



Int. Cl. 2: C07C

PATENTE DE INVENCION

Ref. ICI CASE No. PH
25605/25772/25378-SPAIN/Div.

Memoria Descriptiva

sobre:

423870

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ENONAS.

=====

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad británica, residente en Imperial Chemical House, Millbank, London, S.W.1., Inglaterra.

=====

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar intermediarios químicos que son útiles para la fabricación de prostaglandinas y compuestos parecidos a las prostaglandinas.

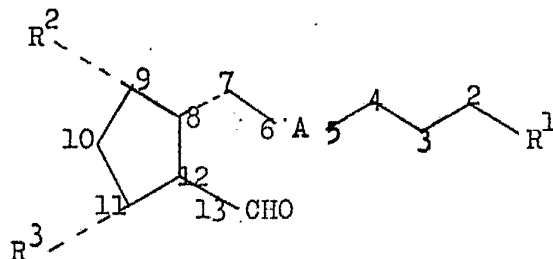
5

Conforme al invento, se proporciona como un -



intermediario químico, un aldehído de la fórmula:

5



I

10

15

20

en la cual R^1 es un radical carboxi ó hidroximetilo, ó un radical alcóxicarbonilo con hasta 11 átomos de carbono, A es un radical etileno ó cis-vinileno, y R^2 y R^3 , que pueden ser iguales ó distintos, son radicales hidroxilo ó radicales hidroxilo protegidos, ó R^1 y R^2 conjuntamente forman un radical oxí-carbonilo, en donde un átomo de hidrógeno se encuentra enlazado al átomo de carbono 9, y el átomo de carbono está enlazado al átomo de carbono 2, y que lleva 0 ó 1 sustituyente alquilo con 1 a 4 átomos de carbono en los átomos de carbono 2, 3 ó 4, siempre que cuando R^1 sea un radical metóxicarbonilo, y R^2 sea un radical acetoxi y R^3 sea un radical tetrahidropirán-2-iloxi, ó R^2 sea un radical 4-fenilbenzoiloxi y R^3 un radical acetoxi, entonces A es un radical vinileno.

25

Un valor apropiado para R^1 cuando se trata de un radical alcóxicarbonilo es, por ejemplo, un radical metóxicarbonilo, n-butoxicarbonilo ó n-deciloxicarbonilo.

30

Un valor apropiado para R^2 ó R^3 , cuando cualquiera de ellos es un radical hidroxilo protegido, es por ejemplo un radical alcanoiloxi con 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo un radical acetoxi; un radical aroiloxi con hasta 15 átomos de carbono, por ejemplo un radical benzoiloxi, opcionalmente sustituido con, por ejemplo, un radical 4-fenilbenzoiloxi ó



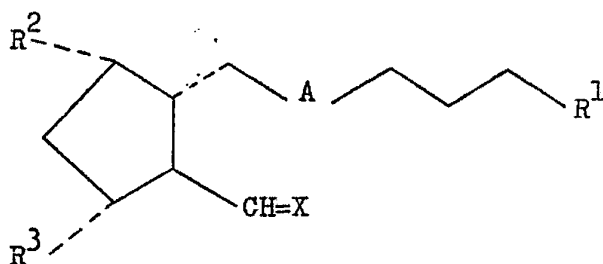
3,5-dinitrobenzoiloxi, ó un radical tetrahidropiran-2-iloxi.

Un sustituyente alquilo apropiado sobre el átomo de carbono 2, 3 ó 4, es por ejemplo, el radical metilo.

5 Puede observarse que los compuestos de la fórmula I contienen por lo menos cuatro átomos de carbono asimétricos, es decir los átomos de carbono 8, 9, 11 y 12, y las configura-
ciones de los cuales se encuentran especificadas en la fórmula I, y que el átomo de carbono 2, 3 ó 4 puede también hallar
10 se asimétricamente sustituido, de manera que resulta claro - que tales compuestos pueden existir en por lo menos dos formas ópticamente activas. Debe entenderse que este invento se refiere a la forma racémica de los compuestos de la fórmula I y cualquier forma ópticamente activa que es precursora de un compuesto útil ópticamente activo de prostaglandina ó similar
15 a la prostaglandina, siendo una cuestión de conocimiento público la manera como pