 está seleccionado entre el grupo formado por formilo, acetilo, propionilo, acrililo, hidroxiacetilo, 3-hidroxi-propionilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 1,3-dihidroxipropilo y 1-hidroxi-1-metiletilo.

Z está seleccionado entre el grupo formado por metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, vinileno ($-CH=CH-$) y etinileno ($-C\equiv C-$).

10 R^2 está seleccionado independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y metilo.

15 R^3 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alcanoilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, v.g. formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, pivaloilo y similares.

R^4 está seleccionado independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y metilo.

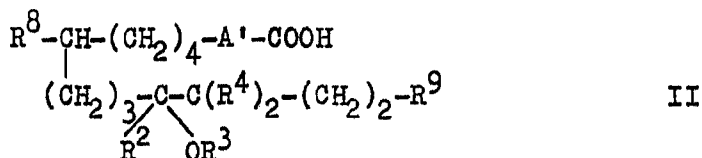
20 R^5 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada (v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo), vinilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

25 Además, cuando R^5 es alquilo inferior y R^2 es metilo, pueden estar unidos entre sí (con abstracción de hidrógeno) para formar un anillo carbocíclico de 6 a 9 miembros.

419810

1 Asimismo, cuando R⁵ es alquilo inferior y R² es hidrógeno, R⁵ puede estar unido al átomo de carbono que lleva los radicales R² y OR³ para formar un anillo carbocíclico de 5 a 8 miembros.

5 Una realización preferida de esta invención se refiere a las 11,12-secoprostaglandinas de la siguiente fórmula general:



10

donde A' es etileno u oximetileno; R⁸ es acetilo, propionilo, 1-hidroxietilo, o 1-hidroxi-1-metiletilo; R², R³ y R⁴ son los definidos anteriormente y R⁹ es alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono. Además, cuando R² es metilo, R⁹ y R² pueden estar unidos entre sí para formar un anillo carbocíclico de 6 a 9 miembros. Asimismo, cuando R² es hidrógeno, R⁹ puede estar unido al carbono que lleva los radicales R² y OR³ para formar un anillo carbocíclico de 5 a 8 miembros.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

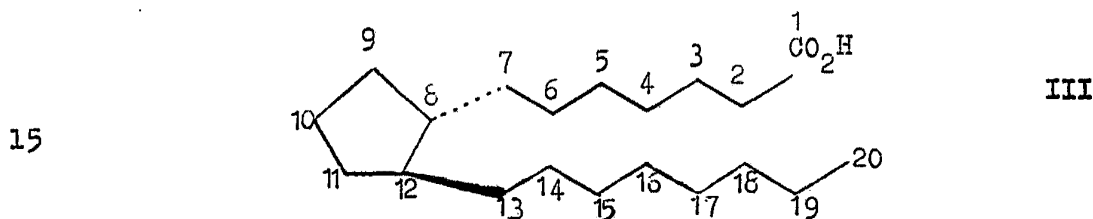
20

Los compuestos de fórmula I se describen como 11,12-secoprostaglandinas debido a su relación estructural con las prostaglandinas naturales.

25

Las prostaglandinas constituyen una clase biológicamente prominente de ácidos grasos naturales C₂₀, altamente funcionalizados, que son anabolizados rápidamente en una

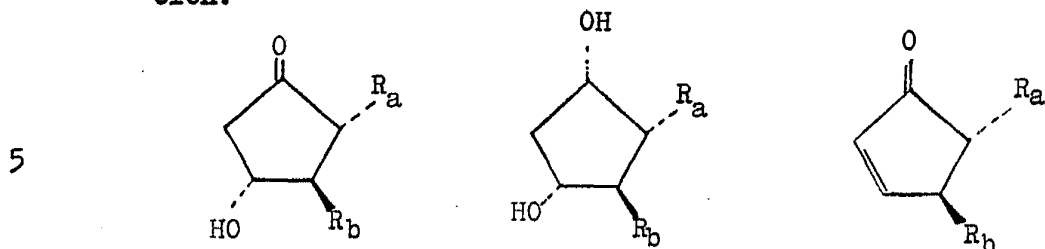
1 diversidad de tejidos de los mamíferos a partir de tres áci-
 dos grasos esenciales: a saber, ácido 8,11,14-eicosatrienoico,
 ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico y ácido 5,8,11,14,17-eico-
 5 sapentaenoico. Cada prostaglandina conocida es un derivado
 formal del compuesto padre, denominado "ácido prostanoico";
 este último es un ácido graso C_{20} covalentemente puentado
 entre los carbonos 8 y 12 de tal manera que forma un ciclo-
 pentano trans, vecinalmente-sustituído en el que la cadena
 lateral que lleva el grupo carboxi es "alfa" es decir está
 10 debajo del plano del anillo y la otra cadena lateral es
 "beta", es decir, está sobre el plano del anillo, como des-
 cribe la fórmula III:



20 Seis prostaglandinas primarias conocidas, PGE_1 ,
 PGE_2 , PGE_3 , $PGF_{1\alpha}$, $PGF_{2\alpha}$ y $PGF_{3\alpha}$, directamente resultantes
 del anabolismo de los ácidos grasos esenciales antes cita-
 dos a través de la acción de la prostaglandina-sintetasa,
 así como las tres prostaglandinas resultantes de la deshi-
 dratación in vivo de las PGE, es decir PGA_1 , PGA_2 y PGA_3 ,
 se dividen en tres grupos, a saber: las series PGE, PGF y
 25 PGA, sobre la base de los tres esquemas distintos de susti-

419810

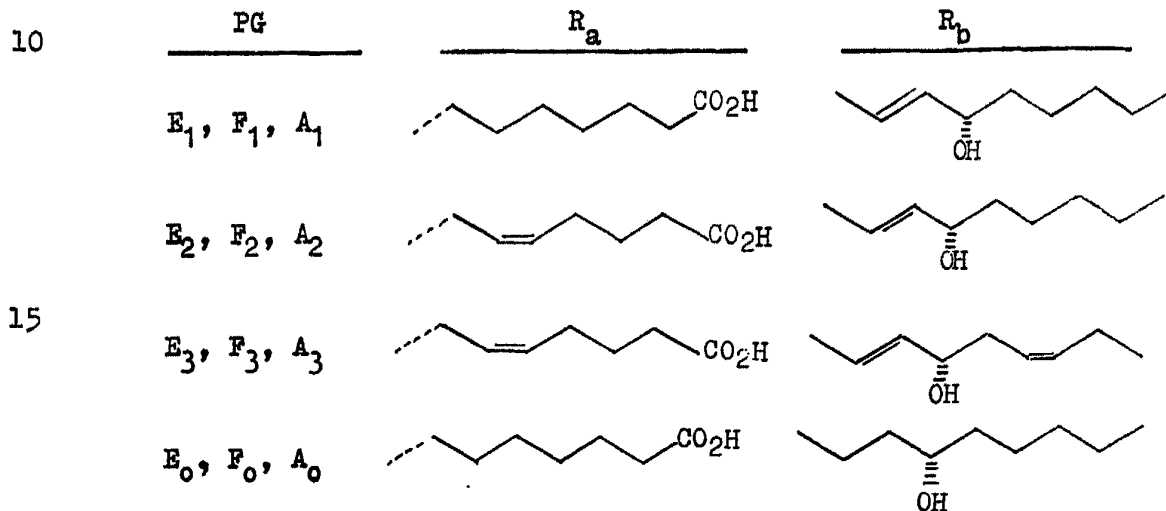
1 tución en el núcleo de ciclopentano, ilustrados a continua-
 ción:



Núcleo PGE

Núcleo PGF_α

Núcleo PGA



20 Debe observarse que los subíndices arábigos se re-
 fieren al número de dobles enlaces carbono-carbono en el
 compuesto designado y que el subíndice griego utilizado en
 la serie PGF designa la estereoquímica del grupo hidroxilo
 C-9.

25 Aunque las prostaglandinas fueron descubiertas in-
 dependientemente a mediados de la década de los 30 por

1 Goldblatt [J. Chem. Soc. Chem. Ind. Lond., 52, 1056 (1933)]
en Inglaterra y Von Euler [Arch. Exp. Path. Pharmak., 175,
5 78 (1934)] en Suecia, estos productos naturales complejos
recibieron poca atención de la comunidad científica hasta
la moderna instrumentación (v.g. espectrometría de masas)
que, a su vez, fue el requisito indispensable para su ais-
lamiento y elucidación estructural por Bergström y colegas
[véase Angew. Chem. Int. Ed., 4, 410 (1965) y las referencias
10 citadas allí para conocer este trabajo]. Dentro de la últi-
ma década, se ha dedicado un esfuerzo científico interna-
cional masivo a la puesta a punto de vías biosintéticas y
químicas para llegar a las prostaglandinas y, posteriormen-
te, en la investigación de sus actividades biológicas. Du-
15 rante este periodo, se ha demostrado que las prostaglandi-
nas aparecen extensamente a bajas concentraciones en miria-
das de tejidos de mamíferos donde son rápidamente anaboli-
zadas y catabolizadas y presentan un vasto espectro de ac-
tividades farmacológicas entre las que se encuentran fun-
20 ciones prominentes en (a) hiperemia funcional, (b) respues-
ta inflamatoria, (c) sistema nervioso central, (d) transpor-
te de agua y electrolitos y (e) regulación del AMP cícli-
co. Otros detalles relativos a las prostaglandinas pueden
25 encontrarse en las recientes revisiones de su química [J.E.
Pike, Fortschr. Chem. Org. Naturst., 28, 313 (1970) y G.F.

1 Bundy, A. Rep. en Med. Chem., 7, 157 (1972)], bioquímica
[J.W. Hinman, A. Rev. Biochem., 41, 161 (1972)], farmacolo-
5 gía [J.R. Weeks, A. Rev. Pharm., 12, 317 (1972)], importan-
cia fisiológica [E.W. Horton, Physiol., Rev., 49, 122
(1969)] y aplicación clínica general [J.W. Hinman, Post-
grad. Med. J., 46, 562 (1970)].

La aplicación potencial de las prostaglandinas na-
turales como agentes terapéuticos medicinalmente útiles en
diversos estados patológicos de los mamíferos es evidente
10 pero presenta tres formidables inconvenientes, a saber:
(a) se sabe que las prostaglandinas son rápidamente metabo-
lizadas in vivo en diversos tejidos de los mamíferos a una
variedad de metabolitos que están desprovistos de las acti-
vidades biológicas originales deseadas, (b) las prostaglan-
15 dinas naturales están inherentemente desprovistas de espe-
cificidad biológica que es el requisito que debe cumplir
una droga eficaz y (c) aunque actualmente se producen can-
tidades limitadas de prostaglandinas por procedimientos quí-
micos y bioquímicos, sus costes de producción son extraor-
20 dinariamente elevados, y, por consiguiente, su disponibili-
dad es bastante restringida.

Por lo tanto, nuestro interés se ha centrado en
sintetizar nuevos compuestos estructuralmente relacionados
con las prostaglandinas naturales pero con las siguientes
25 ventajas únicas: (a) simplicidad de síntesis que conduce a

1 un bajo coste de la producción; (b) especificidad de su actividad biológica, que puede ser del tipo mimético de las prostaglandinas o antagonizante de las mismas; (c) mayor estabilidad metabólica. La combinación de estas ventajas sirve para proporcionar agentes terapéuticos eficaces, activos por vía oral y parenteral, para el tratamiento de diversas enfermedades humanas y animales. Están incluidas las aplicaciones en los sistemas renal, cardiovascular, gastrointestinal, respiratorio y reproductor y en el control del metabolismo de lípidos, inflamación, coagulación de la sangre, enfermedades de la piel, liberación de hormonas del crecimiento, cánceres seleccionados y ciertas enfermedades autoinmunes.

Más específicamente, en la clínica, los agonistas de la prostaglandina pueden funcionar como agentes para mejorar las funciones renales (v.g. vasodilatación renal), antihipertensores, agentes antiulcerantes, agentes para el control de la fertilidad, antitrombóticos, antiasmáticos, antilipolíticos, antineoplásticos, agentes para el tratamiento de ciertas enfermedades cutáneas, enanismo y enfermedades autoinmunes.

Los antagonistas de las prostaglandinas pueden funcionar como agentes anti-inflamatorios, agentes antidiarréicos, antipiréticos, agentes para la prevención de partos prematuros y agentes para el tratamiento del dolor de cabe-

419810

1 za.

5 Los compuestos de esta invención son especialmente útiles para mejorar las funciones renales, para el tratamiento de la hipertensión, para el tratamiento del ena-
nismo y para la prevención de la formación de trombos. Se insiste en que no todos estos compuestos poseen todas estas actividades; sin embargo, cada uno de los compuestos ha sido experimentado en una variedad de ensayos y ha presentado actividad por lo menos en un campo.

10 Los compuestos de esta invención pueden ser administrados tópicamente o sistémicamente, es decir, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral o rectalmente o por aerosolización en forma de implantaciones estériles de acción prolongada. Pueden ser formulados en varias composiciones farmacéuticas y con vehículos no tóxicos para este fin.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden ser suspensiones o soluciones inyectables estériles o comprimidos o cápsulas sólidas, administrables por vía oral y farmacéuticamente aceptables; las composiciones también pueden prepararse para administración sub-lingual o para uso como supositorios. Es especialmente ventajoso formular composiciones en formas de dosis unitarias para facilidad y economía de administración y uniformidad de posología. La "forma de dosis unitaria" en el sentido utilizado aquí se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unita-

1 rias para sujetos animales y humanos, conveniendo cada uni-
dad una cantidad previamente determinada de sustancia acti-
va, calculada para producir el efecto biológico deseado, en
asociación con los medios farmacéuticos requeridos.

5 . Ilustrativamente, una composición inyectable esté-
ril puede encontrarse en forma de suspensiones o soluciones
acuosas u oleaginosas.

La composición inyectable estéril puede ser una sus-
pensión o una solución acuosa u oleaginosa. Las suspensiones
10 pueden ser formuladas de acuerdo con la técnica conocida,
empleando agentes dispersantes y humectantes adecuados y
agentes suspensoros. Las soluciones se preparan de forma
similar a partir de la sal del compuesto. Para los animales
de laboratorio, preferimos emplear coadyuvante incompleto
15 de Freund o solución salina estéril (9 %) como vehículo.
Para uso parenteral humano, tal como intramuscular, intra-
venoso o por perfusión local, el diluyente puede ser un ve-
hículo acuoso estéril conteniendo un preservativo; por ejem-
plo, metilparabén, propilparabén, fenol y clorobutanol. El
20 vehículo acuoso también puede contener cloruro sódico, pre-
feriblemente en la proporción necesaria para ser isotónico,
así como un agente suspensor, por ejemplo goma arábica,
polivinilpirrolidona, metilcelulosa, monoglicérido acetila-
do (que se puede obtener comercialmente bajo el nombre de
25 Myvacet de la Distillation Products Industry, división de

419810

1 la Eastman Kodak Company), monometilglicérido, dimetilgli-
cérido, o un polisorbitano de peso molecular moderadamente
alto (que se puede obtener comercialmente bajo los nombres
de Tween o Span de la Atlas Powder Company, Wilmington,
5 Delaware). Otros materiales empleados en la preparación de
composiciones quimioterapéuticas que contienen el compuesto
pueden ser el glutation, 1,2-propanodiol, glicerol y gluco-
sa. Además, el pH de la composición se ajusta mediante el
uso de una solución acuosa tal como tri-(hidroximetil)amino-
10 metano (regulador Tris).

También pueden utilizarse vehículos farmacéuticos
oleosos, ya que disuelven al compuesto y permiten alcanzar
altas dosis. Se emplean muchos vehículos oleosos en la prác-
tica farmacéutica, como, por ejemplo, aceite mineral, man-
15 teca de cerdo, aceite de semilla de algodón, aceite de ca-
cahuet, aceite de sésamo y similares.

Se prefiere preparar las composiciones, ya sean acuo-
sas u oleosas, a una concentración comprendida entre 2 y
50 mg/ml. Las concentraciones menores requieren cantidades
20 innecesarias de líquido. Las concentraciones superiores a
50 mg/mg son difíciles de mantener y es preferible evitar-
las.

También pueden prepararse formas de administración
oral de la droga para animales de laboratorio o pacientes
25 humanos, siempre que estén encapsuladas para liberarla en el

1 intestino. La droga es sometida a descomposición enzimática en el ambiente ácido del estómago. Pueden utilizarse los mismos niveles de dosificación que en las formas inyectables; sin embargo, pueden emplearse niveles incluso mayores para compensar la biodegradación durante el transporte. En general, puede prepararse una dosis unitaria sólida conteniendo de 0,5 a 25 mg de ingrediente activo.

5
10 Cualquiera que sea la forma de administración, se utilizan dosis comprendidas entre unos 0,10 y 20 mg por kg de peso corporal, administradas 1 a 4 veces al día. La dosis exacta depende de la edad, peso y estado del paciente y de la frecuencia y vía de administración.

15 El bajo precio de coste y la fácil accesibilidad de los compuestos de esta invención los hace especialmente prometedores para aplicaciones en medicina veterinaria, en cuyo campo su utilidad es comparable a la de la medicina humana.

20 En la preparación de los nuevos compuestos químicos de los que trata esta invención, hemos encontrado conveniente utilizar como materiales de partida compuestos que ya se encuentran fácilmente en el mercado en cualquier cantidad deseada.

25 Existen varios procedimientos relacionados entre sí que son útiles para la preparación de los compuestos de fórmula I. Todos ellos pueden ser descritos como la

419810

1 sub-síntesis de cada una de las tres porciones principales
de la molécula (es decir, la cadena $(\text{CH}_2)_4\text{A-R}$, la cadena
- $\text{CH}_2\text{-Z-C}(\text{R}^4)_2\text{-(CH}_2)_2\text{-R}^5$; y el grupo R', todas ellas uni-
5 das al átomo de carbono asimétrico $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{-C-} \end{array}$ y después su reac-
ción o reacciones para formar el producto final deseado.
Aunque no todos los compuestos pueden ser preparados por
cada uno de los procedimientos, se producen muchas superpo-
siciones de manera que muchos compuestos pueden ser prepara-
10 dos por uno, dos o tres de estos procedimientos. Existen
algunas variantes de los procedimientos y cada variante del
procedimiento principal será discutida en relación con el
compuesto o compuestos específicos producidos.

PROCEDIMIENTO CON ACIDO ACETOACETICO

15 Un importante procedimiento que puede ser utilizado
para preparar los compuestos de esta invención es el "proce-
dimiento del éster acetoacético".

Este se utiliza para formar compuestos de fórmula I
donde R' es acetilo o (según variantes opcionales del proce-
20 dimiento) 1-hidroxietilo y 1-hidroxi-1-metiletilo y R, A,
Z, R², R³, R⁴ y R⁵ son los definidos en la fórmula I.

El material de partida es un éster alquílico infe-
rior del ácido acetoacético,



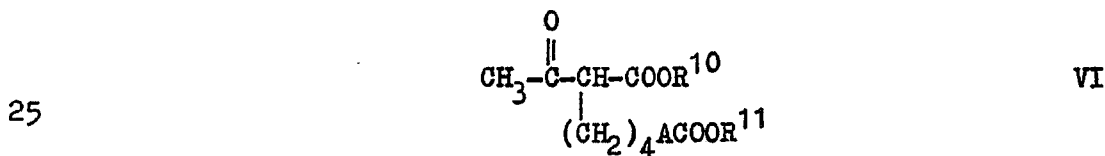
IV

1 donde R¹⁰ es un grupo alquilo inferior de 1 a 5 átomos de
 carbono y preferiblemente terc-butilo. Sin embargo, cuando
 se emplea en los reactivos VII B o VII C, como se discute
 más adelante, para preparar los compuestos de fórmula
 5 I donde Z es vinileno o etinileno, R¹⁰ debe ser metilo
 o etilo.

El compuesto de partida IV se trata después con
 un equivalente de una base como hidruro sódico, etóxido
 sódico, amida sódica o similar. El anión enolato así pro-
 10 ducido es alquilado con un compuesto de fórmula:



donde X es un átomo de halógeno, preferiblemente bromo o
 cloro, A es el definido en la fórmula I y R¹¹ es alquilo
 inferior de 1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente etilo.
 15 La reacción del anión derivado de IV con V se lleva a cabo
 en un disolvente o sistema disolvente inerte, como dimetil-
 formamida, dimetilformamida-benceno (1:1) o diglima, a una
 temperatura comprendida entre 40 y 120°C. Las sustancias
 reaccionantes se emplean en cantidades aproximadamente equi-
 20 moleculares. La reacción se completa en 2 a 4 horas. Des-
 pués de haber reaccionado IV y V, se aísla el compuesto in-
 termedio

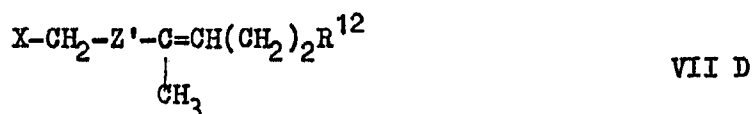
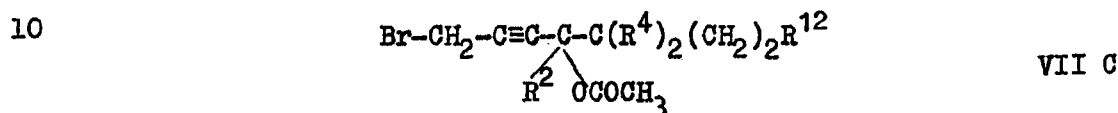
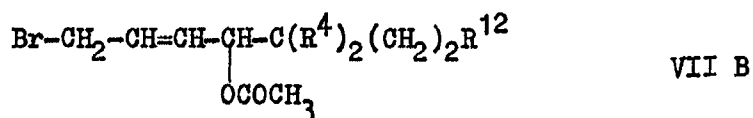
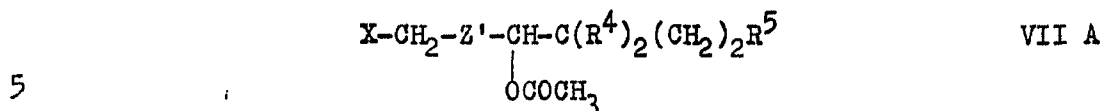


25

El compuesto VI puede ser tratado después con una

419810

1 cantidad equimolecular de una base como NaH, NaOC₂H₅ o
 NaNH₂ y después alquilado con uno cualquiera de los si-
 guientes reactivos: VII A, VII B, VII C, o VII D:

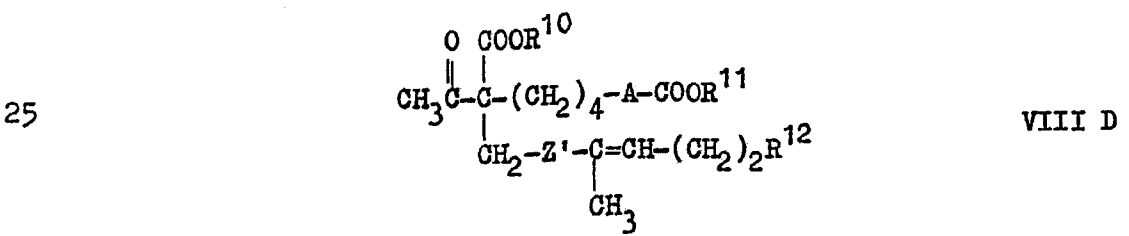
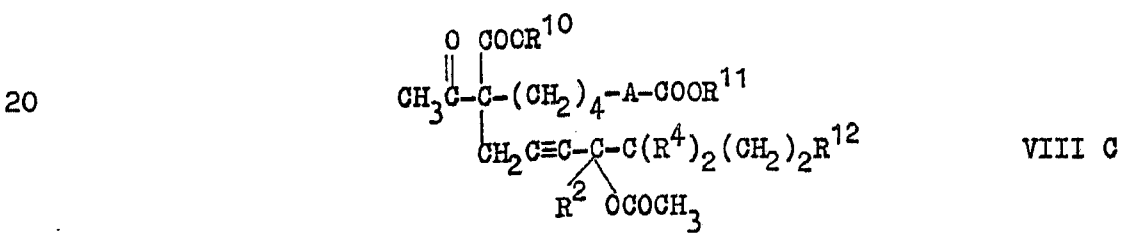
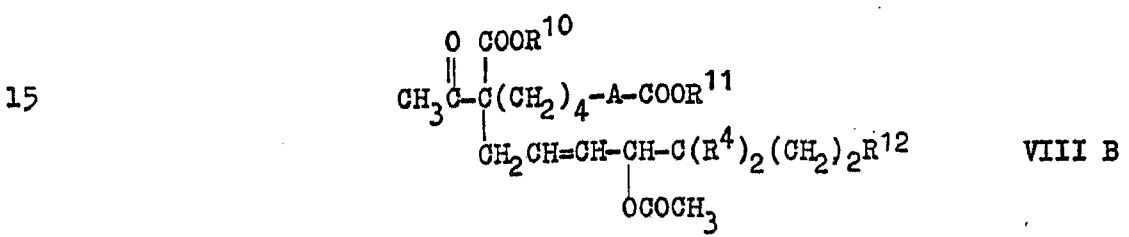
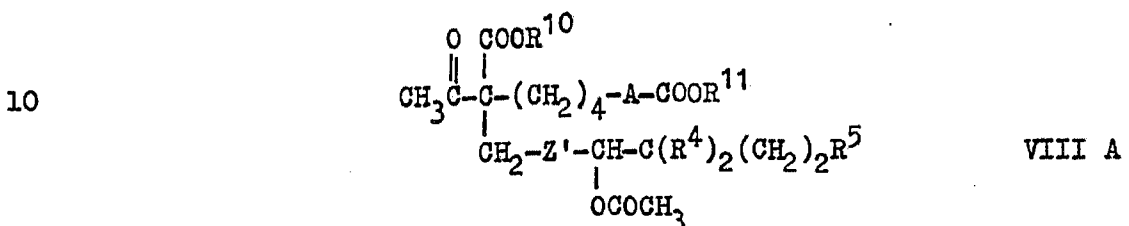


15 donde X es halógeno, preferiblemente cloro o bromo, Z' es
 metileno, etileno, trimetileno y tetrametileno, R⁴ y R⁵ son
 los definidos para la fórmula I, R¹² es hidrógeno, alquilo
 inferior de 1 a 4 átomos de carbono, lineal o ramificado,
 y 2,2,2-trifluoretilo. En los intermediarios VII C, cuando
 20 R¹² es alquilo inferior y R² es metilo, pueden estar unidos
 entre sí formando un anillo carbocíclico de 6 a 9 miembros.
 También en VII C, cuando R¹² es alquilo inferior y R² es hi-
 drógeno, R¹² puede estar unido al átomo de carbono que con-
 tiene el grupo R² para formar un anillo carbocíclico de 5 a
 25 8 miembros.

419810

1 Con cualquiera de los cuatro reactivos VII, los com-
 puestos reaccionantes se emplean en cantidades aproximada-
 mente equimoleculares. Se utiliza un disolvente como dime-
 tilformamida, dimetilformamida-benceno (1:1) o diglima. La
 5 temperatura de la reacción está comprendida entre 60 y
 120°C. La reacción se completa dentro de 12 a 72 horas.

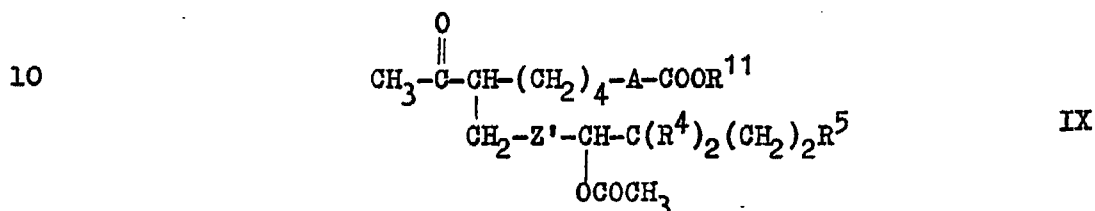
Los diversos productos intermedios obtenidos, es de-
 cir,



419810

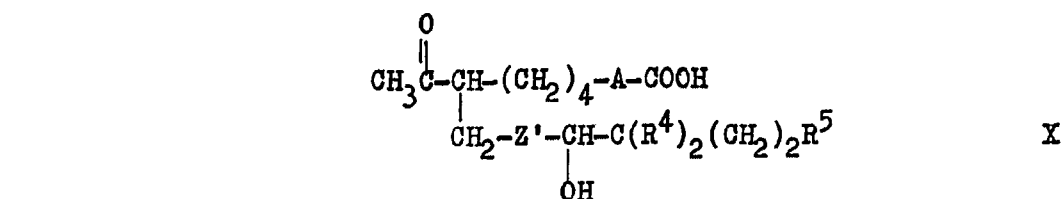
1 son tratados después como sigue para dar el producto fi-
nal I.

5 Por ejemplo, el compuesto VIII A donde R¹⁰ es terc-
butilo, se calienta en solución (preferiblemente se utili-
zan los disolventes inertes de punto de ebullición más al-
to, es decir tolueno o los xilenos) con trazas de un ácido
para efectuar la eliminación y la descarboxilación. Este
proceso da lugar al compuesto intermedio IX:



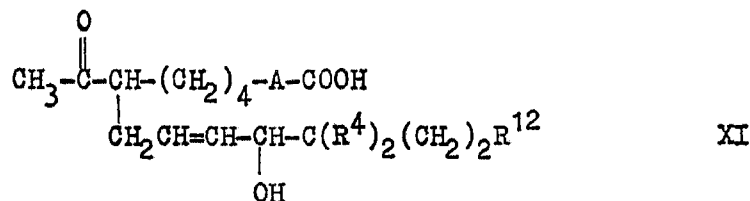
15 que es sometido a hidrólisis básica suave (preferiblemente
una solución diluída de NaOH en metanol o etanol acuosos)
para dar los compuestos de fórmula I.

Además, el compuesto VIII A donde R¹⁰ es un grupo
alquilo inferior primario o secundario (v.g. metilo, eti-
lo o butilo) puede ser sometido a hidrólisis básica para
producir la escisión de las uniones éster y la descarboxi-
lación y obtener compuestos de fórmula I, es decir, X:

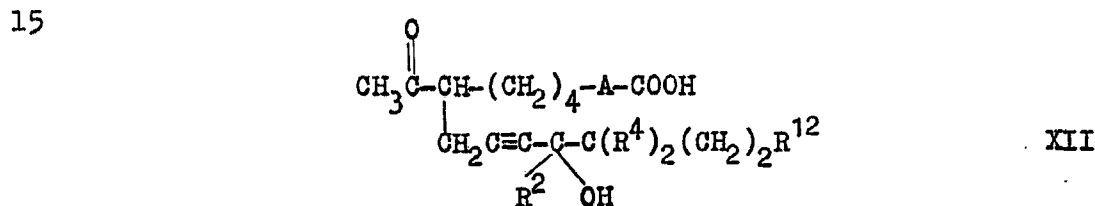


419810

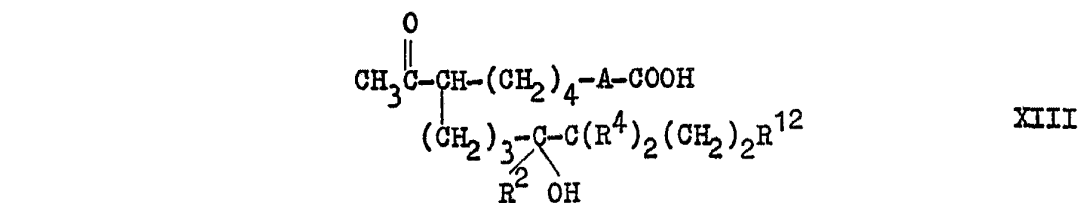
1 El compuesto VIII B (donde R¹⁰ debe ser un grupo al-
 quilo inferior primario o secundario, es decir, metilo, eti-
 lo o butilo), es sometido a condiciones hidrolíticas bási-
 cas para efectuar la hidrólisis y la descarboxilación y ob-
 5 tener compuestos de fórmula I, es decir, XI:



10 El compuesto VIII C (donde R¹⁰ debe ser un grupo al-
 quilo inferior primario o secundario, es decir metilo, eti-
 lo o butilo) se somete a condiciones hidrolíticas básicas
 para efectuar la hidrólisis y la descarboxilación y obte-
 ner compuestos de fórmula I, es decir XII:



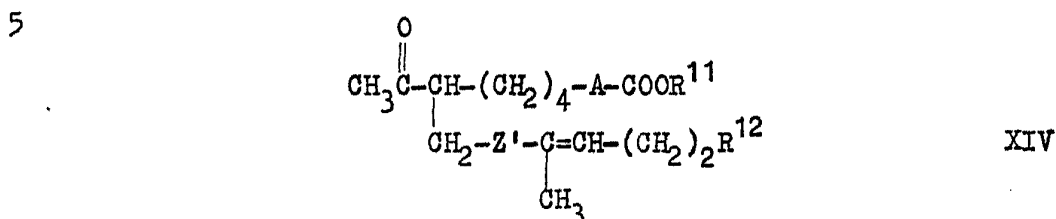
20 Por hidrogenación catalítica de los compuestos
 XII se obtienen compuestos de fórmula I, es decir XIII:



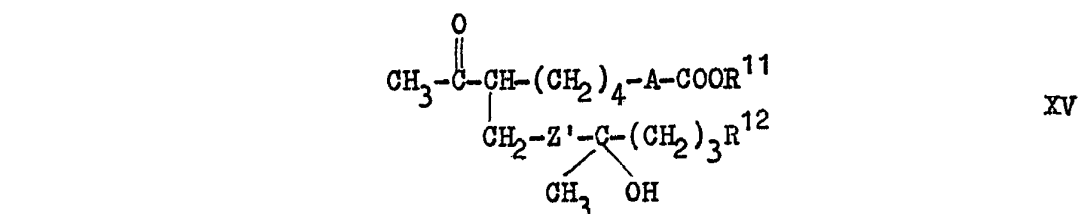
25

419810

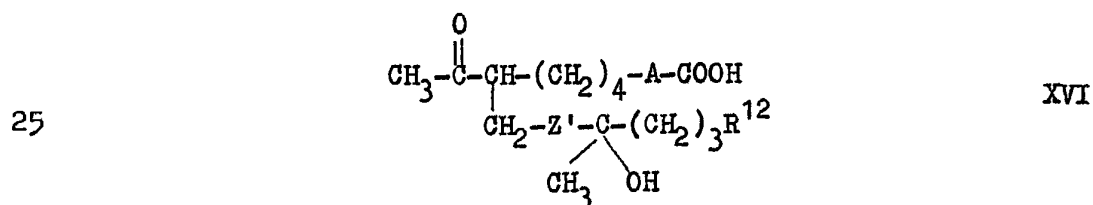
1 En el caso del compuesto VIII D, si R¹⁰ es terc-
butilo, primero se calienta el compuesto en un disolvente
inerte con trazas de un ácido para efectuar la eliminación
y la descarboxilación y obtener el compuesto XIV:



10 El compuesto XIV se hidrata por el proceso de oxi-
mercuración-desmercuración donde XIV es tratado con acetato
mercuríco en tetrahidrofurano acuoso, durante un periodo de
tiempo prolongado para efectuar la oximercuración, seguido
de tratamiento de la mezcla de reacción con borohidruro só-
dico para efectuar la desmercuración. El producto de este
15 procedimiento es el compuesto XV:

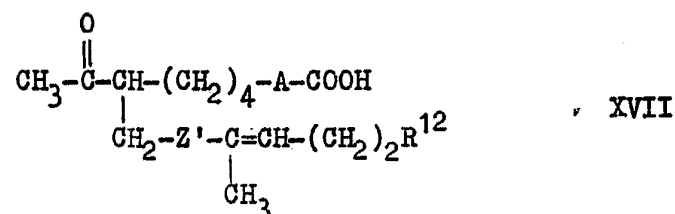


20 La hidrólisis básica suave (NaOH en metanol o eta-
nol acuosos) de la función éster del compuesto XV da lugar
a los compuestos de fórmula I, es decir XVI:



1 En el caso del compuesto VIII D, si R¹⁰ es un grupo alquilo primario o secundario, el compuesto se somete primero a hidrólisis básica para escindir las uniones éster y efectuar la descarboxilación y dar el compuesto XVII:

5



10 El compuesto XVII es hidratado por el proceso de oxidación-mercuración-desmercuración antes descrito para dar compuestos de fórmula I, es decir XVI.

15 Debe señalarse que el orden exacto de la reacción del compuesto IV con el compuesto V o cualquiera de los compuestos VII no es crítico; o bien V o bien VII puede ser la primera sustancia reaccionante. Posteriormente, se hacen reaccionar las otras sustancias reaccionantes con el intermediario recuperado. El orden antes descrito es nuestra vía preferida, sin embargo.

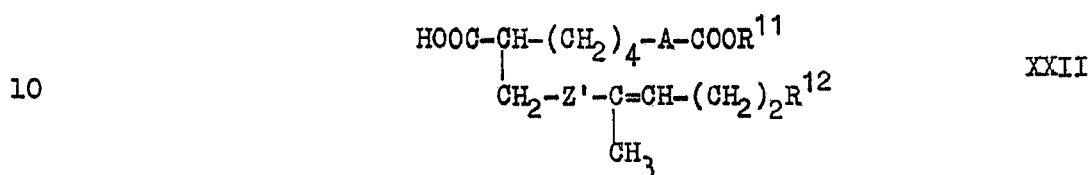
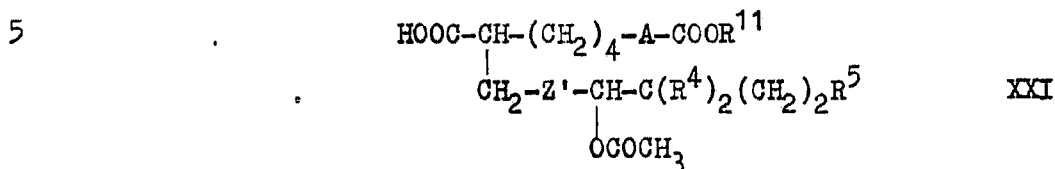
20 PROCEDIMIENTO CON ESTER MALÓNICO

Otra importante vía, útil en la preparación de los compuestos de esta invención, es el procedimiento con éster malónico. Este procedimiento se utiliza para preparar un subgrupo (fórmula XVIII) de compuestos de fórmula I

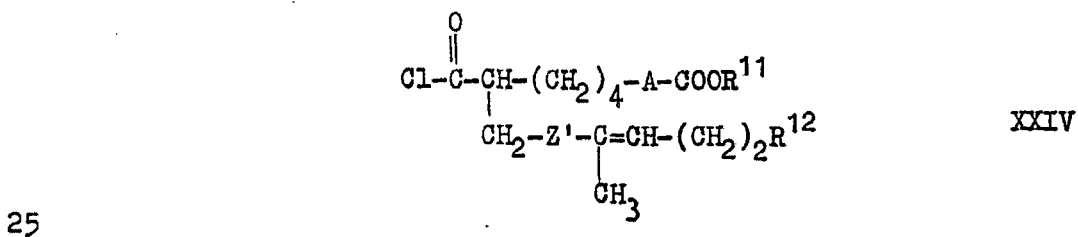
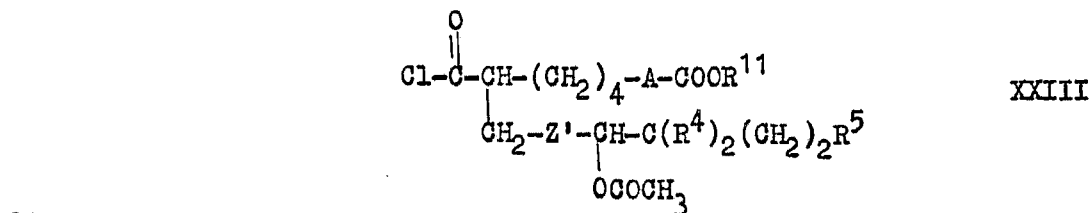
25

419810

1 Cualquiera de estos compuestos se calienta en un di-
solvente inerte con trazas de un ácido para efectuar la eli-
minación de isobutileno y la descarboxilación. Se obtienen
respectivamente los compuestos XXI y XXII:



15 A su vez, cualquiera de estos compuestos se calien-
ta con cloruro de tionilo entre 60 y 120°C, durante 2 a 6
horas, en un disolvente inerte (v.g. benceno o tolueno)
para dar el cloruro de acilo intermedio XXIII y XXIV:



419810

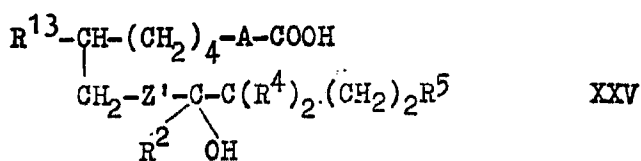
1 Los compuestos XXIII y XXIV son intermediarios cla-
ve ya que puede introducirse una gran variedad de grupos
R¹³ por reacción de diversos reactivos con el grupo funcio-
nal clorocarbonilo. (1) Para preparar compuestos donde R¹³
5 es propionilo, se hacen reaccionar los intermediarios XXIII y
XXIV con dietilcadmio. (2) Para preparar compuestos donde R¹³
es hidroximetilo, la función clorocarbonilo se reduce con
borohidruro sódico en un disolvente no prótico adecuado co-
mo la diglima. (3) Para preparar compuestos donde R¹³ es
10 formilo, la función clorocarbonilo se reduce con hidruro
de litio y tri-terc-butoxialuminio. (4) Para preparar com-
puestos donde R¹³ es hidroxiacetilo, los intermediarios XXIII
ó XXIV se trata con diazometano en éter para obtener la diazo-
metilcetona que, por hidrólisis ácida (H₂SO₄ 2 N en dioxa-
15 no, preferiblemente) forma el compuesto hidroxiacetífico.

 Cuando se prepara uno cualquiera de estos deriva-
dos a partir de XXIV es necesaria una etapa de hidratación
en la que los elementos del agua son adicionados sobre el
doble enlace. Esta reacción se efectúa por el proceso de
20 oximercuración-desmercuración previamente descrito.

 Una etapa final en la preparación de los compues-
tos de esta invención es la hidrólisis básica (hidróxido
sódico, preferiblemente, en metanol y etanol) para hidroli-
zar las funciones éster protectoras y obtener compuestos
25 de fórmula I, es decir XXV:

419810

1



5

10

Frecuentemente es ventajoso, desde un punto de vista terapéutico, preparar compuestos de esta invención (fórmula I) en los que el átomo de carbono asimétrico que contiene los grupos R^2 y OR^3 se encuentra exclusivamente en la configuración R o S. Recordaremos que el centro correspondiente en las prostaglandinas naturales se encuentra en la configuración S; la inversión de este centro habitualmente produce una reducción de la actividad biológica, aunque algunas veces se produce un marcado aumento de la especificidad biológica.

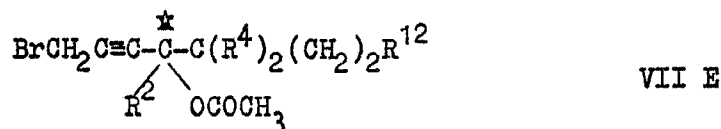
15

20

En nuestra serie de 11,12-secoprostaglandinas, pueden producirse compuestos exclusivamente R o S en este centro empleando en los procedimientos azoacético o malónico los intermediarios VII A o VII B que son ópticamente activos, es decir, que están resueltos en sus formas isoméricas R y S.

Hemos encontrado especialmente ventajoso emplear un reactivo VII E ópticamente activo.

25



donde R^2 y R^{12} son los definidos anteriormente y el átomo de carbono marcado con un asterisco está exclusivamente en

419810

1 donde el átomo de carbono que lleva el grupo R^2 y el grupo OH se encuentra también exclusivamente en la configuración R o en la S.

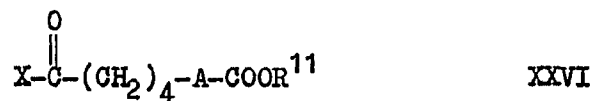
VIA DE WITTIG

5 Un tercer procedimiento importante para la preparación de los compuestos de esta invención es la llamada "vía de Wittig" ya que una etapa clave aquí implica la condensación de un trifenilfosforano con una cetona. Este procedimiento permite la preparación de compuestos de fórmula I en los que Z es etileno, R^2 y R^3 son hidrógeno, y R, A, R^1 , R^4 y R^5 son los definidos en la fórmula I, excepto cuando R^1 es hidroxiacetilo o 1,2-dihidroxietilo.

10

Los materiales de partida para este procedimiento son haluros de acilo de la siguiente fórmula:

15

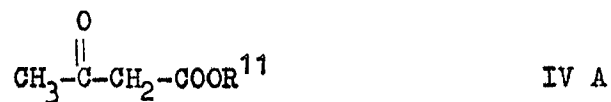


donde R^{11} es un grupo alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente metilo o etilo y X es un halógeno, preferiblemente cloro.

20

Los compuestos de fórmula XXVI se dejan reaccionar con los aniones derivados de un éster alquílico inferior del ácido acetoacético,

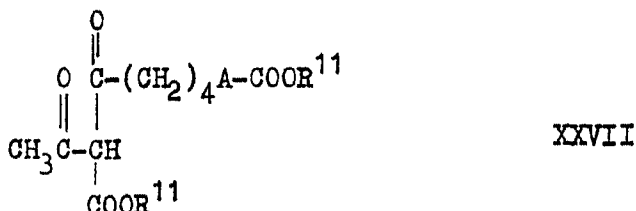
25



419810

1 donde R¹¹ es un grupo alquilo inferior de 1 a 5 átomos de
 carbono, preferiblemente metilo o etilo; estos aniones son
 producidos a partir de reactivos del tipo IV A por trata-
 miento con una base fuerte como hidruro sódico, etóxido só-
 5 dico, amida sódica o similares. Este procedimiento se lle-
 va a cabo en un disolvente inerte, preferiblemente bence-
 no, tolueno o similar, a una temperatura de 0 a 25°, duran-
 te un periodo que oscila entre 2 y 24 horas y forma produc-
 tos de sustitución de fórmula XXVII:

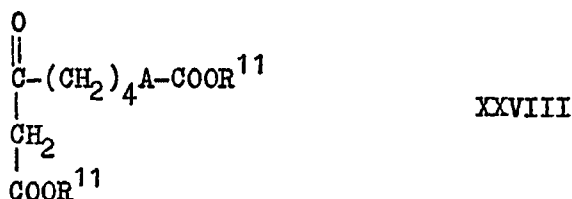
10



15

Por tratamiento de los compuestos XXVII con un al-
 cóxido de metal alcalino, preferiblemente metóxido sódico,
 en un medio alcohólico, preferiblemente metanol, a una tem-
 peratura de unos 0 a 25°, durante un periodo de 2 a 24 ho-
 ras, se obtiene un β-cetoéster de fórmula XXVIII:

20

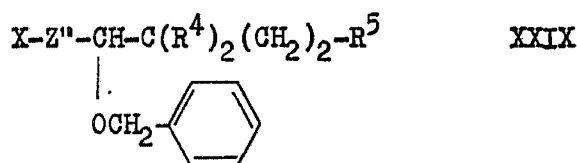


25

Los reactivos de fórmula XXVIII se convierten en
 sus aniones con un equivalente de una base fuerte, como hi-

419810

1 druro sódico, amida sódica, metóxido sódico o similar y se
 dejan reaccionar en un disolvente inerte, preferiblemente
 benceno, benceno-dimetilformamida (1:1) o similar, a una
 temperatura que oscila entre 25 y 120°C, durante un periodo
 5 de 48 a 120 horas y en presencia de un catalizador, prefe-
 riblemente yoduro sódico, con compuestos de la siguiente
 fórmula:

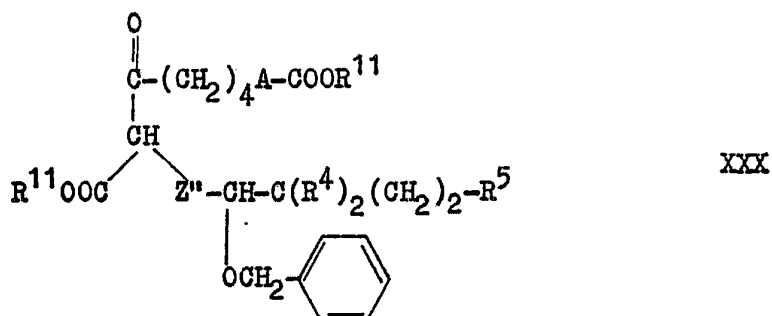


10

donde X es halógeno, preferiblemente cloro o bromo y Z'' es
 etileno.

El procedimiento anterior forma compuestos de fór-
 mula XXX:

15



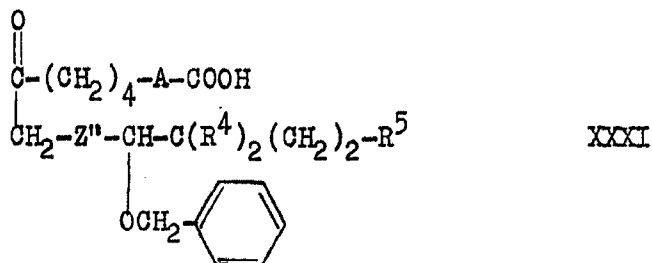
20

25

Por tratamiento de los compuestos XXX con álcalis
 acuosos diluídos a una temperatura comprendida entre 0 y
 40°, durante un periodo de 12 a 74 horas, seguido de aci-
 dulación y posterior descarboxilación, se obtienen compues-
 tos de fórmula XXXI:

419810

1



5

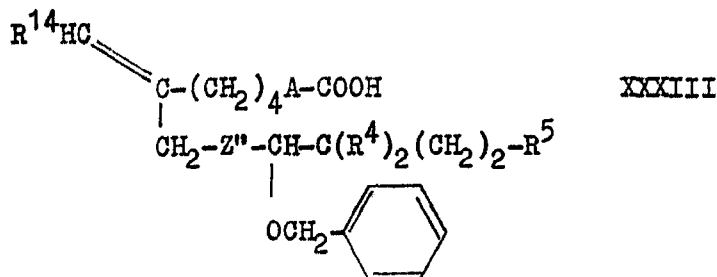
Estos últimos se convierten en sus sales sódicas por tratamiento con una base adecuada, preferiblemente hidruro sódico o amida sódica, en un disolvente inerte, preferiblemente triamida hexametilfosfórica o dimetilsulfóxido y se dejan reaccionar entre 25 y 140°, durante 24 a 120 horas, con el trifenilfosforano (reactivo de Wittig) obtenido por tratamiento de una cualquiera de las sales de fosfonio representadas por la fórmula XXXII con una base fuerte adecuada, como hidruro sódico:

15



En el compuesto XXXII, R¹⁴ es metilo, etilo, benciloxietilo o metoxi y X es un haluro, preferiblemente bromuro o yoduro. La condensación de Wittig forma alquenos de fórmula XXXIII:

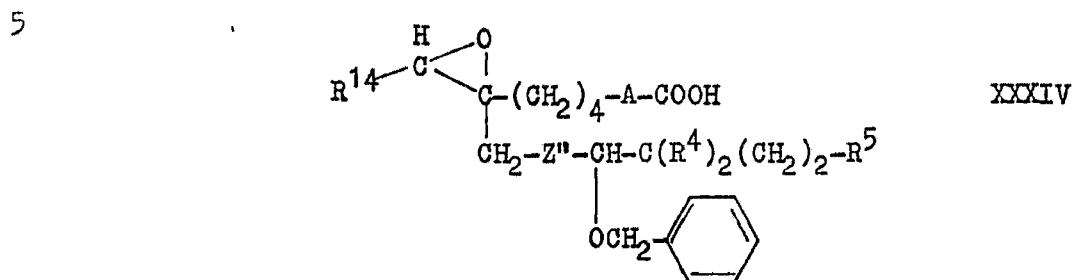
20



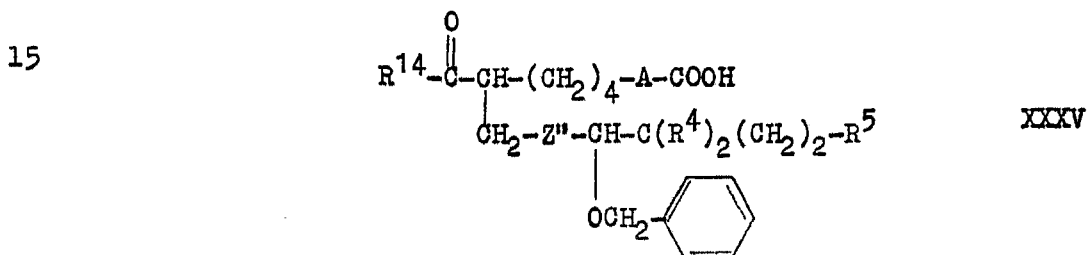
25

419810

1 Este último, excepto cuando R¹⁴ es metoxi, se trata con ácido m-cloroperbenzoico en cloruro de metileno a 0-5°, para formar oxiranos del tipo representado por la fórmula XXXIV:



10 Estos compuestos se tratan después con un eterato de trifluoruro de boro en un disolvente inerte, preferiblemente éter o similar, a 0-5°C, para dar compuestos intermedios XXXV:



20 donde R¹⁴ es metilo, etilo o benciloxietilo.

Después de separar el grupo bencílico de bloqueo por hidrogenólisis catalítica, empleando hidrógeno sobre paladio en carbón, se obtienen los siguientes productos finales de fórmula estructural I donde R es carboxilo, R¹ es acetilo, propionilo o 3-hidroxipropionilo, Z es etileno, R² y R³ son hidrógeno y A, R⁴ y R⁵ son los definidos ante-

25

1 riormente.

Otros productos finales de fórmula estructural I, donde R¹ es 1,3-dihidroxipropilo y R, A, Z, R², R³, R⁴ y R⁵ son los definidos anteriormente, se obtienen por reducción cetónica selectiva de compuestos de fórmula XXXV donde R¹⁴ es 3-benciloxipropionilo, seguido de desbencilación subsiguiente de los diéteres carbinólicos resultantes.

Los productos finales de fórmula estructural I en los que R¹ es acrililo y R, A, Z, R², R³, R⁴ y R⁵ son los definidos anteriormente, se obtienen por exposición de sus contrapartidas en las que R¹ es 3-hidroxipropionilo a condiciones ácidas suaves, preferiblemente ácido silfúrico.

El tratamiento de los compuestos de fórmula XXXVIII donde R¹⁴ es metoxi bajo condiciones ácidas, seguido de desbencilación catalítica da lugar a productos finales de fórmula I en la que R¹ es formilo y R, A, Z, R², R³, R⁴ y R⁵ son los definidos anteriormente.

20 DERIVACION DE PRODUCTOS A PARTIR DE LOS PROCEDIMIENTOS

PRINCIPALES

Los productos directamente obtenidos mediante los procedimientos acetoacético, malónico y de Wittig descritos anteriormente pueden ser tratados por diversos métodos para formar otros productos de fórmula I.

1 1. El procedimiento fundamental da compuestos donde
R es carboxi. Para obtener carboxisales, los productos áci-
dos se disuelven en un disolvente como etanol, metanol, gli-
5 ma y similares y la solución se trata con un hidróxido o al-
cóxido alcalino o alcalino-térreo apropiado para dar la sal
metálica o con una cantidad equivalente de amoniaco, amina
o hidróxido de amonio cuaternario, para dar la sal amínica.
En todos los casos, la sal o bien se separa de la solución
y puede ser separada por filtración o, cuando es soluble,
10 puede ser recuperada por evaporación del disolvente. Pueden
prepararse soluciones acuosas de las sales de los ácidos
carboxílicos tratando una suspensión acuosa de ácido carbo-
xílico con una cantidad equivalente de un hidróxido u óxido
alcalino-térreo, un hidróxido, carbonato o bicarbonato de
15 metal alcalino, amoniaco, una amina o un hidróxido de amo-
nio cuaternario.

 Para obtener carboxiésteres (es decir, compuestos
donde R es alcoxicarbonilo), los productos ácidos se tratan
en éter con una solución etérea del diazoalcano apropiado.
20 Por ejemplo, los ésteres metílicos se producen por reacción
de los productos ácidos con diazometano. Para obtener pro-
ductos donde R es carbamoilo, carbamoilo sustituido o car-
bazoilo, el producto ácido se convierte primero en un éster
activo de Woodward. Por ejemplo, puede hacerse que el pro-
25 ducto ácido reaccione con el perclorato de N-terc-butil-5-

419810

1 metilisoaxazolio en acetonitrilo, en presencia de una base
como trietilamina, para dar un éster activo donde R es
5
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{terc}-\text{Bu} \end{array}$$
 Los ésteres activos de este
tipo pueden reaccionar con amoniaco para dar productos de
fórmula I donde R es carbamoilo, con aminas primarias o se-
cundarias o dialquil(inferior)aminoalquilaminas para dar
productos donde R es carbamoilo sustituido, es decir,
-CONR⁶R⁷ y con hidrazina para dar productos donde R es car-
bazoilo.

10 2. El procedimiento fundamental forma productos don-
de R³ es hidrógeno. En los compuestos que no contienen nin-
gún grupo hidroxil adicional y en los que R² es hidrógeno,
la reacción con ácido fórmico, anhídrido acético, anhídrido
15 propiónico, anhídrido butírico, anhídrido isobutírico, anhí-
drido valérico, anhídrido pivalico y similares, sin disolven-
te y a temperaturas de 25 a 60°C, da lugar a compuestos don-
de R³ es formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutiri-
lo, valerilo y pivaloilo, respectivamente.

20 3. Debe observarse que en los productos ácidos car-
boxílicos de los procedimientos fundamentales, R' es acilo;
es decir, R' contiene un grupo carbonílico cetona o aldehi-
do; este grupo puede ser reducido a un grupo funcional al-
cohólico por la acción del borohidruro sódico o potásico.
25 Así se efectúan las siguientes transformaciones en R': ace-
tilo se convierte en 1-hidroxietilo, hidroxiacetilo se con-

1 vierte en 1,2-dihidroxietilo, formilo se convierte en hidro-
ximetilo y 3-hidroxipropionilo se convierte en 1,3-dihidroxi
propilo. Esta reducción puede llevarse a cabo ventajosamente
5 disolviendo el compuesto que contiene el grupo acilo en una
solución acuosa o alcohólica de una base como hidróxido só-
dico, bicarbonato sódico y similares y añadiendo un exceso
del 20 al 100 % de borohidruro sódico o potásico. La reacción
se deja transcurrir a una temperatura de 20 a 60°, durante
un periodo de 2 a 24 horas.

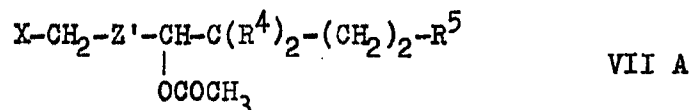
10 4. Un método útil relacionado con el anterior para
producir derivados consiste en tratar los productos de los
procedimientos fundamentales con un gran exceso de un reac-
tivo de Grignard, por ejemplo bromuro de metilmagnesio. El
grupo carbonilo de R' es convertido así en un grupo funcio-
15 nal alcohólico. Tienen lugar las siguientes transformaciones
en R', por ejemplo con bromuro de metilmagnesio: acetilo se
convierte en 1-hidroxi-1-metiletilo; propionilo se convierte
en 1-hidroxi-1-metilpropilo; formilo se convierte en 1-hi-
droxietilo.

20 Además, los productos de los procedimientos fundamen-
tales donde R' es formilo, acetilo o propionilo y R² es hi-
drógeno, pueden ser tratados con un agente oxidante, por
ejemplo trióxido de cromo, para oxidar el grupo funcional
alcohólico secundario (-C(R²)(OH)-) a un grupo funcional car-
25 bonílico cetónico. La dicetona resultante se trata con un

1 gran exceso de reactivo de Grignard, por ejemplo bromuro de
 metilmagnesio. El reactivo de Grignard reacciona con ambos
 grupos carbonilo de la cetona. Por ejemplo, cuando se em-
 5 plea bromuro de metilmagnesio, se introduce un grupo metilo
 R^2 y R' , si es acetilo, se transforma en 1-hidroxil-1-metil-
 etilo.

PREPARACION DE LOS REACTIVOS

1. Los reactivos VII A, que tienen la siguiente fór-
 mula general donde X, Z', R^4 y R^5 son los descritos anterior-
 10 mente, se preparan por dos procedimientos relacionados:



(a) Cuando Z' es metileno, se deja reaccionar un
 reactivo de Grignard $R^5\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-C(R}^4\text{)}_2\text{-MgBr}$ (o I) en éter o
 15 tetrahidrofurano con 3-cloro- ó 3-bromo-propionaldehido para
 dar, después de hidrolizar, los alcoholes
 $\text{X-CH}_2\text{CH}_2\text{CH(OH)-C(R}^4\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-R}^5$. Por tratamiento de los al-
 coholes con cloruro de acetilo o preferiblemente anhídrido
 acético, con o sin un disolvente inerte, a 25-100°C, se ob-
 20 tienen los reactivos VII A donde Z' es metileno.

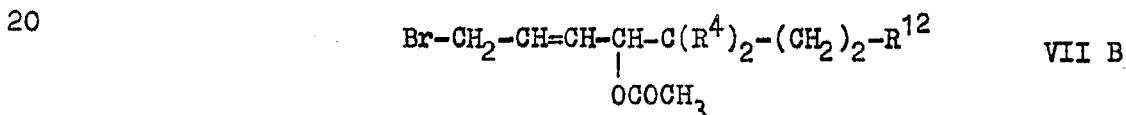
(b) Cuando Z' es etileno, trimetileno o tetrameti-
 leno, se deja reaccionar un reactivo de Grignard
 $R^5\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-C(R}^4\text{)}_2\text{-MgBr}$ (o I), en éter o tetrahidrofurano, con
 un nitrilo $\text{X-CH}_2\text{-Z}'\text{-CN}$. La imina inmediatamente producida
 25 se hidroliza en solución acuosa ácida para dar cetonas de

419810

1 fórmula $X-CH_2-Z'-C(=O)-C(R^4)_2-(CH_2)_2-R^5$. Las cetonas se re-
 5 ducen a los alcoholes $X-CH_2-Z'-CH(OH)-C(R^4)_2-(CH_2)_2R^5$ con
 borohidruro sódico o potásico, en un disolvente adecuado
 como metanol, etanol o diglima. Por acetilación de estos al-
 coholes, preferiblemente con anhídrido acético como se ha
 descrito previamente, se obtienen los reactivos VII A donde
 Z' es etileno, trimetileno o tetrametileno.

Una variante de este procedimiento que es especial-
 mente útil cuando ambos grupos R^4 son metilo consiste en ha-
 10 cer reaccionar reactivos de Grignard $R^5-(CH_2)_2-C(CH_3)_2-MgCl$
 con cloruros de acilo $X-CH_2-Z'-C(=O)-Cl$. Las cetonas resultan-
 tes $X-CH_2-Z'-C(=O)-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-R^5$ se reducen a los alco-
 holes $X-CH_2-Z'-CH(OH)-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-R^5$ con borohidruro só-
 dico o potásico y se acetilan con anhídrido acético para
 15 dar los reactivos VII A donde Z' es etileno, trimetileno o
 tetrametileno.

2. Los reactivos VII B que tienen la siguiente fór-
 mula general, donde R^4 y R^{12} son los descritos anteriormen-
 te, se preparan como sigue :

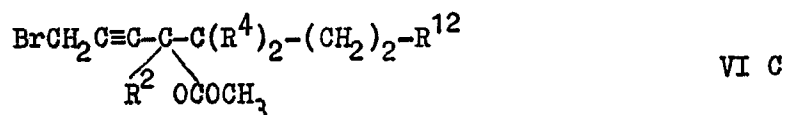


Se deja reaccionar un reactivo de Grignard
 $R^{12}-(CH_2)_2-C(R^4)_2MgBr$ (o I o Cl) con crotonaldehído para dar,
 después de la hidrólisis, los alcoholes
 25 $CH_3CH=CH-CH(OH)-C(R^4)_2(CH_2)_2-R^{12}$. Estos alcoholes son aceti-

419810

1 lados, preferiblemente con anhídrido acético, sin disolven-
 te, a 30-100°C durante 2 a 12 horas, para dar los productos
 intermedios $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OCOCH}_3)-\text{C}(\text{R}^4)_2-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^{12}$. Estos
 productos intermedios se dejan reaccionar con N-bromosuc-
 5 nimida en cloroformo a 50-70°C durante 2,5 a 5 horas para
 producir la bromación alílica y dar los reactivos de fórmu-
 la VII B.

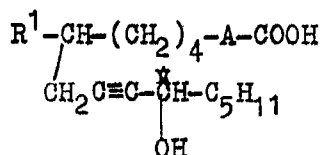
3. Los reactivos VI C, que responden a la siguiente
 fórmula general donde R^2 , R^4 y R^{12} son los descritos ante-
 10 riormente, se preparan como sigue:



Los materiales de partida para este procedimiento son
 aldehidos (cuando R^2 es hidrógeno) o cetonas con la estructu-
 15 ra $\text{R}^2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{R}^4)_2(\text{CH}_2)_2-\text{R}^{12}$. Son ejemplos de estos aldehidos
 y cetonas el hexanal, 2-metilhexanal, 2-heptanona y (cuando
 R^{12} está unido a R^2 si R^2 es metilo o al átomo de carbono
 que contiene el grupo R^2 cuando este último es hidrógeno,
 como ya se ha indicado anteriormente) ciclohexanona o ciclo-
 20 octanona. Estos aldehidos o cetonas se hacen reaccionar con
 acetiluro de litio o bromuro de etinilmagnesio para dar alco-
 holes de estructura $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{R}^2)(\text{OH})-\text{C}(\text{R}^4)_2-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^{12}$. Estos
 alcoholes son acetilados, preferiblemente con anhídrido acé-
 25 tico en solución piridílica. Los acetatos resultantes se ca-
 lientan con formaldehido (introducido preferiblemente en

419810

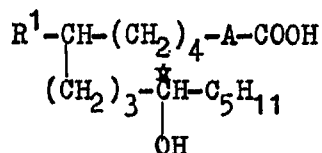
1 dimiento con éster acetoacético da lugar a productos óptica-
 mente activos de fórmula I, es decir:



5

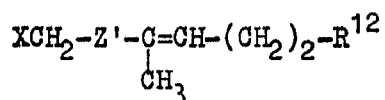
donde el átomo de carbono asimétrico resuelto está marcado con un asterisco. La hidrogenación de estos productos da lugar a otros productos ópticamente activos de fórmula I, es decir

10



15

4. Los reactivos VII D, que responden a la siguiente fórmula general donde X, Z' y R¹² son los descritos anteriormente:



VII D

20

25

se preparan como sigue: Se deja reaccionar un reactivo de Grignard R¹²(CH₂)₂CH₂MgBr o R¹²(CH₂)₂CH₂MgI con halocetonas XCH₂-Z'-C(=O)CH₃ para formar, después de la hidrólisis, los alcoholes terciarios X-CH₂Z'-C(OH)(CH₃)-CH₂(CH₂)₂R¹². Estos alcoholes pueden ser deshidratados por tratamiento con diversos reactivos ácidos y calentando para dar los reactivos VII C. Un método preferido de deshidratación implica la acetilación de los alcoholes con anhídrido acético y des-

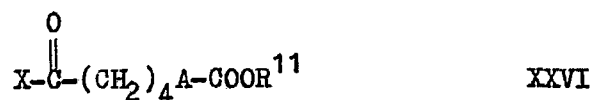
1 pués calefacción de los ésteres resultantes en un disolven-
 te (benceno, tolueno o similares), entre 80 y 140°, en pre-
 5 sencia de trazas de un ácido como ácido sulfúrico o p-to-
 luensulfónico, para efectuar la eliminación del ácido acé-
 tico.

5. La preparación de los reactivos de fórmula V



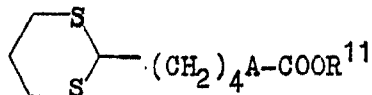
10 donde A es etileno, trimetileno, α -metiletileno, β -metil-
 etileno, α,α -dimetiletileno o β,β -dimetiletileno, ha sido
 descrita en la bibliografía científica y de patentes. Para
 preparar los reactivos donde A es oximetileno, un éster de
 ácido glicólico, $\text{HOCH}_2\text{COO}^{\text{R}^{11}}$, se trata con una base fuerte,
 15 preferiblemente hidruro sódico, en un disolvente no prótico
 (dimetilformamida, glima y similares) y el anión resultante
 se hace reaccionar con un 1,4-dihalobutano, preferiblemente
 1,4-dibromobutano. El éster glicólico y la base se utilizan
 en cantidades aproximadamente equimoleculares, empleándose
 ventajosamente un exceso molar de 1,5 a 2 veces del dihalo-
 butano.

20 6. Los reactivos de fórmula XXVI



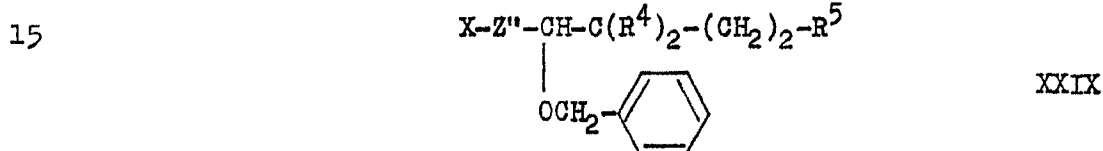
25 donde R^{11} , A y X son los definidos anteriormente, pueden
 prepararse convenientemente a partir de los reactivos V (véa-
 se la sección precedente, 5) por conversión de V en los

1 ditianos 2-sustituídos:

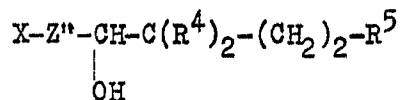


empleando 2-litioditiano en un disolvente inerte, preferi-
 5 blemente éter o tetrahidrofurano, a una temperatura compren-
 dida entre -78 y -20° , durante un periodo de 2 a 24 horas.
 La escisión oxidativa de este último en un medio acuoso iner-
 te proporciona los semiácidos $\text{HOOC---}(\text{CH}_2)_4\text{---A---COOR}^{11}$ que se
 transforman en los reactivos de fórmula XXVI empleando reac-
 10 tivos adecuados formadores de haluros de acilo que puedan
 ser utilizados sin disolvente, preferiblemente cloruro de
 oxalilo o de tionilo, entre 20 y 100° , durante un periodo de
 1 a 15 horas.

7. Los reactivos ilustrados por la fórmula XXIX



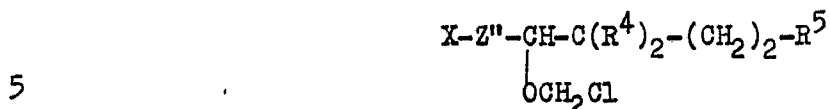
donde R^4 , R^5 , Z'' y X son los definidos anteriormente en la
 sección que describe la vía de Wittig, se preparan fácilmen-
 20 te mediante las siguientes transformaciones. Por condensa-
 ción de los reactivos de Grignard $\text{BrMg---C(R}^4\text{)}_2\text{---(CH}_2\text{)}_2\text{---R}^5$ con
 3-cloropropionaldehído se obtienen los alcoholes



25 que pueden reaccionar, sin disolvente, con s-trioxano y clo-

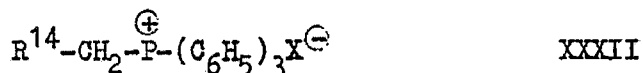
419810

1 ruro de hidrógeno seco (g) a temperaturas de -10 a 20° , du-
 rante un periodo de 2 a 12 horas, para dar éteres clorometí-
 licos:

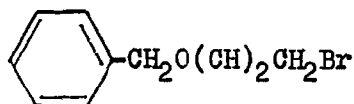


Estos últimos, por metátesis con bromuro de fenil-
 magnesio en un disolvente inerte, preferiblemente benceno,
 éter o tetrahidrofurano, a una temperatura de 0 a 40° , du-
 rante 2 a 24 horas, proporcionan los reactivos XXIX.

10 8. Las sales de fosfonio de fórmula XXXII



15 pueden prepararse dejando reaccionar los haluros $\text{R}^{14}\text{-CH}_2\text{-X}$,
 donde R^{14} y X son los definidos en la sección que describe
 la vía de Wittig, en ausencia de un disolvente, con trife-
 nilfosfina, a una temperatura de 60 a 120° , durante 12 a
 200 horas. Cuando R^{14} es 2-benciloxietilo, él correspondien-
 te haluro



20 puede prepararse por transformación de 3-bromopropanol en
 el correspondiente éter clorometílico, seguido de trata-
 miento de este último con bromuro de fenilmagnesio; estos
 procedimientos han sido descritos previamente en la sección
 7.

25

419810

1 Los métodos de obtención de los antípodas ópticos
de los compuestos de esta invención han sido descritos an-
teriormente [secciones relativas al procedimiento con áci-
do malónico y preparación de productos intermedios (4)] ,
5 donde uno de los componentes de la molécula es resuelto
previamente antes de incorporarlo a la molécula completa.
También pueden emplearse otros métodos; por ejemplo, las
mezclas de racematos pueden separarse aprovechando las di-
ferencias físico-químicas entre los componentes, utilizando
10 cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los productos
racémicos y los intermediarios de esta invención pueden ser
resueltos en sus componentes ópticamente activos por uno
cualquiera de los diversos métodos de resolución que se en-
cuentran bien descritos en la bibliografía química.

15 Los compuestos que son ácidos carboxílicos pueden
ser convertidos en las sales diastereoisoméricas por trata-
miento con una base ópticamente activa tal como (+) o (-)-
 α -metilbencilamina, (+) o (-) α -(1-naftil)etilamina, bro-
mina, cinconina, cinconidina o quinina. Estas sales diaste-
20 reoisoméricas pueden ser separadas por cristalización frac-
cionada.

 Los ácidos carboxílicos de esta invención también
pueden ser convertidos en ésteres utilizando un alcohol
ópticamente activo, como estradiol-3-acetato o d- o l-mentol
25 y los ésteres diastereoisoméricos pueden ser resueltos por

1 cristalización o por separación cromatográfica.

Los ácidos carboxílicos racémicos también pueden ser resueltos por cromatografía de fase invertida y absorción utilizando un soporte y un absorbente ópticamente activos.

Los compuestos de esta invención que contienen grupos hidroxilo libres pueden ser esterificados con cloruros de acilo o anhídridos de ácido derivados de ácidos ópticamente activos, como ácido (+)-10-canforsulfónico, ácido (+)- α -bromocanfor- π -sulfónico o ácido d- o l-6,6'-dinitrodifénico para formar ésteres que pueden ser resueltos por cristalización.

Otro método de obtención de isómeros ópticos puros implica la incubación de la mezcla racémica con ciertos microorganismos como los hongos, por procedimientos ya bien establecidos y recuperación del producto formado por la transformación enzimática.

Los métodos antes descritos son especialmente eficaces si se aplica el procedimiento a un compuesto donde el centro asimétrico ha sido resuelto previamente por las técnicas ya descritas.

25

419810

1

EJEMPLO 1

Preparación de ácido 8-acetil-12-hidroxihexadecanoico

Etapa A: Preparación de 8-terc-butoxicarbonil-9-oxodecanoato de etilo

5

Una suspensión de 37,05 g de peso neto de hidruro sódico al 57 % en aceite mineral (0,88 moles) en una mezcla disolvente de 400 ml de benceno y 400 ml de dimetilformamida se trata gota a gota, a lo largo de 30 minutos, con 126,56 g (0,80 moles) de acetoacetato de terc-butilo. Se continúa agitando durante 30 minutos más. Después se añaden gota a gota, a lo largo de 30 minutos, 208,50 g (0,88 moles) de 7-bromoheptanoato de etilo y la mezcla se calienta a 100°C durante 2,5 horas.

10

15

La mezcla de reacción enfriada se trata con 1600 ml de agua y se separa la capa orgánica. La capa acuosa se extrae con éter. Las soluciones orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro sódico y después se secan sobre sulfato sódico anhidro. Los disolventes se separan a vacío y el aceite residual se destila para dar 158,6 g (63 %) de un aceite amarillo, p.e. 175-177°/0,5 mm.

20

Etapa B: Preparación de 1-cloro-4-nonanona

25

Al reactivo de Grignard preparado a partir de una mezcla de 226,59 g (1,5 moles) de bromuro de amilo y 36,48 g (1,5 moles) de magnesio en 1000 ml de éter, se añaden gota a gota, durante 1 hora, 155,34 g (1,5 moles) de 4-clorobu-

419810

1 tironitrilo. Se continúa agitando durante 1 hora más. La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de 1000 g de hielo finamente machacado y 750 ml de ácido clorhídrico concentrado. La capa etérea se separa rápidamente y se desprecia.
5 La capa acuosa se calienta sobre un baño de vapor durante 1 hora para hidrolizar la imina intermedia y producir la separación de la cetona en forma de aceite. Después de enfriar, el aceite se extrae con éter y los extractos combinados se lavan con solución saturada de cloruro sódico y se
10 secan sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa a vacío y el aceite residual se destila para dar 69,0 g (26 %) de un aceite incoloro, p.e. 115-117°/14 mm; RMP (CDCl₃): δ 0,90 (3H, t), 3,56 (2H, t, CH₂Cl).

Etapa B(2): Preparación de 1-cloro-4-nonanol

15 Una suspensión de 6,62 g (0,175 moles) de borohidruro sódico y 1,3 g de hidróxido sódico en 310 ml de etanol se trata gota a gota, a lo largo de 1 hora, con 61,40 g (0,349 moles) de 1-cloro-4-nonanona mientras la temperatura se mantiene a 45-50°. Se continúa agitando durante
20 1 hora más sin refrigeración externa.

La mezcla de reacción se acidula con ácido clorhídrico concentrado hasta viraje del rojo Congo y después se separa el etanol a presión reducida. El residuo se trata con 200 ml de agua y el aceite resultante se extrae con
25 éter. Los extractos combinados se lavan con solución satu-

419810

1 rada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa a vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite residual amarillo pálido, rendimiento: 58,85 g; IR (neto) 3400 cm^{-1} .

5 Etapa B(3): Preparación de 1-cloro-4-acetoxinonano

En un baño de vapor se calienta durante hora y media una mezcla de 111,99 g (0,627 moles) de 1-cloro-4-nonanol y 128,0 g (1,254 moles) de anhídrido acético. Las materias volátiles se separan a presión reducida y el aceite residual se destila para dar 88,6 g (64 %) de un aceite incoloro, p.e. $130-133^{\circ}/14\text{ mm}$; RMP (CDCl_3): δ 0,89 (3H, t), 2,02 (3H, s, CH_3COO), 3,53 (2H, t, CH_2Cl), 4,89 (1H, m).

Análisis para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{ClO}_2$:

Calculado: C, 59,85; H, 9,59

15 Encontrado: C, 59,87; H, 9,67.

Etapa B(4): Preparación de 8-acetil-8-terc-butoxicarbonil-12-acetoxiheptadecanoato de etilo

Una suspensión de 3,03 g (peso neto, 0,072 moles) de hidruro sódico al 57 % en aceite mineral en una mezcla disolvente de 40 ml de benceno y 40 ml de dimetilformamida, se trata gota a gota, a lo largo de un periodo de 30 minutos, con 20,41 g (0,065 moles) de 8-terc-butoxicarbonil-9-oxodecanoato de etilo. Se continúa agitando durante un periodo adicional de 30 minutos. Después se añaden gota a gota, a lo largo de 30 minutos, 15,80 g (0,072 moles) de

1 1-cloro-4-acetoxinonano. Se añaden 50 mg de yoduro potásico
y la mezcla se calienta a 100° durante 66 horas.

Se enfría la mezcla de reacción, se trata con
160 ml de agua y se separa la capa orgánica. La capa acuo-
5 sa se extrae con éter. Los extractos orgánicos combinados
se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico
y después se secan sobre sulfato sódico anhidro. Los disol-
ventes se separan por evaporación a vacío dando un aceite
residual de 8-acetil-8-terc-butoxicarbonil-12-acetoxihepta-
10 decanoato de etilo. El rendimiento es de 32,04 g; RMP (CDCl₃):
δ 0,90 (3H, t), 1,45 (9H, s), 2,02 (3H, s, CH₃COO), 2,12
(3H, s, CH₃CO), 4,13 (2H, q).

Etapa C: Preparación de 8-acetil-12-acetoxiheptadecanoato
de etilo

15 Se calienta a reflujo durante 18-22 horas una mez-
cla de 32,04 g (0,0643 moles) de 8-acetil-8-terc-butoxicar-
bonil-12-acetoxiheptadecanoato de etilo, 1,10 g de monohi-
drato de ácido p-toluensulfónico y 110 ml de tolueno. El
CO₂ desprendido se observa haciendo burbujear el gas por so-
20 lución acuosa de hidróxido bórico.

La mezcla de reacción enfriada se lava con 25 ml de
solución saturada de bicarbonato sódico y dos veces con
25 ml de solución saturada de cloruro sódico y después se
seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa
25 a vacío para dar 26,69 g (teórico: 25,63 g) de un aceite

419810

1 residual. El aceite se purifica por cromatografía en columna
de gel de sílice, con cloroformo como eluyente. Se obtienen
9,6 g (38 %) de 8-acetil-12-acetoxiheptadecanoato de etilo;
RMP (CDCl₃): δ 0,90 (3H, t), 2,02 (3H, s, CH₃COO), 2,12
5 (3H, s, CH₃CO), 4,13 (2H, q), 4,84 (1H, m, HCOCOCH₃).

Análisis para C₂₃H₄₂O₅:

Calculado: C, 69,31; H, 10,62

Encontrado: C, 69,47; H, 10,83

Etapa D: Preparación de ácido 8-acetil-12-hidroxihexadeca-
10 noico

Se añaden 12,21 g (0,0306 moles) de 8-acetil-12-
acetoxihexadecanoato de etilo a una solución de 3,67 g
(0,0918 moles) de hidróxido sódico en 17 ml de agua y 153 ml
de metanol. La solución resultante se deja en reposo durante
15 72 horas a 25°C. La mayor parte del metanol se separa por
evaporación a vacío. La solución residual se diluye con
150 ml de agua y se extrae con éter. La capa acuosa se aci-
dula hasta viraje del papel rojo Congo con ácido clorhídrico
concentrado. El producto, que se separa como líquido visco-
20 so, se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua.

El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico
anhidro y se evapora a vacío para producir 9,65 g (95 %) de
ácido 8-acetil-12-hidroxihexadecanoico en forma de líquido
amarillo viscoso. Este material se purifica por cromatogra-
25 fía en columna de gel de sílice con metanol al 2 % en cloro-

1 formo como eluyente. Se obtienen 6,9 g (69 %) de ácido 8-acetil-12-hidroxihexadecanoico puro en forma de líquido incoloro, RMP (CDCl_3): δ 0,88 (3H, t), 2,12 (3H, s, CH_3CO), 3,64 (1H, m, HCOH), 6,65 (2H, s, OH y COOH).

5 Análisis para $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_4$:
 Calculado: C, 69,47; H, 11,05
 Encontrado: C, 69,55; H, 11,22.

EJEMPLO 2

Preparación de ácido 8-acetil-12-hidroxihexadecanoico

10 Etapa A: 1-Nonen-4-ol

 Se suspenden 60,6 g (2,5 moles) de magnesio en 500 ml de éter con agitación y la mezcla se enfría en un baño de hielo mientras se añaden gota a gota, a lo largo de 2½ horas, 91,8 g (1,2 moles) de cloruro de alilo. Después se añaden gota a gota 100 g (1,0 moles) de hexanal a la suspensión de cloruro de alilmagnesio a lo largo de 1 hora. La mezcla de reacción se agita después sin enfriar durante hora y media más.

20 La mezcla se vierte sobre hielo acidulado con ácido clorhídrico concentrado. Se separa la capa etérea, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el éter y el producto crudo se destila para obtener 102,3 g (72 %) de aceite incoloro, p.e. 88-90°/15 mm.

25 Etapa B: 4-Acetoxi-1-noneno

 Una mezcla de 87,5 g (0,616 moles) de 1-nonen-4-ol

419810

1 y 125,8 g (1,23 moles) de anhídrido acético se calienta a 100° durante hora y media. Destilando la mezcla de reacción se obtienen 93,2 g (82 %) de 4-acetoxi-1-noneno, aceite incoloro, p.e. 89-91°/14 mm.

5 Etapa C: 1-Bromo-4-acetoxinonano

Una solución de 18,4 g (0,1 moles) de 4-acetoxi-1-noneno y 200 mg de peróxido de benzoilo en 125 ml de hexano se agita y se enfría en un baño de hielo. Se hace burbujear bromuro de hidrógeno gaseoso por la solución hasta que se han absorbido 9,0 g (0,11 moles). Esta absorción de bromuro de hidrógeno tiene lugar en 50 minutos. La solución se deja en reposo sin enfriar durante hora y media. Después se lava con solución diluida de bicarbonato sódico y agua y se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el hexano y el aceite residual se destila para obtener 13,8 g (52 %) de 1-bromo-4-acetoxinonano, un aceite incoloro, p.e. 98-100°/0,3 mm; RMP (CDCl₃): δ 0,87 (3H, t), 2,02 (3H, s, CH₃COO), 3,42 (2H, t, BrCH₂), 4,91 (1H, m, HC-O).

15
20 Etapa D: Preparación de 8-acetil-8-terc-butoxicarbonil-12-acetoxiheptadecanoato de etilo

La preparación de este compuesto se realiza como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(4), a excepción de que se emplea una cantidad equimolecular de 1-bromo-4-acetoxinonano en lugar del 1-cloro-4-acetoxinonano.

25

419810

1 Etapa E: Preparación de 8-acetil-12-acetoxiheptadecanoato
de etilo

Esta preparación se realiza como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa C.

5 Etapa F: Preparación de ácido 8-acetil-12-hidroxihexadecanoico

Esta preparación se realiza como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa D.

EJEMPLO 3

10 Preparación de ácido 8-acetil-13-hidroxihexadecanoico

Etapa A: Preparación de 1-cloro-5-nonanona

Este compuesto se prepara esencialmente por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, empleando los siguientes reactivos:

15	1-Bromobutano	51,66 g (0,377 moles)
	Magnesio	9,17 g (0,377 moles)
	Eter	380 ml
	5-Clorovaleronitrilo	44,19 g (0,377 moles).

20 Se obtiene 1-cloro-5-nonanona en forma de aceite incoloro, rendimiento: 16,65 g (25 %), p.e. 125-127°/13 mm; RMP (CDCl₃): δ 0,90 (3H, t), 3,53 (2H, t, CH₂Cl).

Análisis para C₁₉H₁₇ClO:

Calculado: C, 61,18; H, 9,70

Encontrado: C, 60,96; H, 9,63

25

419810

1 Etapa A(2): Preparación de 1-cloro-5-nonanol

Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al del Ejemplo 1, Etapa B (2), empleando los siguientes reactivos:

5	Borohidruro sódico	5,17 g (0,136 moles)
	Hidróxido sódico	1,00 g
	Etanol	240 ml
	1-Cloro-5-nonanona	48,10 g (0,272 moles)

10 Se obtiene 1-cloro-5-nonanol en forma de aceite residual incoloro, rendimiento: 48,61 g; IR (neto) 3400 cm^{-1} .

Etapa A(3): Preparación de 1-cloro-5-acetoxinonano

Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(3), empleando los siguientes reactivos:

15	1-Cloro-5-nonanol	48,61 g (0,272 moles)
	Anhídrido acético	55,49 g (0,544 moles).

20 Se obtiene 1-cloro-5-acetoxinonano como aceite incoloro, rendimiento: 52,0 g (87 %), p.e. $130-134^{\circ}/13\text{ mm}$; RMP (CDCl_3): δ 0,90 (3H, t), 2,03 (3H, s, CH_3COO), 3,53 (2H, t, CH_2Cl), 4,89 (1H, m).

Análisis para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{ClO}_2$:

Calculado: C, 59,85; H, 9,59

Encontrado: C, 59,98; H, 9,95.

25

419810

1 Etapa A(4): Preparación de 8-acetil-8-terc-butoxicarbonil-13-acetoxiheptadecanoato de etilo

Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(4) (excepto que se agregan trazas de yoduro potásico inmediatamente antes de calentar y después el periodo de calefacción a 100° se continúa durante 67 horas), empleando los siguientes reactivos:

	Hidruro sódico (57 % en aceite mineral)	5,90 g peso neto (0,140 moles)
10	Benceno	65 ml
	Dimetilformamida	65 ml
	8-terc-Butoxicarbonil-9-oxodecanoato de etilo	39,93 g (0,127 moles)
	1-Cloro-5-acetoxinonano	30,90 g (0,140 moles)
15	Yoduro potásico	trazas

Se obtiene 8-acetil-8-terc-butoxicarbonil-13-acetoxiheptadecanoato de etilo como aceite residual, rendimiento: 62,15 g; RMP (CDCl₃): δ 0,89 (3H, t), 1,45 (9H, s), 2,20 (3H, s, CH₃COO), 2,10 (3H, s, CH₃CO), 4,13 (2H, q).

20 Etapa B: Preparación de 8-acetil-13-acetoxiheptadecanoato de etilo

Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa C (a excepción de que el tiempo de reflujo es de 48 horas), empleando los siguientes reactivos:

419810

1	8-Acetil-8-terc-butoxicarbo- nil-13-acetoxiheptadecanoa- to de etilo	62,15 g (0,125 moles)
	Monohidrato de ácido p-toluen sulfónico	2,20 g
5	Tolueno	220 ml

Se obtiene 8-acetil-13-acetoxiheptadecanoato de etilo como aceite residual, rendimiento: 48,3 g. El aceite se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice con cloroformo como eluyente; RMP (CDCl₃): δ 0,90 (3H, t), 2,03 (3H, s, CH₃COO), 2,10 (3H, s, CH₃CO), 4,13 (2H, q).

10 Etapa C: Preparación de ácido 8-acetil-13-hidroxihexadecanoico

Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa D, empleando los siguientes reactivos:

15	8-Acetil-13-acetoxiheptadecanoato de etilo	8,70 g (0,0219 moles)
	Hidróxido sódico	2,63 g (0,0657 moles)
	Agua	12,5 ml
20	Metanol	112,5 ml

Se obtiene ácido 8-acetil-13-hidroxihexadecanoico en forma de aceite amarillo, rendimiento: 5,12 g (71 %); RMP (CDCl₃): δ 0,90 (3H, t), 2,10 (3H, s, CH₃CO), 7,52 (2H, s, OH, COOH),

25 Análisis para C₁₉H₃₆O₄:

419810

1 Calculado: C, 69,47; H, 11,05
 Encontrado: C, 69,81; H, 11,03.

EJEMPLO 4

Preparación de ácido 8-acetil-14-hidroxihexadecanoico

5 Etapa A: Preparación de 1-bromo-6-nonanona

 Este compuesto se prepara esencialmente por un
procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(1),
empleando los siguientes reactivos:

1-Bromopropano	36,90 g (0,30 moles)
10 Magnesio	7,30 g (0,30 moles)
Eter	300 ml
6-Bromocapronitrilo	52,81 g (0,30 moles).

 Se obtiene 1-bromo-6-nonanona en forma de aceite
amarillo pálido, rendimiento: 14,36 g (23 %), p.e. 133-
15 135°/13 mm; RMP (CDCl₃): δ 0,90 (3H, t), 3,43 (2H, t, CH₂Br).

Etapa A(2): Preparación de 1-bromo-6-nonanol

 Este compuesto se prepara esencialmente por un
procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa
B(2), empleando los siguientes reactivos:

20 Borohidruro sódico	3,82 g (0,101 moles)
Hidróxido sódico	0,75 g
Etanol	180 ml
1-Bromo-6-nonanona	44,74 g (0,202 moles).

 Se obtiene 1-bromo-6-nonanol en forma de aceite
25 residual amarillo pálido, rendimiento: 42,76 g; IR (neto)

419810

1 3400 cm⁻¹.

Etapa A(3): Preparación de 1-bromo-6-acetoxinonano

Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(3), empleando los siguientes reactivos:

1-Bromo-6-nonanol 42,76 g (0,192 moles)

Anhídrido acético 39,17 g (0,384 moles)

Se obtiene 1-bromo-6-acetoxinonano en forma de aceite incoloro, rendimiento: 32,2 g (63 %), p.e. 142-145°/13 mm; RMP (CDCl₃): δ 0,90 (3H, t), 2,03 (3H, s, CH₃COO), 3,45 (2H, t, CH₂Br), 4,93 (1H, m).

Etapa A(4): Preparación de 8-acetil-8-terc-butoxicarbonil-14-acetoxiheptadecanoato de etilo

Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(4) (a excepción de que se añaden trazas de yoduro potásico inmediatamente antes de calentar y después el periodo de calefacción a 100°C se continúa durante 21 horas), empleando los siguientes reactivos:

20 Hidruro sódico (57 % en aceite mineral) 5,10 g peso neto (0,121 moles)

Benceno 55 ml

Dimetilformamida 55 ml

25 8-terc-butoxicarbonil-9-oxodecanoato de etilo 34,59 g (0,110 moles)

419810

1 1-Bromo-6-acetoxinonano 32,20 g (0,121 moles)
Yoduro potásico trazas

5 Se obtiene 8-acetil-8-terc-butoxicarbonil-14-acetoxiheptadecanoato de etilo como aceite residual, rendimiento: 54,86 g; RMP (CDCl₃): δ 0,90 (3H, t), 2,01 (3H, s, CH₃COO), 2,0 (3H, s, CH₃CO), 4,10 (2H, q).

Etapa B: Preparación de 8-acetil-14-acetoxiheptadecanoato de etilo

10 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa C (a excepción de que el tiempo de reflujo es de 23 horas), empleando los siguientes reactivos:

15 8-Acetil-8-terc-butoxicarbonil-14-acetoxiheptadecanoato de etilo 54,86 g (0,110 moles)
Monohidrato de ácido p-toluensulfónico 1,95 g
Tolueno 195 ml

20 Se obtiene 8-acetil-14-acetoxiheptadecanoato de etilo como aceite residual, rendimiento: 43,84 g. El aceite se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice con cloroformo como eluyente; RMP (CDCl₃): δ 0,90 (3H, t), 2,03 (3H, s, CH₃COO), 2,10 (3H, s, CH₃CO), 4,12 (2H, q).

25 Etapa C: Preparación de ácido 8-acetil-14-hidroxihexadecanoico

Este compuesto se prepara esencialmente por un

419810

1 procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa D,
empleando los siguientes reactivos:

8-Acetil-14-acetoxiheptadeca- noato de etilo	9,20 g (0,0231 moles)
Hidróxido sódico	2,80 g (0,0700 moles)
5 Agua	15 ml
Metanol	140 ml

Se obtiene ácido 8-acetil-14-hidroxihexadecanoico
como aceite amarillo, rendimiento: 6,1 g (80 %); RMP (CDCl₃):
δ 0,90 (3H, t), 2,10 (3H, s, CH₃CO), 6,90 (2H, s, OH, COOH).

10 Análisis para C₁₉H₃₆O₄:

Calculado: C, 69,47; H, 11,05

Encontrado: C, 69,46; H, 11,04.

EJEMPLO 5

Preparación de ácido 8-acetil-11-hidroxihexadecanoico

15

Etapa A(1): Preparación de 1-cloro-3-nonanol

Al reactivo de Grignard preparado a partir de una mez-
cla de 73,90 g (0,460 moles) de 1-bromohexano y 11,04 g
(0,460 moles) de magnesio en 450 ml de éter, se añade gota
a gota, a lo largo de 1 hora, una solución de 37,40 g (0,400
20 moles) de 3-cloropropanol en 200 ml de éter. Se continúa agi-
tando y refluendo durante 1 hora más.

La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de 600 g
de hielo finamente machacado y 225 ml de ácido clorhídrico
concentrado. La capa etérea se separa, se lava bien con
25 agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente

419810

1 se separa a vacío y el aceite residual se destila para dar
25,0 g (35 %) de un aceite amarillo, p.e. 123-126°/14 mm;
RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 2,07 (1H, s, OH), 3,67 (2H, t,
CH₂Cl).

5 Etapa A(2): Preparación de 1-cloro-3-acetoxinonano

Este compuesto se prepara esencialmente por un proce-
dimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(3), em-
pleando los siguientes reactivos:

1-Cloro-3-nonanol 106,70 g (0,60 moles)

10 Anhidrido acético 122,40 g (1,20 moles)

Se obtiene 1-cloro-3-acetoxinonano en forma de aceite
incolore, rendimiento: 115,9 g (87 %), p.e. 133-135°/14 mm;
RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 2,03 (3H, s, CH₃COO), 3,53
(2H, t, CH₂Cl), 5,02 (1H, m).

15 Análisis para C₁₁H₂₁ClO₂:

Calculado: C, 59,85; H, 9,59

Encontrado: C, 59,78; H, 9,64.

Etapa A(3): Preparación de 8-acetil-8-terc-butoxicarbonil-
11-acetoxiheptadecanoato de etilo

20 Este compuesto se prepara esencialmente por un proce-
dimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(4) (a ex-
cepción de que se añaden trazas de yoduro potásico inmedia-
tamente antes de calentar y después el periodo de calefac-
ción a 100° se prolonga durante 20 horas), empleando los si-
25 guientes reactivos:

419810

1	Hidruro sódico (57 % en aceite mineral)	5,90 g peso neto (0,140 moles)
	Benceno	65 ml
	Dimetilformamida	65 ml
5	8-terc-butoxicarbonil-9-oxodecanoato de etilo	39,93 g (0,127 moles)
	1-cloro-3-acetoxinonano	30,90 g (0,140 moles)
	Yoduro potásico	trazas

Se obtiene 8-acetil-8-terc-butoxicarbonil-11-acetoxiheptadecanoato de etilo como aceite residual, rendimiento: 61,30 g; RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 2,03 (3H, s, CH₃COO), 2,12 (3H, s, CH₃CO), 4,15 (2H, q).

Etapa B: Preparación de 8-acetil-11-acetoxiheptadecanoato de etilo

Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa C (a excepción de que el tiempo de reflujo es de 65 horas), empleando los siguientes reactivos:

15	8-Acetil-8-terc-butoxicarbonil-11-acetoxiheptadecanoato de etilo	61,30 g (0,123 moles)
20	Monohidrato de ácido p-toluensulfónico	2,20 g
	Tolueno	220 ml

Se obtiene 8-acetil-11-acetoxiheptadecanoato de etilo como aceite residual, rendimiento: 48,6 g. El aceite se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice con

419810

1 cloroformo como eluyente; RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 2,02
(3H, s, CH₃COO), 2,10 (3H, s, CH₃CO), 4,13 (2H, q).

Etapa C: Preparación de ácido 8-acetil-11-hidroxihepta-
decanoico

5 A una solución de 2,0 g (0,05 moles) de hidróxido
sódico en 9 ml de agua y 81 ml de metanol se añaden 6,5 g
(0,016 moles) de 8-acetil-11-acetoxiheptadecanoato de etilo.
La solución resultante se deja en reposo a la temperatura
ambiente durante 71 horas.

10 Después la mayor parte del metanol se evapora a va-
cío. La solución residual se diluye con 80 ml de agua y se
extrae con éter. La capa acuosa se acidula con ácido clor-
hídrico concentrado hasta viraje del rojo Congo. El pro-
ducto precipita en forma de aceite. Se purifica por cromatografía
15 en columna de gel de sílice empleando como eluyen-
te metanol al 4 % en cloroformo. Se obtienen 1,3 g de un
aceite incoloro que presenta una sola mancha, R_f 0,05, por
cromatografía en capa fina sobre gel de sílice, con metanol
al 5 % en cloroformo como eluyente. El espectro RMN indica
20 que el ácido 8-acetil-11-hidroxiheptadecanoico existe en
equilibrio con su hemicetal, 2-metil-2-hidroxi-3-(6-carbo-
xihexil)-6-hexiltetrahidropirano; RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H,
t), 2,13 (menos de 2H, s, CH₃CO), 3,6 (1H, m, CH-O), 6,62
(2H, s, COOH, OH).

25

419810

1

Análisis para $C_{19}H_{36}O_4$:

Calculado: C, 69,47; H, 11,05

Encontrado: C, 69,50; H, 11,23.

EJEMPLO 6

5

Preparación de ácido 8-acetil-12-hidroxi-(E)-10-heptadecenoico

Etapa A: Preparación de 2-acetilazelato de dietilo

Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, empleando los siguientes reactivos:

10

Hidruro sódico (57 % en aceite mineral) 3,58 g peso neto (0,085 moles)

Benceno 40 ml

Dimetilformamida 40 ml

15

Acetoacetato de etilo 10,02 g (0,077 moles)

7-Bromoheptanoato de etilo 20,16 g (0,085 moles)

Se obtiene 2-acetilazelato de dietilo como aceite amarillo pálido, rendimiento: 15,4 g (70 %, p.e. 155-157°/0,05 mm; RMP ($CDCl_3$): δ 2,20 (3H, s), 3,40 (1H, t), 4,15 (4H, m).

20

Etapa B(1): Preparación de 1-bromo-4-acetoxi-2-noneno

Se hierve a reflujo durante 3 horas una mezcla de 73,5 g (0,4 moles) de 4-acetoxi-2-noneno, 80,0 g (0,45 moles) de N-bromosuccinimida y 500 ml de tetracloruro de carbono. Después la mezcla se enfría y la succinimida en sus-

25

419810

1 similar al descrito en el Ejemplo 1, Etapa A (a excepción de que el periodo de calefacción a 100° es de 4½ horas), empleando los siguientes reactivos:

5 Hidruro sódico (57 % en aceite mineral) 8,84 g peso neto (0,21 moles)
Benceno 95 ml
Dimetilformamida 95 ml
(6-Etoxicarbonilhexil)malonato de di-terc-butilo 41,09 g (0,019 moles)
7-Bromoheptanoato de etilo 49,80 g (0,21 moles).

10 Se obtiene (6-etoxicarbonilhexil)malonato de di-terc-butilo como aceite residual, rendimiento: 70,78 g.

Etapa B: Preparación de 2-(4-acetoxinonil)-2-(6-etoxicarbonilhexil)malonato de di-terc-butilo

15 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(4) (excepto que el periodo de calefacción a 100° es de 42 horas), empleando los siguientes reactivos:

20 Hidruro sódico (57 % en aceite mineral) 8,84 g peso neto (0,21 moles)
Benceno 95 ml
Dimetilformamida 95 ml
(6-Etoxicarbonilhexil)malonato de di-terc-butilo 69,70 g (0,187 moles)
1-Cloro-4-acetoxinonano 46,35 g (0,21 moles)

25 Se obtiene 2-(4-acetoxinonil)-2-(6-etoxicarbonilhexil)malonato de di-terc-butilo como aceite residual, ren-

419810

1 dimiento: 104,12 g; RMP (CDCl_3): δ 0,88 (3H, t), 1,45 (18H, s), 2,00 (3H, s, CH_3COO), 4,12 (2H, q).

Etapa C: Preparación de 8-carboxi-12-acetoxiheptadecanoato de etilo

5 Este compuesto se prepara esencialmente por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C (a excepción de que el tiempo de reflujo es de $9\frac{1}{2}$ horas), empleando los siguientes reactivos:

10	2-(4-Acetoxinonil)-2-(6-etoxi-carbonilhexil)malonato de di-terc-butilo	104,12 g (0,187 moles)
	Monohidrato de ácido p-toluen-sulfónico	3,30 g
	Tolueno	330 ml

15 Se obtiene 8-carboxi-12-acetoxiheptadecanoato de etilo como aceite residual, rendimiento: 74,90 g. El aceite se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando metanol al 2 % en cloroformo como eluyente; RMP (CDCl_3): δ 0,88 (3H, t), 2,02 (3H, s, CH_3COO), 4,12 (2H, q), 10,97 (1H, s, COOH).

20 Análisis para $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_6$:
Calculado: C, 65,97; H, 10,07
Encontrado: C, 66,24; H, 10,29

Etapa D: Preparación de 8-clorocarbonil-12-acetoxiheptadecanoato de etilo

25 Se calienta a reflujo durante 2,5 horas una solu-

1 ción de 12,0 g (0,03 moles) de 8-carboxi-12-acetoxiheptadeca-
noato de etilo y 7,2 g (0,06 moles) de cloruro de tionilo en
50 ml de benceno. Las materias volátiles se separan emplean-
do un evaporador rotatorio a vacío. El producto residual,
5 8-clorocarbonil-12-acetoxiheptadecanoato de etilo, es un líquido viscoso que pesa 12,5 g (100 %); IR (neto) 1790 cm^{-1} (C=O del cloruro de aciló), 1730 cm^{-1} (C=O del éster). Este material se emplea directamente en la siguiente etapa.

10 Etapa E: Preparación de 8-propionil-12-acetoxiheptadecanoato de etilo

Se prepara una solución de bromuro de etilmagnesio en éter (100 ml) de la forma habitual, a partir de 5,5 g (0,05 moles) de bromuro de etilo y 1,2 g (0,05 moles) de magnesio. La solución se enfría a 5° y se añaden 5,5 g (0,03 moles) de cloruro de cadmio. La mezcla se agita durante 10 minutos sin enfriar y después se hierve a reflujo durante 30 minutos. A continuación se deja destilar la mayor parte del éter; se añaden 100 ml de benceno y se deja destilar alrededor de la mitad de este disolvente. Después la mezcla se diluye con 50 ml de benceno, se calienta a reflujo y se añaden gota a gota, a lo largo de 20 minutos, 12,5 g (0,03 moles) de 8-clorocarbonil-12-acetoxiheptadecanoato de etilo. Después de un periodo de reflujo adicional de 2 horas, la mezcla se enfría y se trata con una solución al 10 % de ácido sulfúrico. Se separa la capa bencénica, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico.

419810

1 El benceno se evapora dejando un aceite residual.

El producto, un aceite amarillento, se purifica no por destilación sino por cromatografía en columna de gel de sílice, con cloroformo como eluyente. Se obtienen 6,2 g de 8-propionil-12-acetoxiheptadecanoato de etilo, que presenta una mancha única, Rf 0,23, por cromatografía en capa fina (gel de sílice-cloroformo); RMP (CDCl₃): δ.2,04 (3H, s, CH₃COO), 2,32 (5H, m), 4,15 (2H, q), 4,87 (1H, m, HCO).

Análisis para C₂₄H₄₄O₅:
10 Calculado : C, 69,86; H, 10,75
Encontrado: C, 69,57; H, 10,83

Etapa F: Preparación de ácido 8-propionil-12-hidroxihexadecanoico

15 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa D, empleando los siguientes reactivos:

8-Propionil-12-acetoxihexadecanoato de etilo	6,0 g (0,146 moles)
Hidróxido sódico	1,0 g (0,025 moles)
20 Agua	10 ml
Metanol	70 ml

25 El ácido 8-propionil-12-hidroxihexadecanoico se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, con cloroformo como eluyente. Se obtienen 2,4 g de ácido 8-propionil-12-hidroxihexadecanoico en forma de aceite amarillo pálido que presenta una mancha única, Rf 0,18, en cromatografía en

419810

1 capa fina (gel de sílice - metanol al 3 % en cloroformo);
RMP (CDCl₃): δ 2,35 (5H, m), 3,55 (1H, m, HCO), 6,70 (2H, s,
COOH, OH).

Análisis para C₂₀H₃₈O₄:

5 Calculado : C, 70,13; H, 11,18

Encontrado: C, 70,34; H, 11,69

EJEMPLO 8

Preparación de ácido 8-(3-hidroxiopropionil)-12-hidroxiheptade-
canoico

10 Etapa A: Preparación 3-oxosebacoato de dimetilo

Se añaden gota a gota a 6°, 81 g (0,7 moles) de
acetoacetato de metilo a una suspensión de 25,8 g de hidruro
sódico al 57 % en aceite mineral (0,6 moles) en 1,2 litros
de benceno seco. Después de permanecer en reposo a 25° duran
15 te hora y media, la mezcla de reacción se trata con 103,33 g
(0,5 moles) de cloruro de 7-carbometoxiheptanoilo, agregado a
lo largo de media hora. La mezcla incolora resultante se man-
tiene a 25° durante la noche, se enfría a 0° y se diluye con
agua. Después de separar las capas, la fase acuosa se acidula
20 y extrae con benceno. Los extractos orgánicos combinados se la-
van con agua hasta que las aguas de lavado son neutras, se se-
can sobre sulfato magnésico y se evaporan a vacío, dando un
aceite amarillo pálido (154 g).

25 El aceite amarillo pálido se agrega a una solución
de 29,72 g (0,55 moles) de metóxido sódico en 500 ml de me-

419810

1 tanol y se deja en reposo a 25° durante 48 horas. Después de
concentrar la mezcla de reacción a vacío, la masa residual
se reparte entre éter y agua; la fase acuosa se acidula con
ácido sulfúrico al 10 %. El extracto orgánico se lava con
5 agua hasta que las aguas de lavado son neutras, se seca so-
bre sulfato magnésico y se destila; la fracción que hierve a
137-155°/0,2-0,3 mm se bidestila para dar el compuesto del tí-
tulo en forma de líquido incoloro (64,5 g, 53 %), p.e. 150-
153°/0,2-0,3 mm.

10

Análisis para $C_{12}H_{20}O_5$:

Calculado : C, 59,00; H, 8,25

Encontrado: C, 58,98; H, 8,42

Etapa B(1): 1-Cloro-3-octanol

15

Al reactivo de Grignard preparado a partir de una
mezcla de 66,50 g (0,44 moles) de 1-bromopentano y 10,7 g
(0,44 moles) de magnesio en 450 ml de éter se añaden, gota a
gota y agitando durante una hora, 4,1 g (0,44 moles) de 3-clo-
ropropanal en 200 ml de éter. Se continúa agitando y calentando
a reflujo durante una hora más.

20

La mezcla de reacción se enfría y vierte en una mez-
cla de 600 g de hielo finamente machacado y 225 ml de ácido
clorhídrico concentrado. Se separa la capa etérea, se lava
bien con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El di-
solvente se separa por evaporación a vacío y el aceite resi-
dual se destila para dar 36,0 g (50 %) de un líquido inco-

25

419810

1 loro, p.e. 113-114°/14 mm Hg; RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t),
1,87 (2H, q), 2,18 (H, s), 3,67 (2H, t) y 3,76 (H, s).

Análisis para C₈H₁₆ClO:

Calculado : Cl, 21,66

5 Encontrado: Cl, 21,15

Etapa B(2): 3-Clorometoxi-1-clorooctano

Se hace pasar una lenta corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso por una mezcla de 35,5 g (0,218 moles) de 1-cloro-3-octanol y 6,55 g (0,073 moles) de s-trioxano en un
10 matraz cónico enfriado a 0°C y protegido de la humedad atmosférica. El proceso requiere alrededor de 3½ horas. La mezcla bifásica resultante se trata con cloruro cálcico anhidro a 25°C durante 64 horas. De esta forma se separa la fase acuosa superior. La materia sólida se separa por filtración y el
15 filtrado se destila para dar el 3-clorometoxi-1-clorooctano en forma de líquido incoloro (28,2 g, 61 %), p.e. 128-130°/15 mm; RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 1,98 (2H, q), 3,61 (2H, t), 3,92 (H, m) y 5,51 (2H, s).

Análisis para C₉H₁₈Cl₂O:

20 Calculado : C, 50,72; H, 8,51; Cl, 33,26

Encontrado: C, 50,27; H, 8,58; Cl, 33,48

Etapa B(3): Preparación de 3-benciloxi-1-clorooctano

Al reactivo de Grignard preparado a partir de 46,5 g (0,296 moles) de bromobenceno y 7,2 g (0,296 moles) de
25 magnesio en 150 ml de éter, se añaden, gota a gota y agitando,

419810

1 63,0 g (0,296 moles) de 3-clorometoxi-1-clorooctano en 100 ml
de éter. La solución resultante se agita a 25°C durante 16 ho-
ras, después se refluje durante hora y cuarto, se enfría a
0° y se trata con precaución con 200 ml de agua de hielo,
5 agitando fuertemente. Después de separar las fases, la capa
acuosa se extrae con 200 ml de éter. Las fases orgánicas com-
binadas se lavan con agua, después con solución acuosa de
carbonato potásico al 5 % y finalmente con solución acuosa sa-
turada de cloruro sódico.

10 La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se
evapora a vacío quedando el producto crudo que se destila a va-
cío para dar 61,4 g (rendimiento: 81 %) de 3-benciloxi-1-cloro-
octano puro, p.e. 127° a 0,2 mm Hg; RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H,
t), 1,92 (2H, q), 3,61 (2H, t; H, b), 4,50 (2H, s) y 7,29
15 (5H, s).

Análisis para C₁₅H₂₃ClO:

Calculado : C, 70,71; H, 9,10

Encontrado: C, 70,91; H, 9,25

20 Etapa B(4): Preparación de 8-oxo-9-metoxicarbonil-12-bencil-
oxiheptadecanoato de metilo

Este compuesto se prepara esencialmente por un pro-
cedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(4) (ex-
cepto que se utiliza yoduro sódico como catalizador de alqui-
lación y el periodo de reacción se prolonga a 44-45 horas) em-
25 pleando los siguientes reactivos:

419810

1	3-Oxosebacoato de dimetilo	24,43 g (0,1 moles)
	Hidruro sódico al 57 % en aceite mineral	4,2 g (0,1 moles)
	3-Benciloxi-1-clorooctano	28,03 g (0,11 moles)
	Yoduro sódico	0,2 g (1,33 milimoles)
5	N,N-dimetilformamida	50 ml
	Benceno	50 ml

Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido (46,0 g, 100 %); RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 3,55 (8H, 25 y m), 4,50 (2H, s) y 7,29 (3H, s).

10

Etapa C: Preparación de ácido 8-oxo-12-benciloxiheptadecanoico

15

Se mantiene a 5° durante 41 horas una dispersión de 46,0 g (0,1 moles) de 8-oxo-9-carbometoxi-12-benciloxiheptadecanoato de metilo y 12,9 g (0,23 moles) de hidróxido potásico en 150 ml de agua. A la mezcla resultante se añaden 200 ml de ácido clorhídrico 2N, a lo largo de una hora a 0°. La mezcla se mantiene a 5° durante una semana, después se diluye con 150 ml de agua y se extrae dos veces con 300 ml de éter cada vez.

20

25

El extracto orgánico se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a vacío dejando un residuo semisólido que se suspende en 50 ml de cloroformo. Se recoge el sólido insoluble, se lava dos veces con 25 ml de cloroformo cada vez y se seca a 65° durante 2 horas para dar 2,5 g de ácido 3-oxosebácico, 110-111°.

419810

1 El filtrado y las aguas de lavado orgánicas combi-
nadas se evaporan a vacío hasta formar 42 g de un aceite ama-
rillo que se trata con una solución de 16,8 g (0,3 moles) de
5 hidróxido potásico en 300 ml de metanol. La solución resul-
tante se agita a 25° durante 17 horas y se filtra para sepa-
rar trazas de materia insoluble. El filtrado se evapora a va-
cío hasta formar un residuo amarillo que se suspende en 200 ml
de agua. La suspensión resultante se enfría a 0°, se agita
fuertemente y se trata con 30 ml de HCl concentrado agregado
10 gota a gota a lo largo de 10 minutos, lo que inicia una des-
carboxilación suave. La mezcla se agita a la temperatura am-
biente durante 1/4 de hora, se diluye con 600 ml de agua y se
extrae tres veces con 200 ml de éter cada vez. El extracto or-
gánico se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato s_o
15 dico y se evapora a vacío para formar un aceite amarillo páli-
do que se aplica a una columna de 500 g de gel de sílice con
cloroformo. Por elución con 2,175 litros de cloroformo, se ob-
tiene la sustancia impura; continuando la elución con el mis-
mo eluyente (3,1 litros) se obtiene el compuesto del título
20 en forma de aceite incoloro (12,3 g, 32 %); RMP (CDCl₃):
δ 0,88 (3H, t), 4,50 (2H, s), 7,29 (5H, s), ácido 7,98 (h, s
ancho).

Análisis para C₂₉H₃₈O₄:

Calculado : C, 73,80; H, 9,80

25 Encontrado: C, 73,13; H, 10,00

419810

1 Etapa D(1): Preparación de 3-clorometoxi-1-bromopropano

Se pasa una lenta corriente de cloruro de hidrógeno seco (gaseoso) por una mezcla de 83,4 g (0,6 moles) de 3-bromo-1-propanol y 18,0 g (0,2 moles) de s-trioxano contenida
5 en un matraz cónico enfriado a 0°, durante 3,5 horas. La mezcla bifásica resultante se seca sobre cloruro cálcico (así la fase acuosa superior es consumida por el agente desecador) a 25° durante 64 horas, se filtra y se destila para dar 55,2 g (50 %) del compuesto del título en forma de líquido incoloro,
10 p.e. 78-80°/15 mm; RMP (CDCl₃): δ 2,15 (2H, p), 3,49 (2H, t), 3,82 (2H, t) y 5,49 (2H, s).

Análisis para C₄H₈BrClO:

Calculado : C, 25,63; H, 4,30

Encontrado: C, 25,85; H, 4,36

15 Etapa D(2): Preparación de 3-benciloxi-1-bromopropano

Al reactivo de Grignard preparado a partir de 46,3 g (0,294 moles) de bromobenceno y 7,15 g (0,294 moles) de magnesio en 150 ml de éter, se añade, gota a gota y a lo largo de una hora a 0°, una solución de 55,0 g (0,294 moles)
20 de 3-clorometoxi-1-bromopropano en 50 ml de éter. La solución resultante se agita a 25° durante 16 horas, después se calienta a reflujo durante 1/4 de hora, se enfría a 0° y se trata con precaución con 200 ml de agua de hielo, agitando intensamente. Después de separar las fases, la capa acuosa se extrae
25 con 200 ml de éter. El extracto orgánico se lava con agua,

419810

1 carbonato potásico al 5 %, agua y salmuera saturada, se seca
sobre sulfato sódico y se evapora a vacío dando 64,4 g (96 %) de un aceite amarillo pálido que se destila para formar el compuesto del título como líquido incoloro (recuperación del
5 92 %), p.f. 140-141°/14 mm; RMP (CDCl₃): δ 2,12 (2H, p), 3,51 (2H, t), 3,60 (2H, t), 4,50 (2H, t) y 7,31 (5H, s).

Análisis para C₁₀H₁₃BrO:

Calculado : Br, 34,88

Encontrado: Br, 35,26

10 Etapa D(3): Preparación de bromuro de 3-benciloxipropiltrifenil-
fosfonio

Una solución de 41,0 g (0,18 moles) de 3-benciloxi-
1-bromopropano y 52,4 g (0,2 moles) de trifenilfosfina en 500 ml de benceno se agita y se calienta a reflujo durante 92 horas.
15 Después de separar el disolvente a vacío, la goma residual se disuelve en 50 ml de acetonitrilo dando una solución de color amarillo pálido que se diluye con 400 ml de acetato de etilo hasta turbidez incipiente y se agita a 25° durante 48 horas. Se recogen los cristales depositados; el rendimiento es de
20 48 g (53 %). Por recristalización de acetato de etilo/acetonitrilo (4:1) se obtienen unas agujas incoloras, p.f. 151-152°; RMP (CDCl₃): δ 2,0 (2H, m), 3,78 (4H, m), 4,49 (2H, s), 7,29 (5H, s) y 7,70 (15H, m).

25 Análisis para C₂₅H₂₈BrOP:

419810

1 Calculado : C, 68,44; H, 5,74

 Encontrado: C, 68,28; H, 5,83

Etapa D(4): Preparación de ácido 8-(3-benciloxipropilidenil)-
12-benciloxiheptadecanoico

5 Se agita a 25°C durante 30 minutos una suspensión
de 1,68 g de hidruro sódico al 57 % en aceite mineral (40 mi-
lilimoles) y 9,83 g (20 milimoles) de bromuro de 3-benciloxipro-
piltrifenilfosfonio en 60 ml de hexametilfosforotriamida (HMPT).
La suspensión amarilla resultante se agita fuertemente y se tra-
ta con precaución con una solución de 7,81 g (20 milimoles) de
10 ácido 8-oxo-12-benciloxiheptadecanoico en 40 ml de HMPT, duran-
te un periodo de 40 minutos, a 25°C. La mezcla de reacción se
mantiene a esta temperatura durante otra hora, después se ca-
lienta lentamente a 100° y entonces se mantiene a 100° durante
15 64 horas.

 Después de enfriar a 0°, la mezola de reacción se
reparte entre 2 litros de agua de hielo conteniendo 6 ml de
ácido clorhídrico concentrado y éter (3 x 400 ml). Los extrac-
tos orgánicos combinados se lavan con agua y después con sal-
muera saturada. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro,
20 el extracto se evapora a vacío dando 13,8 g de un residuo lí-
quido que se aplica a una columna de gel de sílice (250 g,
0,05-0,2 mallas, material E. Merck) con cloroformo. Después
de eluir con 1825 ml de cloroformo, se obtiene el ácido 8-(3-
25 benciloxipropilidenil)-12-benciloxiheptadecanoico en forma de

419810

1 líquido incoloro (2,5 g, 23 % de rendimiento); RMP (CDCl₃):
δ 0,88 (3H, t), 3,47 (2H, t; H, s ancho), 4,50 (2H, s), 5,15
(H, t) y 7,29 (5H, s).

5 Etapa E: Preparación de ácido 8-(4-benciloxi-1-nonil)-8,9-óxi-
do-11-benciloxiundecanoico

Una solución de 0,98 g (4,84 milimoles) de ácido
m-cloroperbenzoico en 12 ml de cloruro de metileno se agrega
a lo largo de 5 minutos sobre una solución de 2,3 g (4,4 mili-
moles) de ácido 8-(3-benciloxipropilidenil)-12-benciloxihepta-
10 decanoico en 8 ml de cloruro de metileno. Después de agitar a
15°C durante 4 horas, la suspensión resultante se enfría a
-15°C y se filtra. El filtrado se diluye con 40 ml de cloruro
de metileno, se lava con solución acuosa de sulfato sódico al
10 %, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y des-
15 pués se seca sobre sulfato sódico anhidro durante 15 horas a
25°C. Se filtra la solución y el filtrado se separa por evapora-
ción a vacío, dejando el ácido 8-(4-benciloxi-1-nonil)-8,9-óxi-
do-11-benciloxiundecanoico en forma de líquido incoloro, con ren-
dimiento cuantitativo; RMP (CDCl₃): δ 2,86 (H, t).

20 Etapa F: Preparación de ácido 8-(3-benciloxipropionil)-12-ben-
ciloxiheptadecanoico

Se añaden 5,6 ml (44 milimoles) de eterato de tri-
fluoruro de boro a una solución de 2,37 g (4,4 milimoles) de
ácido 8-(4-benciloxi-1-nonil)-8,9-óxido-11-benciloxiheptadeca-
25 noico en 40 ml de éter a 0°C. Después de agitar a 0°C durante

419810

1 45 minutos, la solución resultante se reparte en 160 ml de
éter y tres veces 40 ml de solución acuosa saturada de cloru-
ro amónico. El extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico
anhidro, se filtra y evapora a vacío para dar 2,37 g (rendimien-
5 to: 100 %) de ácido 8-(3-benciloxipropionil)-12-benciloxihep-
tadecanoico; RMP (CDCl₃): δ 2,67 (2H, t, J = 6 cps) y 3,73
(2H, t, J = 6 cps).

Etapa G: Preparación de ácido 8-(3-hidroxipropionil)-12-hidro-
xiheptadecanoico.1/3 cloroformiato

10 Una solución magnéticamente agitada de 2,37 g (4,4
milimoles) de ácido 8-(3-benciloxipropionil)-12-benciloxihepta-
decanoico en 50 ml de etanol se somete a hidrogenación a la
presión atmosférica y a 23°C, en presencia de 0,3 g de un ca-
talizador de paladio al 10 % en carbón, durante una hora. La
15 absorción de hidrógeno es de 2,4 ml (100 % del valor teórico).
El catalizador se separa por filtración y el disolvente por eva-
poración a vacío para dar 1/3 cloroformiato de ácido 8-(3-hidro-
xipropionil)-12-hidroxihetadecanoico en forma de líquido inco-
loro y viscoso (1,55 g, rendimiento: 97 %); RMP (CDCl₃): δ 0,88
20 (3H, t), 2,03 (H, m), 2,32 (2H, t), 2,68 (2H, t, J = 5,5 cps),
3,65 (H, s ancho), 3,86 (2H, t, J = 5,5 cps), 5,50 (3H, s in-
tercambiable) y 7,32 (1/3H, s).

Análisis para C₂₀H₃₈O₅·1/3CHCl₃:

Calculado : C, 61,29; H, 9,70

25 Encontrado: C, 61,21; H, 9,48
C, 61,02; H, 9,69

419810

1

EJEMPLO 9

Preparación de ácido 8-(1-hidroxietil)-12-hidroxiheptadecanoico

5

10

15

20

25

Se disuelven 0,76 g (0,02 moles) de borohidruro sódico (al 57 % en aceite mineral) en una solución de 7,2 g (0,022 moles) de ácido 8-acetil-12-hidroxiheptadecanoico (Ejemplo 1) y 1,2 g (0,03 moles) de hidróxido sódico en 80 ml de agua. La solución resultante se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 23 horas y después se acidula hasta viraje del rojo congo con ácido clorhídrico concentrado. El producto oleoso se recoge en éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el éter dejando 6,5 g (90 %) de ácido 8-(1-hidroxietil)-12-hidroxiheptadecanoico en forma de aceite amarillo.

El producto se purifica por cromatografía en una columna que contiene 120 g de gel de sílice, preparada con cloroformo. La columna se eluye con metanol al 2 % en cloroformo y finalmente con metanol al 4 % en cloroformo. Se reúnen las fracciones y se evaporan para dar una fracción con un Rf de 0,17 sobre placas de capa delgada de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla 97:2:1 de cloroformo-metanol-ácido acético (desarrollo con vapores de yodo). El producto purificado, un aceite casi incoloro, pesa 4,1 g (57 %).

Análisis para $C_{19}H_{38}O_4$:

419810

1 metanol y la solución resultante se deja en reposo durante
64 horas a 25°. Después se evapora el metanol a presión re-
ducida y la solución residual se diluye con 150 ml de agua
y se extrae con éter. La solución acuosa se acidula hasta vi-
5 raje del rojo congo con ácido clorhídrico concentrado. El áci-
do oleoso que se separa se recoge en éter, se lava con agua y
se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el éter para dar 6,6 g
de ácido 8-hidroximetil-12-hidroxieptadecanoico en forma de
aceite amarillo.

10 El producto se purifica por cromatografía en co-
lumna de gel de sílice (110 g), eluyendo primero con metanol
al 2 % en cloroformo y después con metanol al 4 % en cloroformo.
Se obtienen 3,7 g de ácido 8-hidroximetil-12-hidroxiepta-
decanoico en forma de aceite incoloro, que presenta una mancha
15 única, Rf 0,14, por cromatografía en capa delgada de gel de
sílice con elución con cloroformo-metanol-ácido acético 96:3:1.

RMP (CDCl₃): δ 0,90 (3H, t), 2,32 (2H, t, CH₂COOH),
3,55 (3H, m, CHOH y CH₂OH), 5,1 (3H,
m, OH y COOH).

20 Análisis para C₁₈H₃₆O₄:
Calculado : C, 68,31; H, 11,47
Encontrado: C, 68,72; H, 11,53

25

419810

1

EJEMPLO 11

Preparación de ácido 8-acetil-12-hidroxi-16-metilheptadeca-
noico

Etapa A: Preparación de 1-cloro-8-metil-4-nonanona

5

Al reactivo de Grignard preparado a partir de una mezcla de 200,00 g (1,21 moles) de 1-bromo-4-metilpentano y 29,43 g (1,21 moles) de magnesio en 800 ml de éter, se añaden, gota a gota y a lo largo de una hora, 125,30 g (1,21 moles) de 4-clorobutironitrilo. Se continúa agitando durante una hora más.

10

La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de 800 g de hielo finamente machacado y 600 ml de ácido clorhídrico concentrado. La capa etérea se separa rápidamente y se despreja. La capa acuosa se calienta en un baño de vapor durante una hora para hidrolizar a la imina intermedia y producir la separación de la cetona en forma de aceite. Después de enfriar, el aceite se extrae con éter y los extractos combinados se lavan con solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa a vacío y el aceite residual se destila para dar 23,3 g (10 %) de aceite incoloro, p.e. 121-122°/15 mm; RMP (CDCl₃): δ 0,89 (6H, d), 3,57 (2H, t, CH₂Cl).

15

20

25

Análisis para C₁₀H₁₉ClO:

Calculado : C, 62,98; H, 10,04

Encontrado: C, 62,86; H, 10,20

419810

1 Etapa B: Preparación de 1-cloro-8-metil-4-nonanol

Una suspensión de 2,31 g (0,061 moles) de borohidruro sódico y 0,5 g de hidróxido sódico en 110 ml de etanol se trata gota a gota, durante una hora, con 23,0 g (0,121 moles) de 1-cloro-8-metil-4-nonanona, mientras la temperatura se mantiene a 45-50°. Se continúa agitando durante una hora más sin refrigeración externa.

La mezcla de reacción se acidula con ácido clorhídrico concentrado hasta viraje del rojo congo y después el etanol se separa a presión reducida. El residuo se trata con 70 ml de agua y el aceite resultante se extrae con éter. Los extractos combinados se lavan con solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa a vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite residual amarillo pálido, rendimiento: 22,73 g; IR (neto) 3400 cm⁻¹.

15 Etapa C: Preparación de 1-cloro-4-acetoxi-8-metilnonano

Una mezcla de 22,73 g (0,118 moles) de 1-cloro-8-metil-4-nonanol y 24,07 g (0,236 moles) de anhídrido acético se calienta en un baño de vapor durante hora y media.

Se separan las sustancias volátiles a presión reducida y el aceite residual se destila para dar 14,58 g (58 %) de un aceite incoloro, p.e. 138-139°/15 mm; RMP (CDCl₃): δ 0,85 (6H, d), 2,02 (3H, s, CH₃COO), 3,53 (2H, t, CH₂Cl), 4,92 (1H, m).

419810

1 Etapa D: Preparación de 8-acetil-8-terc-butoxicarbonil-12-
acetoxi-16-metilheptadecanoato de etilo

5 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(4) (a excepción de que se añaden trazas de yoduro potásico inmediatamente antes de calentar y el periodo de calefacción a 100° se prolonga durante 69 horas), empleando los siguientes reactivos:

10	Hidruro sódico (57 % en aceite mineral)	2,56 peso neto (0,0607 moles)
	Benceno	30 ml
	Dimetilformamida	30 ml
	8-Terc-butóxicarbonil-9-oxodecanoato de etilo	17,36 g (0,0552 moles) (Ej.1, Etapa A)
	1-Cloro-4-acetoxi-8-metilnonano	14,21 g (0,0607 moles)
15	Yoduro potásico	trazas

Se obtiene el compuesto del título como aceite residual, rendimiento: 28,30 g; RMP (CDCl₃): δ 0,87 (6H, d), 1,45 (9H, s), 2,01 (3H, s, CH₃COO), 2,10 (3H, s, CH₃CO), 4,15 (2H, q).

20 Etapa E: Preparación de 8-acetil-12-acetoxi-16-metilheptadecanoato de etilo

25 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa C (a excepción de que el tiempo de reflujo es de 19 horas), empleando los siguientes reactivos:

419810

1 8-Acetil-8-terc-butoxicarbonil-12-acetoxi-16-metilheptadecanoato de etilo 28,30 g (0,0552 moles)
Monohidrato de ácido p-toluensulfónico 1,00 g
Tolueno 100 ml

5 El compuesto del título se obtiene como aceite residual, rendimiento: 22,78 g. El aceite se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, con cloroformo como eluyente; RMP (CDCl₃): δ 0,83 (6H, d), 2,02 (3H, s, CH₃COO), 2,10 (3H, s, CH₃CO), 4,07 (2H, q).

10 Análisis para C₂₄H₄₄O₅:
Calculado : C, 69,86; H, 10,75
Encontrado: C, 70,00; H, 10,97

Etapa F: Preparación de ácido 8-acetil-12-hidroxi-16-metilheptadecanoico

15 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa D (a excepción de que la solución reaccionante se deja en reposo a 60° durante 16,5 horas), empleando los siguientes reactivos:

20 8-Acetil-12-acetoxi-16-metilheptadecanoato de etilo 11,2 g (0,0272 moles)
Hidróxido sódico 3,2 g (0,080 moles)
Agua 20 ml
Metanol 150 ml

25 El compuesto del título se obtiene como aceite residual, rendimiento: 8,4 g. El aceite se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, con metanol al 2 % en clo-

419810

1 roformo como eluyente; RMP (CDCl_3): δ 0,88 (6H, d), 2,12 (3H, s, CH_3CO), 3,62 (1H, m, HCOH), 7,55 (2H, s, OH, COOH).

Análisis para $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_4$:

Calculado : C, 70,13; H, 11,18

5 Encontrado: C, 70,01; H, 11,08

EJEMPLO 12

Preparación de ácido 8-acetil-12-hidroxinonadecanoico

Etapa A: Preparación de 1-cloro-4-undecanona

10 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(1), empleando los siguientes reactivos:

1-Bromoheptano 214,94 g (1,2 moles)

Magnesio 29,18 g (1,2 moles)

Eter 800 ml

15 4-Clorobutironitrilo 124,27 g (1,2 moles)

El compuesto del título se obtiene como aceite incoloro, rendimiento: 60,4 g (15 %), p.e. 135-140°/15 mm; RMP (CDCl_3): δ 0,93 (3H, t), 3,57 (2H, t, CH_2Cl).

Etapa B: Preparación de 1-cloro-4-undecanol

20 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(2), empleando los siguientes reactivos:

Borohidruro sódico 5,56 g (0,147 moles)

Hidróxido sódico 1,12 g

25 Etanol 265 ml

1419810

1 1-Cloro-4-undecanona 60,00 g (0,294 moles)

El compuesto del título se obtiene en forma de aceite amarillo residual, rendimiento: 60,02 g

Etapa C: Preparación de 1-cloro-4-acetoxiundecano

5 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(3), empleando los siguientes reactivos:

1-Cloro-4-undecanol 60,02 g (0,29 moles)

Anhídrido acético 59,16 g (0,58 moles)

10 El compuesto del título se obtiene como aceite incoloro, rendimiento: 44,6 g (62 %), p.e. 155-158°/15 mm; RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 2,02 (3H, s, CH₃COO), 3,53 (2H, t, CH₂Cl), 4,92 (1H, m).

Análisis para C₁₃H₂₅ClO₂:

15 Calculado : C, 62,76; H, 10,13

Encontrado: C, 63,03; H, 10,40

Etapa D: Preparación de 8-acetil-8-terc-butoxicarbonil-12-acetoxinonadecanoato de etilo

20 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(4) (a excepción de que se añaden trazas de yoduro potásico inmediatamente antes de calentar y después el periodo de calefacción a 100° se prolonga durante 69 horas), empleando los siguientes reactivos:

25 Hidruro sódico (57 % en aceite mineral) 3,47 g peso neto (0,0825 moles)

419810

1	Benceno	38 ml
	Dimetilformamida	38 ml
	8-Terc-butoxicarbonil-9-oxodecanoato de etilo	23,58 g (0,075 moles) (Ej. 1, Etapa A)
	1-Cloro-4-acetoxiundecano	20,53 g (0,0825 moles)
5	Yoduro potásico	trazas

El compuesto del título se obtiene como aceite residual, rendimiento: 39,52 g; RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 1,45 (9H, s), 2,02 (3H, s, CH₃COO), 2,11 (3H, s, CH₃CO), 4,13 (2H, q).

10 Etapa E: Preparación de 8-acetil-12-acetoxinonadecanoato de etilo

Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa C (a excepción de que el tiempo de reflujo es de 22 horas), empleando los siguientes reactivos:

15	8-Acetil-8-terc-butoxicarbonil-12-acetoxinonadecanoato de etilo	39,52 g (0,075 moles)
	Monohidrato de ácido p-toluensulfónico	1,35 g
20	Tolueno	135 ml

El compuesto del título se obtiene como aceite residual, rendimiento: 30,1 g. El aceite se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, con cloroformo como eluyente; RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 2,02 (3H, s, CH₃COO), 2,10 (3H, s, CH₃CO), 4,13 (2H, q).

25

419810

1 Análisis para $C_{25}H_{46}O_5$:
 Calculado : C, 70,38; H, 10,87
 Encontrado: C, 70,17; H, 11,04

5 Etapa F: Preparación de ácido 8-acetil-12-hidroxinonadeca-
 noico

 Este compuesto se prepara esencialmente por un pro-
 cedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa D (a excep-
 ción de que la solución reaccionante se deja en reposo a 60°
 durante 16 horas), empleando los siguientes reactivos:

10 8-Acetil-12-acetoxinonadecanoato 14,00 g (0,0329 moles)
 de etilo
 Hidróxido sódico 3,95 g (0,0987 moles)
 Agua 18,5 ml
 Metanol 166,5 ml

15 El compuesto del título se obtiene como aceite
 residual, rendimiento: 10,57 g. El aceite se purifica por cro-
 matografía en columna de gel de sílice, con metanol al 2 %
 en cloroformo como eluyente; RMP ($CDCl_3$): δ 0,90 (3H, t),
 2,11 (3H, s, CH_3CO), 7,13 (2H, s, OH, $COOH$).

20 Análisis para $C_{21}H_{40}O_4$:
 Calculado : C, 70,74; H, 11,31
 Encontrado: C, 71,01; H, 11,34

EJEMPLO 13

Preparación de ácido 2-metil-8-acetil-12-hidroxiheptadecanoico

25 Etapa A: Cloruro de 5-acetoxipentilo

 Se añaden gota a gota y agitando 102 g (1 mol) de

419810

1 anhídrido acético a 90 g (0,74 moles) de pentametilencloro-
hidrina. La solución resultante se calienta en un baño de va-
por durante una hora y se deja en reposo durante la noche a
la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se destila pa-
5 ra dar 83,6 g (69 %) de cloruro de 5-acetoxipentilo, p.e. 101-
104°/20 mm.

Etapa B: (5-Acetoxipentil)metilmalonato de dietilo

4,8 g (0,2 moles) de hidruro sódico en forma de
suspensión al 50 % en aceite mineral, se lavan con éter de pe-
tróleo bajo nitrógeno para separar el aceite mineral, se sus-
10 penden en 150 ml de benceno seco y la suspensión se enfría en
un baño de hielo. A la suspensión de hidruro sódico se añaden
gota a gota 34,8 g (0,2 moles) de metilmalonato de dietilo di-
sueltos en 150 ml de DMF secada en tamiz molecular. La mezcla
15 se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente.
Después se añaden 0,4 g de yoduro potásico y 32,9 g (0,2 mo-
les) de cloruro de 5-acetoxipentilo y la mezcla se calienta du-
rante 24 horas a 125° en un baño de aceite. La mezcla de reac-
ción se concentra a vacío, se diluye con 200 ml de éter y se
20 filtra para separar el cloruro sódico. El filtrado se lava
con salmuera, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se con-
centra para dar 39,6 g (66 %) de producto oleoso.

Etapa C: Acido 7-bromo-2-metilheptanoico

25 Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla
de 68 g (0,23 moles) de (5-acetoxipentil)metilmalonato de die-

1 tilo crudo y 100 ml de ácido bromhídrico acuoso al 48 %. Des-
pués la mezcla se concentra por destilación hasta que la tem-
peratura interna asciende a 120°; se recogen 96 ml de destila-
do (dos capas). Se enfría el líquido residual, se disuelve en
5 éter, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato magnésico
y la solución se concentra a vacío para dar 54 g de ácido 7-
bromo-2-metilheptanoico crudo en forma de líquido viscoso os-
curo.

Etapa D: 7-Bromo-2-metilheptanoato de metilo

10 Se calienta a reflujo durante 5 horas una solución
de 54 g (0,24 moles) de ácido 7-bromo-2-metilheptanoico crudo
y dos gotas de ácido sulfúrico concentrado en 300 ml de meta-
nol absoluto. Después de permanecer en reposo durante la no-
che a la temperatura ambiente, la solución se concentra a va-
15 cío y se diluye con agua. La mezcla se alcaliniza por adición
de solución saturada de carbonato sódico y el producto se re-
coge en éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca
sobre sulfato magnésico anhidro y se destila para dar 11,8 g
(16 %) de 7-bromo-2-metilheptanoato de metilo, p.e. 67-70°/
20 0,05 mm; RMP (CDCl₃): δ 1,13 (3H, d, 2-CH₃), 2,42 (1H, m,
CHCOOCH₃), 3,38 (2H, t, CH₂Br), 3,65 (3H, s, CH₃O).

Etapa E: Preparación de 2-metil-8-terc-butoxicarbonil-9-oxo-
decanoato de metilo

25 Este compuesto se prepara esencialmente por un
procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa A (a

1 excepción de que el periodo de calefacción a 100° se prosigue durante 5 horas y 3/4), empleando los siguientes reactivos:

Hidruro sódico (57 % en aceite mi- 3,75 g peso neto
neral) (0,089 moles)

5 Benceno 40 ml

Dimetilformamida 40 ml

Acetoacetato de terc-butilo 12,81 g (0,081 moles)

7-Bromo-2-metilheptanoato de metilo 21,01 g (0,089 moles)

10 El compuesto del título se obtiene como aceite amarillo pálido, rendimiento: 13,35 g (52 %), p.e. 168-170°/0,05mm; RMP (CDCl₃): δ 1,13 (3H, d, 2-CH₃), 1,45 (9H, s), 2,20 (3H, s, CH₃CO), 3,27 (1H, t), 3,67 (3H, s, CH₃O).

Etapa .F: Preparación de 2-metil-8-acetil-8-terc-butoxicarbo-
nil-12-acetoxiheptadecanoato de metilo

15 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(4) (a excepción de que se añaden trazas de yoduro potásico inmediatamente antes de calentar y el periodo de calefacción a 100° se prosigue durante 65 horas) empleando los siguientes reactivos:

20 Hidruro sódico (57 % en aceite 1,90 g peso neto (0,0453 moles)
mineral)

Benceno 25 ml

Dimetilformamida 25 ml

25 2-Metil-8-terc-butoxicarbo- 12,95 (0,0412 moles)
nil-9-oxodecanoato de metilo

419810

1 1-Cloro-4-acetoxinonano 10,00 g (0,0453 moles)
(Ej. 1, Etapa B(3))

Yoduro potásico trazas

5 Se obtiene el compuesto del título como aceite residual, rendimiento: 20,55 g; RMP (CDCl₃): δ 1,13 (3H, d, 2-CH₃), 1,45 (9H, s), 2,02 (3H, s, CH₃COO), 2,12 (3H, s, CH₃CO), 3,67 (3H, s, CH₃O).

Etapas d: Preparación de 2-metil-8-acetil-12-acetoxiheptadecanoato de metilo

10 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa C (a excepción de que el tiempo de reflujo es de 22 horas), empleando los siguientes reactivos:

15 2-Metil-8-acetil-8-terc-butoxicarbo- 20,55 g (0,0412 moles)
nil-12-acetoxiheptadecanoato de
metilo

Monohidrato de ácido p-toluensulfónico 700 mg

Tolueno 70 ml

20 Se obtiene el compuesto del título como aceite residual, rendimiento: 16,42 g. El aceite se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, con cloroformo como eluyente, RMP (CDCl₃): δ 1,13 (3H, d, 2-CH₃), 2,02 (3H, s, CH₃COO), 2,10 (3H, s, CH₃CO), 3,67 (3H, s, CH₃O), 4,82 (1H, m, HCOCOCH₃).

Análisis para C₂₃H₄₂O₅:

25 Calculado : C, 69,31; H, 10,62

Encontrado: C, 69,32; H, 10,53

1 Etapa H: Preparación de ácido 2-metil-8-acetil-12-hidroxiheptadecanoico

Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa D (a excepción de que la solución reaccionante se deja en reposo a 25° durante 70 horas), empleando los siguientes reactivos:

5	2-Metil-8-acetil-12-acetoxiheptadecanoato de metilo	11,0 g (0,0277 moles)
	Hidróxido sódico	3,4 g (0,085 moles)
	Agua	35 ml
10	Metanol	200 ml

Se obtiene el compuesto del título como aceite residual, rendimiento: 7,5 g. El aceite se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, con metanol al 2 % en cloroformo como eluyente; RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 1,17 (3H, d, 2-CH₃), 2,12 (3H, s, CH₃CO), 3,60 (1H, m, HCOH), 6,77 (2H, s, OH, COOH).

Análisis para C₂₀H₃₈O₄:
 Calculado : C, 70,13; H, 11,18
 20 Encontrado: C, 70,17; H, 11,06

EJEMPLO 14

Preparación de ácido 8-(1,3-dihidroxipropil)-12-hidroxiheptadecanoico

25 Etapa A: Preparación de ácido 8-(3-benciloxi-1-hidroxi-1-propil)-12-benciloxiheptadecanoico

419810

1 Una solución amarilla transparente de 2,55 g (4,73
milimoles) de ácido 8-(3-benciloxipropionil)-12-benciloxihep-
tadecanoico (Ejemplo 8, Etapa F) y 0,3 g (5,2 milimoles) de
5 hidróxido potásico en 20 ml de metanol acuoso al 90 % se tra-
ta con 0,26 g (4,73 milimoles) de borohidruro potásico dando
una solución amarilla pálida, transparente, que se agita a
25° durante 24 horas bajo nitrógeno. La solución reaccionante
se calienta a reflujo durante 2 horas y se evapora a vacío a
40°, quedando un aceite amarillo pálido que se trata con 100 ml
10 de agua. La solución turbia resultante se enfría a 5°, se aci-
dula con precaución (hay un exceso de hidruro presente) con
5 ml de HCl concentrado, se agita a la temperatura ambiente du-
rante 15 minutos y se extrae con 200 ml de éter. El extracto
orgánico se lava dos veces con 100 ml cada vez de solución
15 acuosa de salmuera saturada, se seca sobre sulfato sódico, se
filtra y evapora a vacío a 40° dando 2,35 g (92,3 %) de un
aceite crudo; RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 2,28 (2H, t), 3,28-
3,92 (4H, m), 4,50, 4,63 (4H, 2s), 5,13 (2H, s ancho) y 7,32
(10H, s).

20 Una muestra de 2,25 g del aceite se aplica a una
columna de gel de sílice (30 g, 0,05-0,2 mm, E.Merck, Darmstadt)
con cloroformo. Las impurezas no polares (trazas) se eluyen con
85 ml de cloroformo. Continuando la elución con el mismo elu-
yente (20 ml) se obtienen 0,5 g del aceite A. Mediante una
25 nueva elución con el mismo eluyente (125 ml) seguido de 25 ml

1 de cloroformo-metanol (95:5), se obtienen 0,8 g de aceite B.
 Continuando la elución con 125 ml del último eluyente, se ob-
 tienen 1,04 g de aceite C. El espectro RMP (CDCl_3) y la evalua-
 ción por cromatografía en capa fina de los aceites A, B y C,
 5 indican que todos ellos son el ácido 8-(3-benciloxi-1-hidroxi-
 1-propil)-12-benciloxiheptadecanoico prácticamente puro, con-
 taminado solamente con pequeñas cantidades de impurezas y es-
 te material es adecuado para uso en la siguiente etapa.

10 Etapa B: Preparación de ácido 8-(1,3-dihidroxipropil)-12-hidro-
 xiheptadecanoico

Este compuesto se prepara esencialmente por un pro-
 cedimiento igual al descrito en el Ejemplo 8, Etapa G, emplean-
 do los siguientes reactivos:

15 Acido 8-(3-benciloxi-1-hidroxi-1-pro- 2,2 g (4,1 milimoles)
 pil)-12-benciloxiheptadecanoico,
 ácidos A, B y C descritos en la
 Etapa A

Paladio al 10 % en carbón	230 mg
Hidrógeno (gaseoso) (absorción)	210,3 ml
Etanol	34 ml

20 La mezcla de reducción cruda (1,55 g) se aplica a
 una columna de gel de sílice (30 g, 0,05-0,2 mm; E. Merck,
 Darmstadt) con cloroformo. Las impurezas se eluyen con 260 ml
 de cloroformo, seguido de 145 ml de cloroformo-metanol (98:2)
 y 60 ml de cloroformo-metanol (95:5). Continuando la elución
 25 con 225 ml de este último eluyente, se obtienen 0,5 g del
 aceite A que es una mezcla de ácido 8-(3-metoxi-1-hidroxi-1-

419810

1 propil)-12-hidroxiheptadecanoico y ácido 8,12-dihidroxihepta-
decanoico.

Por elución con 125 ml de cloroformo-metanol
(95:5), seguido de 700 ml de cloroformo-metanol (9:1), se ob-
5 tienen 0,21 g del compuesto crudo del título en forma de acei-
te viscoso B. Este último se purifica por aplicación a una pla-
ca de capa delgada (gel de sílice GF, 2000 micras, Analtech)
con cloroformo. La placa se eluye con cloroformo-metanol-áci-
do acético (8:1:1), se seca al aire y los componentes separa-
10 dos se observan con una lámpara ultravioleta (fuente ultravio-
leta-11, luz mineral). Se separa una banda con un $R_f = 0,47-$
 $0,57$ y se extrae tres veces con 100 ml de una mezcla 9:1 de
cloroformo-metanol a reflujo. Los extractos orgánicos combina-
dos se evaporan a vacío a $40-60^\circ$, dando el compuesto puro del
15 título en forma de aceite viscoso, amarillo pálido, (80 mg);
RMP ($CDCl_3$): δ 0,90 (3H, t), 1,37 (27H, e), 2,31 (2H, s ancho),
3,80 (4H, s ancho) y 5,63 (4H, s ancho, intercambiable).

Análisis para $C_{20}H_{40}O_5$:

Calculado : C, 66,62; H, 11,19

20 Encontrado: C, 66,58; H, 11,29

EJEMPLO 15

Preparación de ácido 9-acetil-12-hidroxiheptadecanoico

Etapa A: Preparación de 9-terc-butoxicarbonil-10-oxoundecanoato
de etilo

25 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedi-

419810

1 miento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa A (a excep-
ción de que se añaden trazas de yoduro potásico inmediatamente
antes de calentar y después el periodo de calefacción a 100°
se prolonga durante 10 horas), empleando los siguientes reac-
5 tivos:

Hidruro sódico (57 % en aceite 17,85 g peso neto (0,424 moles)
mineral)

Benceno 193 ml

Dimetilformamida 193 ml

10 Acetoacetato de terc-butilo 60,19 g (0,385 moles)

8-Bromooctanoato de etilo 106,30 g (0,424 moles)

Yoduro potásico trazas

Se obtiene el compuesto del título como aceite resi-
dual, rendimiento: 126,45 g; RMP (CDCl₃): δ 1,47 (9H, s), 2,22
15 (3H, s, CH₃CO), 3,33 (1H, t), 4,15 (2H, q).

Preparación de 1-cloro-3-acetoxioctano

Etapa 1: Preparación de 1-cloro-3-octanol

Este compuesto se prepara esencialmente por un pro-
cedimiento igual al descrito en el Ejemplo 5, Etapa (1), em-
20 pleyendo los siguientes reactivos:

1-Bromopentano 113,71 g (0,753 moles)

Magnesio 18,31 g (0,753 moles)

Eter 1100 ml (total)

3-Cloropropanol 69,70 g (0,753 moles)

25 Se obtiene el compuesto del título como aceite amari-
llo pálido, rendimiento: 48,0 g (39 %), p.e. 110-113°/14 mm.

419810

1 Etapa B(2): Preparación de 1-cloro-3-acetoxioctano

Este compuesto se prepara esencialmente siguiendo un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(3), empleando los siguientes reactivos:

5 1-Cloro-3-octanol 48,00 g (0,29 moles)
Anhídrido acético 59,16 g (0,58 moles)

Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite incoloro, rendimiento: 47,0 g (78 %), p.e. 118-120°/14 mm; RMP (CDCl₃): δ 0,90 (3H, t), 2,05 (3H, s, CH₃COO), 3,59 (2H, t, CH₂Cl), 5,07 (1H, m).

Análisis para C₁₀H₁₉ClO₂:
Calculado : C, 58,10 ; H, 9,26
Encontrado: C, 58,68; H, 9,45

15 Etapa B(3): Preparación de 9-acetil-9-terc-butoxicarbonil-12-acetoxiheptadecanoato de etilo

Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(4) (a excepción de que se añaden trazas de yoduro potásico inmediatamente antes de calentar y después el periodo de calefacción a 100° se prolonga durante 67 horas), empleando los siguientes reactivos:

20 Hidruro sódico (57 % en aceite mineral) 9,60 g peso neto (0,228 moles)
Benceno 100 ml
25 Dimetilformamida 100 ml

1	9-Terc-butoxicarbonil-10-oxoundecanoato de etilo	67,99 g (0,207 moles)
	1-Cloro-3-acetoxioctano	47,00 g (0,228 moles)
	Yoduro potásico	trazas

5 Se obtiene el compuesto del título como aceite residual, rendimiento: 97,1 g; RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 1,45 (9H, s), 2,03 (3H, s, CH₃COO), 2,12 (3H, s, CH₃CO), 4,15 (2H, q).

Etapa C: Preparación de 9-acetil-12-acetoxiheptadecanoato de etilo

10 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa C (a excepción de que el tiempo de reflujo es de 44 horas), empleando los siguientes reactivos:

15	9-Acetil-9-terc-butoxicarbonil-12-acetoxiheptadecanoato de etilo	97,10 g (0,195 moles)
	Monohidrato de ácido p-toluensulfónico	3,40 g
	Tolueno	340 ml

20 Se obtiene el compuesto del título como aceite residual, rendimiento: 77,44 g. El aceite se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, con cloroformo como eluyente; RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 2,03 (3H, s, CH₃COO), 2,12 (3H, s, CH₃CO), 4,16 (2H, q).

Etapa D: Preparación de ácido 9-acetil-12-hidroxiheptadecanoico

25 Se disuelven 13,5 g (0,034 moles) de 9-acetil-12-ace-

419810

1 toxiheptadecanoato de etilo en una solución de 4,0 g (0,10 mo-
les) de hidróxido sódico en 40 ml de agua y 180 ml de metanol.
La solución resultante se calienta a 60° durante 20 horas.
Después el metanol se evapora a presión reducida. La solución
5 residual se trata con 100 ml de agua, se extrae con éter y se
desprecia el extracto etéreo. La solución acuosa se acidula
con ácido clorhídrico concentrado. El producto oleoso que se
separa se recoge en éter, se lava con agua y se seca sobre sul-
fato sódico. Se evapora el éter dando 9,5 g de producto en for-
10 ma de aceite amarillo pálido viscoso.

El producto se purifica por cromatografía en una co-
lumna que contiene 250 g de gel de sílice, preparada en cloro-
formo. El producto se eluye con metanol al 2 % en cloroformo.
Se obtienen 4,0 g de ácido 9-acetil-12-hidroxiheptadecanoico
15 puro, que presenta una mancha única de Rf 0,30 sobre placas de
capa fina de gel de sílice, con cloroformo-metanol-ácido acético
98:1:1 como eluyente. El espectro RMN indica que este compuesto
existe en equilibrio con su hemiacetal cíclico.

20 Análisis para $C_{19}H_{36}O_4$:
Calculado : C, 69,47; H, 11,05
Encontrado: C, 69,93; H, 11,26

EJEMPLO 16

Preparación de ácido 3-metil-8-acetil-12-hidroxiheptadecanoico

25 Sustituyendo el 7-bromoheptanoato de etilo empleado en
el Ejemplo 1, Etapa A, por una cantidad equimolecular de 3-me-

1 til-7-yodoheptanoato de metilo y después realizando la síntesis como se describe en el Ejemplo 1, Etapas A, B(4), C y D, se obtienen consecutivamente 3-metil-8-terc-butoxicarbonil-9-oxodecanoato de metilo, 3-metil-8-acetil-8-terc-butoxicarbonil-12-acetoxiheptadecanoato de metilo, 3-metil-8-acetil-12-acetoxiheptadecanoato de metilo y ácido 3-metil-8-acetil-12-hidroxiheptadecanoico.

EJEMPLO 17

Preparación de ácido 2,2-dimetil-8-acetil-12-hidroxiheptadecanoico

10

Sustituyendo el 7-bromoheptanoato de etilo empleado en el Ejemplo 1, Etapa A, por una cantidad equimolecular de 2,2-dimetil-7-yodoheptanoato de metilo y después realizando la síntesis como se describe en el Ejemplo 1, Etapas A, B(4), C y D, se obtienen consecutivamente 2,2-dimetil-8-terc-butoxicarbonil-9-oxodecanoato de metilo, 2,2-dimetil-8-acetil-8-terc-butoxicarbonil-12-acetoxiheptadecanoato de metilo, 2,2-dimetil-8-acetil-12-acetoxiheptadecanoato de metilo y ácido 2,2-dimetil-8-acetil-12-hidroxiheptadecanoico.

15

20

EJEMPLO 18

Preparación de ácido 3,3-dimetil-8-acetil-12-hidroxiheptadecanoico

Sustituyendo el 7-bromoheptanoato de etilo empleado en el Ejemplo 1, Etapa A, por una cantidad equimolecular de 3,3-dimetil-7-yodoheptanoato de metilo y después realizando la

25

419810

1 síntesis como se describe en el Ejemplo 1, Etapas A, B(4), C
y D, se obtienen consecutivamente 3,3-dimetil-8-terc-butoxi-
carbonil-9-oxodecanoato de metilo, 3,3-dimetil-8-acetil-8-
terc-butoxicarbonil-12-acetoxiheptadecanoato de metilo, 3,3-di-
5 metil-8-acetil-12-acetoxiheptadecanoato de metilo y ácido 3,3-
dimetil-8-acetil-12-hidroxiheptadecanoico.

EJEMPLO 19

Preparación de ácido 8-acetil-12-hidroxi-16,16-dimetilhepta-
decanoico

10 La síntesis de este compuesto se realiza como se ha
descrito en el Ejemplo 1, a excepción de que en la Etapa B(1)
en lugar del bromuro de amilo se emplea una cantidad equiva-
lente de 1-bromo-4,4-dimetilpentano. Así se obtienen consecuti-
vamente: 8-terc-butoxicarbonil-9-oxodecanoato de etilo (Etapa
15 A), 1-cloro-8,8-dimetil-4-nonanona (Etapa B(1)), 1-cloro-8,8-
dimetil-4-nonanol (Etapa B(2)), 1-cloro-8,8-dimetil-4-acetoxi-
nonano (Etapa B(3)), 8-acetil-8-terc-butoxicarbonil-12-acetoxi-
16,16-dimetilheptadecanoato de etilo (Etapa B(4)), 8-acetil-
12-acetoxi-16,16-dimetilheptadecanoato de etilo (Etapa C) y
20 ácido 8-acetil-12-hidroxi-16,16-dimetilheptadecanoico.

EJEMPLO 20

Preparación de ácido 8-acetil-12-hidroxi-17,17,17-trifluorhep-
tadecanoico

25 La síntesis de este compuesto se realiza como se ha des-
crito en el Ejemplo 1, a excepción de que en la Etapa B(1), el

1 bromuro de amilo se sustituye por una cantidad equivalente de
1,1,1-trifluor-5-bromopentano. De esta forma se obtienen con-
secutivamente: 8-terc-butoxicarbonil-9-oxodecanoato de etilo
(Etapa A), 1-cloro-9,9,9-trifluor-4-nonanona (Etapa B(1)), 1-
5 cloro-9,9,9-trifluor-4-nonanol (Etapa B(2)), 1-cloro-9,9,9-tri-
flúor-4-acetoxinonano (Etapa B(3)), 8-acetil-8-terc-butoxicar-
bonil-12-acetoxi-17,17,17-trifluorheptadecanoato de etilo (Eta-
pa B(4)), 8-acetil-12-acetoxi-17,17,17-trifluorheptadecanoato
de etilo (Etapa C) y ácido 8-acetil-12-hidroxi-17,17,17-tri-
10 fluorheptadecanoico (Etapa D).

EJEMPLO 21

Preparación de ácido 8-acetil-12-hidroxi-16-heptadecenoico

La síntesis de este compuesto se realiza como se ha
descrito en el Ejemplo 1, a excepción de que en la Etapa B(1),
15 el bromuro de amilo se sustituye por una cantidad equivalente
de 5-bromo-1-penteno. De esta forma se obtienen consecutivamen-
te: 8-terc-butoxicarbonil-9-oxodecanoato de etilo (Etapa A),
1-cloro-8-nonen-4-ona (Etapa B(1)), 1-cloro-8-nonen-4-ol (Eta-
pa B(2)), 1-cloro-4-acetoxi-8-noneno (Etapa B(3)), 8-acetil-8-
20 terc-butoxicarbonil-12-acetoxi-16-heptadecenoato de etilo (Eta-
pa B(4)), 8-acetil-12-acetoxi-16-heptadecenoato de etilo (Eta-
pa C) y ácido 8-acetil-12-hidroxi-16-heptadecenoico.

EJEMPLO 22

Acido 8-acetil-12-acetoxiheptadecanoico

25 Se calienta a 60° durante 18 horas, una mezcla de

419810

1 8,2 g (0,025 moles) de ácido 8-acetil-12-hidroxiheptadecanoico y 6,1 g (0,06 moles) de anhídrido acético. Después la mezcla se enfría y se disuelve en 80 ml de éter etílico. La solución se extrae con una solución enfriada en hielo de 8 g de
5 hidróxido sódico en 150 ml de agua. Se separa la solución básica y se acidula con ácido clorhídrico concentrado. El ácido oleoso que se separa se recoge en éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el éter dando 9,0 g del producto crudo oleoso.

10 Este producto se purifica por cromatografía en una columna que contiene 150 g de gel de sílice y empleando como disolvente eluyente metanol al 1 % en cloroformo. Se obtienen 4,3 g de ácido 8-acetil-12-acetoxiheptadecanoico, un aceite viscoso incoloro; RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 2,04 (3H, s, CH₃COO), 2,10 (3H, s, CH₃CO), 4,90 (1H, m, HCO), 10,7 (1H, s, COOH).
15

Sustituyendo el anhídrido acético empleado en el Ejemplo 22 por una cantidad equivalente de anhídrido propiónico, anhídrido butírico, anhídrido isobutírico, anhídrido valérico
20 o anhídrido pivalico y efectuando la reacción en la forma descrita en el Ejemplo 22, se obtiene ácido 8-acetil-12-propioniloxiheptadecanoico, ácido 8-acetil-12-butiloxiheptadecanoico, ácido 8-acetil-12-isobutiloxiheptadecanoico, ácido 8-acetil-12-valeriloxiheptadecanoico y ácido 8-acetil-12-pivaloiloxiheptadecanoico, respectivamente.
25

1

EJEMPLO 23Acido 8-acetil-12-formiloxiheptadecanoico

5

Se calienta a 60°, durante 24 horas, una mezcla de 8,2 g (0,025 moles) de ácido 8-acetil-12-hidroxiheptadecanoico y 10 ml de ácido fórmico al 97 %. Se enfría la mezcla, se disuelve en 100 ml de éter, se lava tres veces con agua y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del éter queda el producto ácido 8-acetil-12-formiloxiheptadecanoico en forma de aceite viscoso ligeramente amarillento.

10

EJEMPLO 24Preparación de ácido (5-acetil-9-hidroxitetradeciloxi)acéticoEtapas A: 4-Bromobutoxiacetato de etilo

15

Se suspenden 9,0 g (0,375 moles) de hidruro sódico en 1,2-dimetoxietano. La mezcla se agita y enfría en un baño de hielo mientras se añaden gota a gota, a lo largo de una hora, 39,0 g (0,375 moles) de glicolato de etilo. A la suspensión espesa resultante se añaden de una sola vez 108 g (0,5 moles) de 1,4-dibromobutano. La mezcla se calienta suavemente para iniciar una reacción fuertemente exotérmica; después la mezcla se calienta durante 3 horas en baño de vapor. Se vierte la mezcla en agua fría. La capa oleosa densa se recoge en éter, se lava tres veces con agua y se seca sobre sulfato sódico.

20

25

Por evaporación del éter y destilación del aceite residual se obtienen 21,3 g (24 %) de 4-bromobutoxiacetato de

1 etilo, un aceite incoloro, p.e. 99-103°/0,2 mm.

Etapa B: Preparación de (5-terc-butoxicarbonil-6-oxoheptil-oxi)acetato de etilo

5 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa A (a excepción de que se añaden trazas de yoduro potásico inmediatamente antes de calentar y después el periodo de calefacción a 100° se prolonga durante 4 horas), empleando los siguientes reactivos:

- 10 Hidruro sódico (57 % en aceite mineral) 3,75 g peso neto (0,0887 moles)
- Benceno 40 ml
- Dimetilformamida 40 ml
- Acetoacetato de terc-butilo 12,75 g (0,0806 moles)
- 15 (4-Bromobutoxi)acetato de etilo 21,20 g (0,0887 moles)
- Yoduro potásico trazas

20 Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido, rendimiento: 15,35 g (60 %), p.e. 166-168°/0,3 mm; RMP (CDCl₃): δ 1,48 (9H, s), 2,23 (3H, s, CH₃CO), 4,07 (2H, s, OCH₂CO), 4,25 (2H, q).

Etapa C: Preparación de (5-acetil-5-terc-butoxicarbonil-9-acetoxitetradeciloxi)acetato de etilo

25 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(4) (a excepción de que se añaden trazas de yoduro potásico inmediata-

419810

1 mente antes de calentar y después el periodo de calefacción a 100° se prosigue durante 69 horas), empleando los siguientes reactivos:

Hidruro sódico (57 % en aceite mineral) 2,23 g peso neto (0,0530 moles)

5 Dimetilformamida 25 ml

Benceno 25 ml

(5-Terc-butoxicarbonil-6-oxo-heptiloxi)acetato de etilo 15,24 g (0,0482 moles)

1-Cloro-4-acetoxinonano 11,70 g (0,0530 moles)

10 Yoduro potásico trazas

Se obtiene el compuesto del título como aceite residual, rendimiento: 24,13 g; RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 1,45 (9H, s), 2,00 (3H, s, CH₃COO), 2,12 (3H, s, CH₃CO), 4,05 (2H, s, OCH₂CO), 4,23 (2H, q).

15 Etapa D: Preparación de (5-acetil-9-acetoxitetradeciloxi)acetato de etilo

Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa C (a excepción de que el tiempo de reflujo es de 46 horas), empleando los siguientes reactivos:

(5-Acetil-5-terc-butoxicarbonil-9-acetoxitetradeciloxi)acetato de etilo 24,13 g (0,0482 moles)

Monohidrato de ácido p-toluen-sulfónico 0,85 g

25 Tolueno 85 ml

Se obtiene el compuesto del título como aceite resi-

419810

1 dual, rendimiento 17,15 g. El aceite se purifica por cromato-
grafía en columna de gel de sílice, con cloroformo como elu-
yente: RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 2,02 (3H, s, CH₃COO), 2,11
(3H, s, CH₃CO), 4,05 (2H, s, OCH₂CO), 4,23 (2H, q).

5 Etapa E: Preparación de ácido (5-acetil-9-hidroxitetradeciloxi)
acético

Este compuesto se prepara esencialmente por un proce-
dimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa D (a excep-
ción de que la solución reaccionante se deja en reposo a 60-
10 65° durante 17,5 horas), empleando los siguientes reactivos:

(5-Acetil-9-acetoxitetradecil- oxi)acetato de etilo	13,30 g (0,0332 moles)
Hidróxido sódico	3,98 (0,0996 moles)
Agua	19 ml
15 Metanol	171 ml

El compuesto del título se obtiene como aceite resi-
dual, rendimiento: 6,66 g. El aceite se purifica por cromato-
grafía en columna de gel de sílice, con metanol al 2 % en clo-
roformo como eluyente; RMP (CDCl₃): δ 0,90 (3H, t), 2,13 (3H,
20 s, CH₃CO), 4,08 (2H, s, OCH₂CO), 7,27 (2H, s, OH, COOH).

Análisis para C₁₈H₃₄O₅:

Calculado : C, 65,42; H, 10,37

Encontrado: C, 65,52; H, 10,55

EJEMPLO 25

25 8-Acetil-12-hidroxiheptadecanoato de metilo

Una solución de aproximadamente 2,5 g (0,06 moles) de

1 diazometano en 100 ml de éter se mezcla con una solución de
9,9 g (0,03 moles) de ácido 8-acetil-12-hidroxiheptadecanoico
en 50 ml de éter. La solución resultante se deja en reposo du-
rante 4 horas a la temperatura ambiente. Después se añade áci-
5 do acético para destruir el exceso de diazometano y la solu-
ción se lava con solución diluída de bicarbonato sódico y
agua y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación de las
sustancias volátiles a presión reducida se obtiene 8-acetil-
12-hidroxiheptadecanoato de metilo, un aceite viscoso inco-
10 loro.

EJEMPLO 26

8-Acetil-12-hidroxiheptadecanoato de decilo

Empleando el método del Ejemplo 25, pero sustituyendo
la solución etérea de diazometano por una solución etérea de
15 1-diazodecano, se obtiene 8-acetil-12-hidroxiheptadecanoato de
decilo, un aceite viscoso incoloro.

EJEMPLO 27

Preparación de N-[(2-dimetilaminoetil)]-8-acetil-12-hidroxi- heptadecanamida.0,1 cloroformiato

20 Una solución de 3,29 g (10 milimoles) de ácido 8-ace-
til-12-hidroxiheptadecanoico, Ejemplo 1, Etapa D, 1,74 ml (12,5
milimoles) de trietilamina y 18 ml (1,0 moles) de agua desti-
lada en 100 ml de acetonitrilo se trata con 3,0 g (12,5 mili-
moles) de perclorato de N-terc-butil-5-metilisoxazolio. La so-
25 lución resultante se evapora a vacío (trompa de agua) a 20-23°,

419810

1 durante 4 horas, dando un residuo pegajoso que se tritura con
150 ml de agua a 0-5°, durante 15 minutos. Después de decantar
la fase acuosa, el residuo oleoso se disuelve en 200 ml de
benceno-éter 1:1. El extracto orgánico se seca sobre sulfa-
5 to sódico, se filtra y evapora a vacío a 35-40°, dando el
"éster activo" deseado, N-terc-butil-3-(8-acetil-12-hidroxi-
heptadecanoiloxi)crotonamida, en forma de aceite amarillo pá-
lido.

Una solución de 0,88 g (10 milimoles) de 2-dimetil-
10 aminoetilamina en 25 ml de acetonitrilo se agrega a una solu-
ción del "éster activo" en 25 ml de acetonitrilo, formando una
solución transparente que se agita a 25° durante 17 horas. El
disolvente se separa a vacío a 40-50°, dejando un aceite resi-
dual que se reparte entre 200 ml de éter y dos veces 100 ml de
15 agua. El extracto orgánico se lava dos veces con 100 ml cada
vez de salmuera saturada, se seca sobre sulfato sódico, se fil-
tra y se evapora a vacío a 40-50°, dando un aceite crudo de co-
lor tostado.

El aceite se reparte entre 100 ml de ácido clorhídrico
20 al 5 % y dos veces 100 ml de éter. La fase ácida acuosa se al-
caliniza lentamente con 16,8 g (0,2 moles) de bicarbonato só-
dico y después con 10 ml de solución acuosa de hidróxido sódi-
co al 40 %, dando una mezcla heterogénea que se extrae sucesi-
vamente con 200 y 100 ml de éter. El extracto orgánico se lava
25 con 200 ml de salmuera saturada, se seca sobre sulfato sódico,

419870

1 se filtra y se evapora a vacío a 40-50°, dando el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido (2,8 g; 76 %); RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 2,10 (3H, s), 2,22 (6H, s), 3,38 (5H, m), 4,09 (H, s) y 7,11 (H, t ancho).

5 Análisis para C₂₃H₄₆N₂O₃·0,1CHCl₃:
Calculado : C, 67,57; H, 11,32; N, 6,84
Encontrado: C, 67,63; H, 11,38; N, 6,66

EJEMPLO 28

Preparación de hidrazida de ácido 8-acetil-12-hidroxiheptadecanoico

10

Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 19, a excepción de que se emplea hidrazina en lugar de una amina alifática y la conjugación ácido-hidrazina se efectúa a -15°, empleando los siguientes reactivos:

15

Acido 8-acetil-12-hidroxiheptadecanoico (Ejemplo 1, Etapa D)	3,29 g (0,01 moles)
Trietilamina	1,74 ml (0,0125 moles)
Agua destilada	18 ml (1,0 moles)
20 Perclorato de N-terc-butyl-5-metil isoxazolio	3,0 g (0,0125 moles)
Acetonitrilo	150 ml
Hidrato de hidrazina	0,5 g (0,01 moles)

20

El compuesto del título se obtiene en forma de aceite amarillo pálido.

25

419810

1

EJEMPLO 29

Preparación de ácido 8-glicololil-12-hidroxiheptadecanoico

Etapa A: Preparación de 8-diazoacetil-12-acetoxiheptadecanoato de etilo

5

10

20

Se generan 6 g (0,143 moles) de diazometano por adición gota a gota de una solución de 43 g de Diazald[®] en 400 ml de éter, a lo largo de 45 minutos, a una solución agitada y caliente (65°) de 12 g (0,214 moles) de hidróxido potásico en 90 ml de una mezcla 7:2 de carbitol y agua. El destilado amarillo etéreo de diazometano resultante se enfría a 0° y se trata con una solución de 8,1 g (0,02 moles) de 8-clorocarbonil-12-acetoxiheptadecanoato de etilo (Ejemplo 7, Etapa D) en 40 ml de éter, agregada a lo largo de un periodo de 15 minutos.

15

La solución resultante se mantiene a 0° durante una hora y después se deja evaporar lentamente a 20° durante 22 horas hasta un volumen total de 50 ml. Se añaden 200 ml más de éter a la solución reaccionante y de nuevo se deja evaporar el disolvente a 20° durante 15 horas. Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite amarillo intenso (8,4 g, 100 %),
neto 2100, 1730 y 1645 cm⁻².
max

Etapa B: Preparación de 8-glicololil-12-acetoxiheptadecanoato de etilo

25

Una solución amarilla transparente de 8,4 g (0,02 moles) de 8-diazoacetil-12-acetoxiheptadecanoato de etilo en 50 ml de dioxano se agita intensamente a 20° y se trata con 30 ml

1 de ácido sulfúrico 2 N, agregado gota a gota a lo largo de
5 minutos. La solución turbia resultante se calienta a 65° y
se mantiene a esa temperatura durante 30 minutos. La solución
reaccionante se enfría a 20°, se diluye con agua hasta un vo-
5 lumen total de 1 litro y se extrae cinco veces con 200 ml de
éter cada vez. El extracto orgánico se lava dos veces con 200
ml de agua cada vez, 200 ml de solución acuosa de bicarbonato
sódico al 5 %, 200 ml de agua y dos veces con 200 ml de sal-
muera saturada, se seca sobre sulfato sódico y se filtra. Por
10 evaporación a vacío, a 40-65°, del filtrado se obtiene el com-
puesto del título en forma de un aceite amarillo intenso (7,9 g,
96 %); RMP (CDCl₃): δ 0,86 (3H, t), 1,28 (27H, e), 2,0 (3H, s),
2,25 (3H, t), 3,36 (H, ancho), 4,10 (2H, q), 4,21 (2H, s) y
4,84 (H, ancho).

15 Etapa C: Preparación de ácido 8-glicoloil-12-hidroxiheptade-
canoico

Una solución amarilla transparente de 7,9 g (0,02 mo-
les) de 8-glicoloil-12-hidroxiheptadecanoato de etilo y 2,24 g
20 (0,04 moles) de hidróxido potásico en 50 ml de metanol acuoso
al 90 %, se agita a 25° bajo nitrógeno durante 20 horas. La
solución reaccionante se evapora a vacío a 40°, quedando un
aceite rojo residual que se disuelve en 200 ml de agua. La so-
lución resultante se acidula con 10 ml de ácido clorhídrico
concentrado y se extrae dos veces con 200 ml de éter cada vez.
25 El extracto orgánico se lava dos veces con 200 ml cada vez de

419810

1 salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra
y se evapora a vacío a 40-50°, dando el compuesto del título
en forma de aceite amarillo intenso, ligeramente impuro (6,3 g,
92 %).

5 EJEMPLO 30

Preparación de ácido 8-(1,2-dihidroxietil)-12-hidroxihepta-
decanoico

Este compuesto se prepara esencialmente por un proce-
dimiento igual al descrito en el Ejemplo 9, empleando los si-
10 guientes reactivos:

Acido 8-glicoloil-12-hidroxihepta- decanoico (Ejemplo 29, Etapa C)	3,83 g (0,011 moles)
Borohidruro sódico	0,38 g (0,01 moles)
Hidróxido sódico	0,6 g (0,015 moles)
15 Agua	40 ml

Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite
amarillo pálido.

EJEMPLO 31

Preparación de ácido 8-formil-12-hidroxiheptadecanoico

20 Etapa A: Preparación de ácido 8-formil-12-benciloxiheptadeca-
noico

Este compuesto se prepara esencialmente por un proce-
dimiento igual al descrito en el Ejemplo 8, Etapa D(4), emplean-
do los siguientes reactivos:

25 Acido 8-oxo-12-benciloxiheptadeca- noico (Ejemplo 8, Etapa C)	7,81 g (0,02 moles)
---	---------------------

419810

1	Bromuro de metoximetiltrifenilfosfonio	7,62 g (0,02 moles)
	Hidruro sódico al 57 % en aceite mineral	1,68 g (0,04 moles)
	HMPPT	100 ml
5	Acido clorhídrico concentrado	6 ml
	Agua	2 litros

Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite incoloro y transparente.

10 Etapa B: Preparación de ácido 8-formil-12-hidroxiheptadecanoico

Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 8, Etapa G, empleando los siguientes reactivos:

15	Acido 8-formil-12-benciloxiheptadecanoico	4,04 g (0,01 moles)
	Hidrógeno (gaseoso)	243 ml (0,01 moles)
	Paladio al 10 % en carbón	0,4 g
	Etanol	100 ml

20 Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido.

EJEMPLO 32

Preparación de ácido 8-acriloil-12-hidroxiheptadecanoico

25 Una solución de 3,58 g (0,01 moles) de ácido 8-(3-hidroxiopropionil)-12-hidroxiheptadecanoico.1/3 cloroformiato (Ejemplo 8, Etapa G) en 5 ml de cloroformo se aplica a una columna de gel de sílice (100 g, E. Merck, Darmstadt, 0,05-0,2

419810

1 mm). La columna se deja en reposo a 25° durante 24 horas y después se eluye con cloroformo-metanol (98:2) para eluir lentamente el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido.

5 EJEMPLO 33

Preparación de ácido 8-acetil-12-hidroxi-12-metilheptadecanoico

Etapa A: 8-Acetil-8-terc-butoxicarbonil-12-metil-11-heptadecenoato de etilo

10 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(4), a excepción de que se emplean los siguientes reactivos:

Hidruro sódico (57 % en aceite mineral)	12,0 g (0,285 moles)
Benceno	130 ml
Dimetilformamida	130 ml
8-Terc-butoxicarbonil-9-oxodecanoato de etilo	81,4 g (0,259 moles)
1-Cloro-4-metil-3-noneno	62,4 g (0,285 moles)

20 Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite residual rojo anaranjado, rendimiento: 124,4 g; RMP (CDCl₃): δ 1,45 (9H, s), 2,12 (3H, s), 4,12 (2H, q), 5,15 (1H, m, HC=).

Etapa B: 8-Acetil-12-metil-11-heptadecenoato de etilo

25 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa C (a excepción de que el tiempo de reflujo es de 21 horas), empleando

419810

1 los siguientes reactivos:

8-Acetil-8-terc-butoxicarbonil- 117,2 g (0,259 moles)
12-metil-11-heptadecenoato
de etilo

Monohidrato de ácido p-toluen- 4,5 g
sulfónico

5

Tolueno 450 ml

Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite residual, rendimiento: 94,8 g. Se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, con cloroformo como eluyente. El producto purificado presenta una mancha única, Rf 0,73, por 10 cromatografía sobre placas de capa fina de gel de sílice, desarrolladas con metanol al 1 % en cloroformo; RMP (CDCl₃): 2,12 (3H, s), 4,12 (2H, q), 5,12 (1H, m, HC=).

Etapa C: 8-Acetil-12-hidroxi-12-metilheptadecanoato de etilo

15

Se disuelven 3,8 g (0,012 moles) de acetato mercurico en 12 ml de agua y se añaden 20 ml de tetrahidrofurano para dar una suspensión de un sólido amarillo. Después se añaden 4,2 g (0,012 moles) de 8-acetil-12-metil-11-heptadecenoato de etilo en 20 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agita a la 20 temperatura ambiente durante 24 horas. Al cabo de 6 horas, el sólido amarillo suspendido ha desaparecido y se ha formado una solución turbia. A esta solución se añaden 12 ml de solución 3 M de hidróxido sódico, seguido de 12 ml de solución 0,5 M de borohidruro sódico en hidróxido sódico 3 M. El líquido se 25 separa por decantación del mercurio precipitado. La capa orgánica se recoge en éter, se lava tres veces con agua y se seca

419810

1 sobre sulfato sódico. Por evaporación del éter quedan 4,4 g
de 8-acetil-12-hidroxi-12-metilheptadecanoato de etilo, un
aceite amarillento empleado en la siguiente etapa sin más pu-
rificación; RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 1,13 (3H, s, CH₃COH),
5 1,25 (3H, t, CH₃CH₂OCO-), 2,12 (3H, s, CH₃CO), 4,12 (2H, q).

Etapa D: Acido 8-acetil-12-hidroxi-12-metilheptadecanoico

Este compuesto se prepara esencialmente por un proce-
dimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa D, empleando
los siguientes reactivos:

10	8-Acetil-12-hidroxi-12-metilhepta- decanoato de etilo	4,2 g (0,011 moles)
	Hidróxido sódico	1,0 g (0,025 moles)
	Agua	10 ml
	Metanol	50 ml

15 Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite
viscoso incoloro, rendimiento: 3,5 g. Se purifica por cromato-
grafía en columna de gel de sílice, eluyendo con cloroformo;
RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 1,13 (3H, s, CH₃COH), 2,12 (3H,
s, CH₃CO), 7,25 (2H, s, OH y COOH).

20 EJEMPLO 34

Preparación de ácido 8-acetil-12-hidroxi-13,13-dimetilhepta-
decanoico

Etapa A(1): Preparación de 1-cloro-5,5-dimetil-4-nonanona

25 A 197 g (1,4 moles) de cloruro de 4-clorobutirilo en
400 ml de éter, se añaden gota a gota y agitando, a lo largo
de 6 horas, 400 ml de una solución etérea de cloruro de 1,1-di-

1 metilpentilmagnesio, preparado a partir de 24,3 g (1,0 moles)
de magnesio y 134,5 g (1,0 moles) de 1-cloro-1,1-dimetilpenta-
no, según el procedimiento de Whitmore y Badertscher [J. Am.
Chem. Soc., 55, 1559 (1933)]. La mezcla de reacción se agita
5 durante 12 horas más. Después se vierte en una mezcla de hie-
lo y ácido clorhídrico diluído. Se separa la capa etérea, se
lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el
éter y el residuo se destila con una bomba de vacío a través
de una columna de Vigreux para dar el producto en forma de
10 aceite incoloro.

Etapa A(2): Preparación de 1-cloro-5,5-dimetil-4-nonanol

Siguiendo el procedimiento descrito para el 1-cloro-
4-nonanol (Ejemplo 1, Etapa B(2)) pero sustituyendo la 1-cloro-
4-nonanona por 1-cloro-5,5-dimetil-4-nonanona y continuando la
15 agitación y el calentamiento a 50° durante 6 horas, se obtiene
1-cloro-5,5-dimetil-4-nonanol.

Etapa A(3): Preparación de 1-cloro-4-acetoxi-5,5-dimetilnonano

Siguiendo el procedimiento descrito para el 1-cloro-4-
acetoxinonano (Ejemplo 1, Etapa B(3)) pero sustituyendo el 1-
20 cloro-4-nonanol por 1-cloro-5,5-dimetil-4-nonanol y continuan-
do el calentamiento en baño de vapor durante 4 horas, se obtie-
ne 1-cloro-4-acetoxi-5,5-dimetilnonano.

Etapa A(4): Preparación de 8-acetil-8-terc-butoxicarbonil-12-
acetoxi-13,13-dimetilheptadecanoato de etilo

25 Este compuesto se prepara como se ha descrito en el

419810

1 Ejemplo 1, Etapa B(4), a excepción de que el 1-cloro-4-aceto-
xinonano se sustituye por 1-cloro-4-acetoxi-5,5-dimetilnonano.
Se obtiene el producto como un aceite residual que se emplea en
la siguiente etapa sin purificación.

5 Etapa B: Preparación de 8-acetil-12-acetoxi-13,13-dimetilhepta-
decanoato de etilo

Este compuesto se prepara como se describe en el Ejem-
plo 1, Etapa C, a excepción de que el 8-acetil-8-terc-butoxicar-
bonil-12-acetoxiheptadecanoato de etilo se sustituye por 8-ace-
10 til-8-terc-butoxicarbonil-12-acetoxi-13,13-dimetilheptadecano-
ato de etilo. El producto, un aceite amarillento viscoso, se
purifica por cromatografía sobre gel de sílice, empleando clo-
roformo como eluyente.

15 Etapa C: Preparación de ácido 8-acetil-12-hidroxi-13,13-dimetilhep-
tadecanoico

Este compuesto se prepara como se ha descrito en el
Ejemplo 1, Etapa D, a excepción de que el 8-acetil-12-acetoxi-
heptadecanoato de etilo se sustituye por 8-acetil-12-acetoxi-
13,13-dimetilheptadecanoato de etilo. El producto se purifica
20 por cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 2 % en
cloroformo como eluyente y se obtiene en forma de aceite vis-
coso incoloro.

EJEMPLO 35

Preparación de ácido 8-acetil-12-hidroxi-10-heptadecinoico

25 Etapa A(1): Preparación de 3-acetoxi-1-octino

419810

1 Se disuelven 100 g (0,794 moles) de 1-octin-3-ol en
79 g (1,0 moles) de piridina y se añaden gota a gota y agitan-
do, a lo largo de una hora, 81,6 g (0,80 moles) de anhídrido
acético. La temperatura asciende a 45°. La solución se ca-
5 lienta a 55° durante una hora y después se enfría y se vierte
en 200 ml de ácido clorhídrico al 5 % enfriado en hielo. El
producto oleoso se recoge en éter, se lava con agua y salmue-
ra y se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el éter y el
aceite residual se destila para dar 106,4 g (80 %) de 3-aceto-
10 xi-1-octino, p.e. 91-92°/15 mm.

Etapa A(2): Preparación de 1-dietilamino-4-acetoxi-2-nonino

Se calienta en un baño de vapor, bajo un condensador
de reflujo, durante 17 horas, una mezcla de 58,5 g (0,35 mo-
les) de 3-acetoxi-1-octino, 28,5 g (0,39 moles) de dietilami-
15 na; 13,8 g (0,46 moles) de paraformaldehído y 60 ml de p-dio-
xano. Se enfría la solución resultante y se diluye con 250 ml
de éter. La solución se extrae con 300 ml de ácido clorhídrico
al 5 %. El extracto acuoso ácido se alcaliniza con solución
de hidróxido sódico al 10 %. La amina liberada se recoge en
20 éter, se lava con agua y salmuera y se seca sobre sulfato só-
dico. Se evapora el éter y el aceite residual se destila para
dar 73,1 g (89 %) de 1-dietilamino-4-acetoxi-2-nonino, p.e.
103-109°/0,3 mm.

25 Análisis para $C_{15}H_{27}NO_2$:

419810

1 Calculado : C, 71,10; H, 10,74; N, 5,33

 Encontrado: C, 70,73; H, 11,03; N, 5,55

Etapa A(3): Preparación de 1-bromo-4-acetoxi-2-nonino

5 Se deja en reposo a 25-27°, durante 18 horas, una
solución de 50,6 g (0,20 moles) de 1-dietilamino-4-acetoxi-
2-nonino y 21,2 g (0,20 moles) de bromuro de cianógeno en
250 ml de éter. La solución etérea se lava con solución de
10 ácido clorhídrico al 5 %, agua y salmuera y se seca sobre sul-
fato sódico. Se evapora el éter y el aceite residual se desti-
la. Después de pasar un frente de dietilcianamida, se recogen
34,1 g (65 %) de 1-bromo-4-acetoxi-2-nonino, p.e. 97-105°/
0,2 mm).

 Análisis para $C_{11}H_{17}BrO_2$:

 Calculado : C, 50,59; H, 6,56

15 Encontrado: C, 50,54; H, 6,49

Etapa A(4): Preparación de 2-acetil-2-(4-acetoxi-2-nonin-1-il)
azelato de dietilo

20 Se prepara este compuesto esencialmente por un proce-
dimiento igual al descrito en el Ejemplo 1, Etapa B(4) (a ex-
cepción de que el periodo de calefacción a 100° es de una ho-
ra), empleando los siguientes reactivos:

Hidruro sódico (57 % en aceite 3,4 g (0,14 moles)
 mineral)

Benceno 65 ml

25 Dimetilformamida 65 ml

419810

1 2-Acetilazelato de dietilo (Ej. 6 36,7 g (0,128 moles)
 Etapa A)

 1-Bromo-4-acetoxi-2-nonino 36,7 g (0,14 moles)

5 El producto se obtiene en forma de aceite residual,
 rendimiento 59,5 g, que se utiliza en la siguiente etapa sin
 purificación.

Etapa B: Preparación de ácido 8-acetil-12-hidroxi-10-heptadeci-
noico

10 Se calienta a 60° durante 16 horas una solución de
 59,7 g (0,128 moles) de 2-acetil-2-(4-acetoxi-2-nonin-1-il)
 azelato de dietilo y 30 g (0,75 moles) de hidróxido sódico en
 200 ml de agua y 800 ml de metanol. Después la mayor parte del
 metanol se destila a presión reducida y el residuo se disuelve
 en agua. La solución se acidula hasta viraje del rojo congo
15 con ácido clorhídrico y el producto oleoso se recoge en éter
 y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del éter quedan
 41,1 g del producto crudo en forma de aceite viscoso rojizo. El
 producto se purifica por cromatografía sobre 650 g de gel de
 sílice, con metanol al 2 % en cloroformo como eluyente. Se ob-
20 tienen 15 g de ácido 8-acetil-12-hidroxi-10-heptadecinoico pu-
 ro en forma de aceite viscoso amarillo; RMP (CDCl₃): δ 0,90
 (3H, t), 2,20 (3H, s, CH₃CO), 4,37 (1H, t, HCO).

25 Análisis para C₁₉H₃₂O₄:
 Calculado : C, 70,33; H, 9,94
 Encontrado: C, 70,38; H, 9,94

419810

1

EJEMPLO 36

Preparación de ácido 8-acetil-12-(S)-hidroxiheptadecanoico

Etapa A(1): Preparación de 3(S)-acetoxi-1-octino

5

Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 35, Etapa A(1), a excepción de que el 1-octin-3-ol racémico se sustituye por (S)-1-octin-3-ol, $[\alpha]_D^{26} = 6,4^\circ$ (c = 3,3 en CHCl_3). El 3(S)-acetoxi-1-octino tiene un $[\alpha]_D^{26}$ de -79° (c = 3,0 en CHCl_3).

Etapa A(2): Preparación de 1-dietilamino-4(S)-acetoxi-2-nonino

10

Este compuesto se prepara como se ha descrito en el Ejemplo 35, Etapa A(2), a excepción de que el 3-acetoxi-1-octino racémico se sustituye por 3(S)-acetoxi-1-octino. El 1-dietilamino-4(S)-acetoxi-2-nonino tiene un $[\alpha]_D^{26}$ de -80° (c = 3,3, CHCl_3).

Etapa A(3): Preparación de 1-bromo-4(S)-acetoxi-2-nonino

15

Este compuesto se prepara como se ha descrito en el Ejemplo 35, Etapa A(3), a excepción de que el 1-dietilamino-4-acetoxi-2-nonino racémico se sustituye por 1-dietilamino-4(S)-acetoxi-2-nonino. El 1-bromo-4(S)-acetoxi-2-nonino tiene un $[\alpha]_D^{26}$ de -83° (c = 3,7, CHCl_3).

20

Etapa A(4): Preparación de 2-acetil-2-[4(S)-acetoxi-2-nonin-1-il] azelato de dietilo

25

Este compuesto se prepara como se ha descrito en el Ejemplo 35, Etapa A(4), a excepción de que el 1-bromo-4-acetoxi-2-nonino racémico se sustituye por 1-bromo-4(S)-acetoxi-2-nonino. El producto se obtiene como aceite residual con un

419810

1 $[\alpha]_D^{26}$ de $-48,9^\circ$ (c = 3,9, CHCl_3).

Etapa B: Preparación de ácido 8-acetil-12(S)-hidroxi-10-hepta-
decinoico

5 Este compuesto se prepara como se describe en el
Ejemplo 35, Etapa B, a excepción de que el 2-acetil-2-(4-ace-
toxi-2-nonil-1-il)azelato de dietilo se sustituye por 2-ace-
til-2-[4(S)-acetoxi-2-nonin-1-il]azelato de dietilo. El pro-
ducto se purifica por cromatografía en gel de sílice, con meta-
nol al 2 % en cloroformo como eluyente. Se obtiene en forma
10 de aceite viscoso e incoloro con un $[\alpha]_D^{26}$ de $-1,94^\circ$ (c = 3,5,
 CHCl_3).

Análisis para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_4$:

Calculado : C, 70,33; H, 9,94

Encontrado: C, 70,44; H, 10,07

15 Etapa C: Preparación de ácido 8-acetil-12-(S)-hidroxiheptade-
canoico

20 En una mezcla de 50 ml de acetato de etilo y 100 ml
de ciclohexano se introducen 18,0 g (0,056 moles) de ácido 8-
acetil-12-(S)-hidroxi-10-heptadecinoico y 2,5 g de catalizador
de platino al 5 % en carbón activo y se hidrogena en un aparato
Parr con una presión inicial de hidrógeno de 45 psi (3,15
kg/cm²). La absorción de los dos equivalentes molares requeri-
dos de hidrógeno es completa en 10 minutos. El catalizador se
separa por filtración y los disolventes se evaporan quedando
25 el producto en forma de aceite amarillo pálido que pesa 15 g.

419810

1 Se purifica por cromatografía sobre 200 g de gel de sílice.
Se obtienen 10,8 g de ácido 8-acetil-12-(S)-hidroxiheptadeca-
noico en forma de aceite viscoso casi incoloro, $[\alpha]_D^{26} +1,0^\circ$
(c = 3,9, CHCl₃).

5 Análisis para C₁₉H₃₆O₄:
Calculado : C, 69,47; H, 11,05
Encontrado: C, 69,65; H, 11,44

EJEMPLO 37

Preparación de ácido 8-acetil-12-(R)-hidroxiheptadecanoico

10 Siguiendo exactamente los mismos procedimientos des-
critos en el Ejemplo 35 pero partiendo de (R)-1-octin-3-ol en
lugar de 1-octin-3-ol racémico, se obtienen sucesivamente:
Etapa A(1), 3-(R)-acetoxi-1-octino, $[\alpha]_D^{26} +70^\circ$ (c = 3,1,
CHCl₃); Etapa A(2), 1-dietilamino-4-(R)-acetoxi-2-nonino,
15 $[\alpha]_D^{26} +74^\circ$ (c = 3,2, CHCl₃); Etapa A(3), 1-bromo-4-(R)-ace-
toxi-2-nonino, $[\alpha]_D^{26} +75^\circ$ (c = 3,2, CHCl₃); Etapa A(4), 2-ace-
til-2-[4-(R)-acetoxi-2-nonil-1-il]azelato de dietilo, $[\alpha]_D^{26} +46^\circ$
(c = 3,7, CHCl₃); Etapa B, ácido 8-acetil-12-(R)-hidroxi-10-
heptadecinoico, $[\alpha]_D^{26} +2,18^\circ$ (c = 3,8, CHCl₃); Análisis para
20 C₁₉H₃₂O₄:
Calculado : C, 70,33; H, 9,94;
Encontrado: C, 70,58; H, 9,92;
Etapa C, ácido 8-acetil-12-(R)-hidroxiheptadecanoico, $[\alpha]_D^{26}$
-0,79° (c = 3,8, CHCl₃); Análisis para C₁₉H₃₆O₄:
25

419810

1 Calculado : C, 69,47; H, 11,05

 Encontrado: C, 69,19; H, 11,34

EJEMPLO 38

5 Preparación de ácido 8-(1-hidroxi-1-metiletil)-12-hidroxi-12-
metilheptadecanoico

Etapa A: Preparación de ácido 8-acetil-12-oxoheptadecanoico

 Una solución de 9,85 g (0,03 moles) de ácido 8-acetil-
12-hidroxiheptadecanoico en 29 ml de acetona se enfría a 5-10°
y se trata gota a gota, durante dos horas y cuarto, con una
10 solución preparada a partir de una mezcla de 2,57 g (0,0257
moles) de trióxido de cromo, 7,5 ml de agua y 2,1 ml de áci-
do sulfúrico concentrado. Se continúa agitando durante 30 mi-
nutos más.

 Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se di-
15 luye con 240 ml de agua. El aceite resultante se extrae con
éter y los extractos combinados se lavan con solución saturada
de cloruro sódico y después se seca sobre sulfato sódico anhi-
dro. El disolvente se separa a vacío para dar el compuesto del
título en forma de aceite residual amarillo pálido, rendimien-
20 to: 9,10 g (93 %); RMP (CDCl₃): δ 0,88 (3H, t), 2,12 (3H, s),
2,38 (7H, m), 11,18 (1H, s, COOH).

 Análisis para C₁₉H₃₄O₄:

 Calculado : C, 69,90; H, 10,50

25 Encontrado: C, 69,50; H, 10,59

419810

1 Etapa B: Preparación de ácido 8-(1-hidroxi-1-metiletil)-12-
hidroxi-12-metilheptadecanoico

5 Se añaden 3,4 g (0,14 moles) de magnesio a 60 ml de tetrahidrofurano y se hace burbujear a través de la mezcla bro-
muro de metilo gaseoso hasta que todo el magnesio se ha consu-
mido y se obtiene una solución transparente de bromuro de me-
tilmagnesio. Esta solución se agita y se mantiene fría median-
te un baño de agua a 25° mientras se añaden gota a gota, a lo
largo de un periodo de 40 minutos, 9,3 g (0,028 moles) de áci-
do 8-acetil-12-oxoheptadecanoico en 30 ml de tetrahidrofurano.
10 Durante este tiempo se separa un sólido blanco y la agitación de la mezcla resulta difícil. Se calienta la mezcla a reflujo durante 45 minutos, después se enfría y se vierte en 200 ml de solución saturada de cloruro amónico. El producto oleoso
15 que se forma se recoge en éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del éter se obtienen 10,0 g de un aceite amarillo. El producto se aísla por cromatografía sobre 200 g de gel de sílice, con metanol al 4 % en cloroformo como eluyente. El producto aislado presenta una sola mancha so-
bre la placa cromatográfica de capa fina de gel de sílice, em-
pleando cloroformo-metanol-ácido acético 97:2:1, Rf 0,15. La
20 cantidad de ácido 8-(1-hidroxi-1-metiletil)-12-hidroxi-12-metil-
heptadecanoico obtenida es de 4,0 g; es un aceite amarillento muy viscoso; RMP (CDCl₃): δ 0,90 (3H, t), 1,17 (9H, s, CH₃COH),
25 2,37 (2H, t, CH₂COO), 4,76 (3H, s, OH y COOH).

419810

1 na para evitar salpicaduras. Después de esta reacción inicial,
la mezcla se calienta en un baño de vapor durante hora y me-
dia.

5 La mezcla de reacción enfriada se trata con éter y
el producto se extrae en ácido clorhídrico al 5 % enfriado en
hielo. Esta solución ácida acuosa fría se alcaliniza después
con hidróxido sódico al 10 % enfriado en hielo. La amina oleo-
sa se extrae con éter y los extractos combinados se lavan con
solución saturada de cloruro sódico y después se secan sobre
10 sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa a vacío y el
aceite residual se destila para dar 72,7 g (75 %) de un aceite
amarillo pálido, p.e. 113-115°/0,15 mm; RMP (CDCl₃): δ 1,07
(6H, t), 2,02 (3H, s, CH₃COO), 2,60 (4H, q, CH₃CH₂N), 3,52
(2H, s, CH₂C≡).

15 Etapa A(3): Preparación de 1-acetoxi-1-(3-bromo-1-propinil)ci-
clohexano

Se añaden 31,8 g (0,3 moles) de bromuro de cianógeno
a una solución de 61 g (0,24 moles) de 1-acetoxi-1-(3-dietilami-
no-1-propinil)ciclohexano y la solución resultante se deja en
20 reposo a 25-27° durante 18 horas. La solución etérea se lava
con solución de ácido clorhídrico al 5 %, agua y salmuera y
se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el éter y el aceite
residual se destila. Se obtienen 34,8 g (55 %) de 1-acetoxi-1-
(3-bromo-1-propinil)ciclohexano, un aceite ligeramente amarillen
25 to, p.e. 114-120°/0,2 mm.

1 Etapa A(4): Preparación de 2-acetil-2-[3-(1-acetoxiciclohexil)-2-propin-1-il] azelato de dietilo

Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 35, Etapa A(4), a excepción de que el 1-bromo-4-acetoxi-2-nonino se sustituye por
5 1-acetoxi-(3-bromo-1-propinil)ciclohexano. El producto se obtiene como aceite naranja residual que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

10 Etapa B: Preparación de ácido 8-acetil-11-(1-hidroxiciclohexil)-10-undecinoico

Este compuesto se prepara por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 35, Etapa B, a excepción de que el 2-acetil-2-(4-acetoxi-2-nonin-1-il)azelato de dietilo se sustituye por 2-acetil-2-[3-(1-acetoxiciclohexil)-2-propin-1-il] azelato de dietilo. El producto purificado cromatográficamente es
15 un aceite viscoso amarillento; RMP (CDCl₃): δ 2,14 (3H, s, CH₃CO), 6,50 (2H, s, OH y COOH).

Análisis para C₁₉H₃₀O₄:

Calculado : C, 70,77; H, 9,38

20 Encontrado: C, 70,75; H, 9,78

EJEMPLO 40

Preparación de ácido 8-acetil-11-(1-hidroxiciclohexil)undecanoico

25 Este compuesto se prepara esencialmente por un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 36, Etapa C, a excepción

1 ción de que el ácido 8-acetil-12(S)-hidroxi-10-heptadecinoico
se sustituye por ácido 8-acetil-11-(1-hidroxiciclohexil)-10-
undecinoico (Ejemplo 39). El producto se obtiene en forma de
aceite viscoso amarillento; RMP (CDCl₃): δ 2,08 (3H, s,
5 CH₃CO), 6,52 (2H, s, OH y COOH).

Análisis para C₁₉H₃₄O₄:

Calculado : C, 69,90; H, 10,50

Encontrado: C, 70,23; H, 10,70

EJEMPLO 41

10 Preparación de ácido 8-acetil-11-(1-hidroxiciclooctil)-10-
undecinoico

Utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo
39, pero partiendo de 1-etinilciclooctan-1-ol en la Etapa A(1)
en lugar de 1-etinilciclohexan-1-ol, se obtienen sucesivamen-
15 te: Etapa A(1), 1-acetoxi-1-etinilciclooctano; Etapa A(2),
1-acetoxi-1-(3-dietilamino-1-propinil)ciclooctano; Etapa A(3),
1-acetoxi-1-(3-bromo-1-propinil)ciclooctano; Etapa A(4), 2-
acetil-2-[3-(1-acetoxiciclooctil)-2-propin-1-il]azelato de
dietilo; Etapa B, ácido 8-acetil-11-(1-hidroxiciclooctil)-10-
20 undecinoico.

EJEMPLO 42

Preparación de ácido 8-acetil-11-(1-hidroxiciclooctil)unde-
canoico

25 Este compuesto se prepara esencialmente por el mismo
proceso de hidrogenación descrito en el Ejemplo 36, Etapa C,

1 a excepción de que el ácido 8-acetil-12(S)-hidroxi-10-heptadecinoico se sustituye por ácido 8-acetil-11-(1-hidroxiciclooctil)-10-undecinoico (Ejemplo 41). El producto se obtiene en forma de aceite viscoso incoloro.

5

EJEMPLO 43Preparación de ácido 8-(1-hidroxietil)-12-hidroxi-(E)-10-heptadecenoico

10

Este compuesto se prepara por el método descrito en el Ejemplo 9, a excepción de que se emplea ácido 8-acetil-12-hidroxi-(E)-10-heptadecenoico en lugar de ácido 8-acetil-12-hidroxiheptadecanoico. El producto se obtiene en forma de aceite viscoso amarillento.

15

Análisis para $C_{19}H_{36}O_4$:

Calculado : C, 69,47; H, 11,05

Encontrado: C, 69,54; H, 11,69

EJEMPLO 44Preparación de ácido 8-(1-hidroxietil)-12-hidroxi-12-metilheptadecanoico

20

Este compuesto se prepara por el método descrito en el Ejemplo 9, a excepción de que se emplea ácido 8-acetil-12-hidroxi-12-metilheptadecanoico en lugar de ácido 8-acetil-12-hidroxiheptadecanoico. El producto se obtiene como aceite incoloro muy viscoso; RMP ($CDCl_3$): δ 0,90 (3H, t), 2,35 (2H, t, CH_2COO), 3,82 (1H, m, HCO), 5,90 (3H, s, OH y COOH).

25

Análisis para $C_{20}H_{40}O_4$:

1 Calculado : C, 69,72; H, 11,70

 Encontrado: C, 69,42; H, 12,02

EJEMPLO 45

Formulación de cápsulas

5	Acido 8-acetil-11-(1-hidroxiciclohexil)undecanoico	50 g
	Acido esteárico (Farmacopea estadounidense, presión triple)	125 g
	Pluronic F-68	7,5 g
	Almidón de maiz	125 g

10 El ácido esteárico y el Pluronic se combinan en una
vasija y se funden empleando un baño de agua a 60-65°C. Se
interrumpe la calefacción y se dispersa en la mezcla el ácido
8-acetil-12-ciclohexil-12-hidroxidecanoico, agregando después
el almidón de maiz con agitación, que se prosigue hasta que
15 la mezcla se enfría a la temperatura ambiente. La mezcla se
reduce a gránulos tamizándola y se introduce en una cápsula
de gelatina dura del núm. 0, conteniendo 307,5 mg de sólidos
totales y 50 mg de ácido 8-acetil-11-(1-hidroxiciclohexil)un-
20 decanoico por cápsula.

EJEMPLO 46

Formulación parenteral de una solución de múltiples dosis para
uso intramuscular e intravenoso

25	Acido 8-acetil-12-hidroxihexadecanoico	1 g
	Tri(hidroximetil)aminometano (calidad reactivo Tham)	c.s. para ajustar la solución a pH 7,4

419810

1	Cloruro sódico (Farmacopea estado- unidense)	c.s. para dar una solu- ción isotónica
	Metilparaben	10 mg
	Propilparaben	1 mg
5	Agua destilada (exenta de pirógenos)	c.s. para 10 ml.

El ácido 8-acetil-12-hidroxiheptadecanoico suspendi-
do en unos 6 ml de agua se trata con tri-(hidroximetil)amino-
metano con agitación hasta que el pH llega a 7,4. Se añaden
con agitación el metilparaben y el propilparaben y se agrega
cloruro sódico suficiente para producir una solución isotóni-
ca. Después se añade agua para llevar el volumen final a 10 ml,
se esteriliza la solución por filtración a través de una mem-
brana y se introduce en un vial mediante una técnica aséptica.
La solución contiene la sal de Tham del ácido 8-acetil-12-hi-
droxiheptadecanoico, equivalente a 100 mg/ml del ácido libre.

EJEMPLO 47

Preparación de supositorios

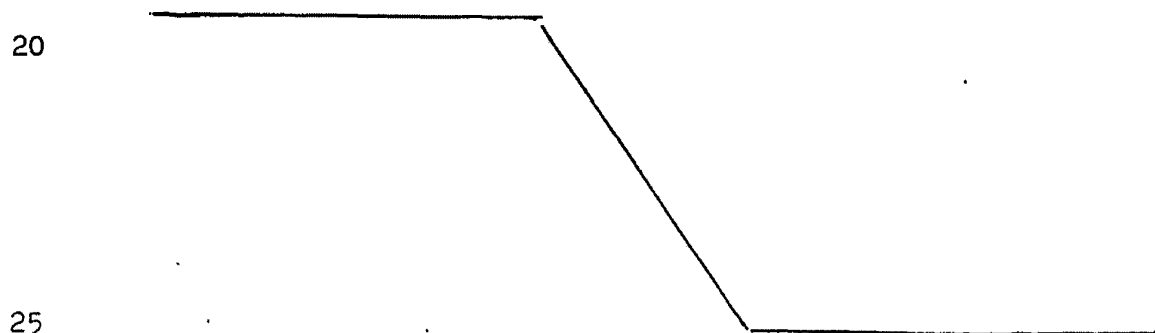
	Acido 8-(1-hidroxietil)-12-hidroxihep- tadecanoico	200 g
	Hidroxianisol butilado	82 mg
20	Hidroxitolueno butilado	82 mg
	Acido etilendiaminotetraacético	163 mg
	Glicerina, Farmacopea estadounidense	128 g
	Cloruro sódico, microfino	52,5 g
	Polietilenglicol 6000	128 g
25	Polietilenglicol 4000	1269 g

419810

1 El polietilenglicol 4000 y el polietilenglicol 6000
se introducen en una vasiija rodeada de un baño de agua, a la
temperatura requerida para mantener la masa fundida a 60-65°C.
A esta masa fundida se añade el hidroxianisol butilado y el
5 hidroxitolueno butilado, con agitación. Después se agregan el
ácido etilendiaminotetraacético y el cloruro sódico microfino
y se dispersan en la mezcla. Después se añade el ácido 8-(1-
hidroxietyl)-12-hidroxiheptadecanoico y se dispersa en la
mezcla. Finalmente la temperatura se baja a 55-60°C y se añaa-
10 de y dispersa la glicerina.

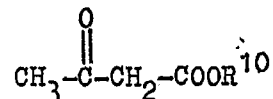
Manteniendo la temperatura a 55-60°C y mezclando con-
tinuamente, la masa fundida se dispersa en las cavidades de
plástico para supositorios de un dispositivo convencional de
moldeo en frío de supositorios. Los supositorios así prepara-
15 dos contienen un total de 1,7778 g de los cuales 200 mg son
de ácido 8-(1-hidroxietyl)-12-hidroxiheptadecanoico.

En resumen la Patente de Invención que se solicita
recaera sobre las siguientes:



419810

1 compuesto de fórmula:

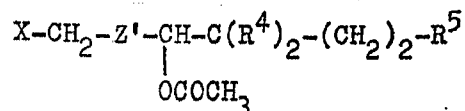


5 donde R^{10} es alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, con un equivalente de una base fuerte y después con uno de los compuestos A o B, a continuación hacer reaccionar el producto resultante con un equivalente de una base fuerte seguido de reacción con el otro de los compuestos A o B, donde el compuesto A responde a la fórmula



donde X es halógeno; A es etileno, trimetileno, α -metileno, β -metileno, α,α -dimetiletileno, β,β -dimetiletileno u oximetileno; y R^{10} es alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono; y donde el compuesto B responde a la fórmula:

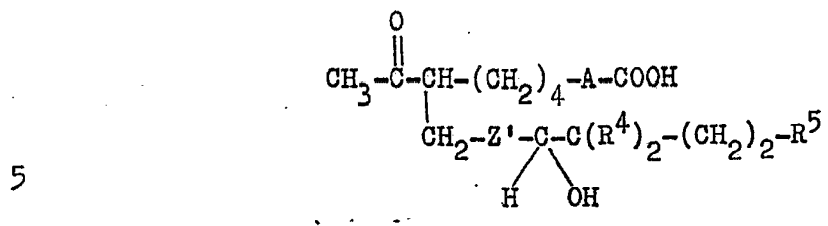
15



20 donde X es halógeno, preferiblemente cloro o bromo; Z' es metileno, etileno, trimetileno o tetrametileno y R^4 y R^5 son los definidos anteriormente; recuperar el producto intermedio así producido y después someter el producto a eliminación, descarboxilación e hidrólisis básica cuando R^{10} es terc-butilo o someter el producto a hidrólisis básica y descarboxilación cuando R^{10} es

25

1 alquilo primario o secundario para formar el producto



donde A, R⁴, R⁵ y Z' son los definidos anteriormente.

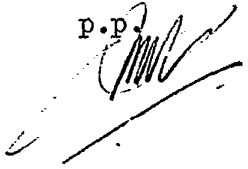
2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

10 UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 9-ACIL-11,12-SECO-PROSTA
GLANDINAS.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de ciento cuarenta y cuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 19 de Octubre de 1.973.

BERNARDO UNGRIA

p.p.


20

25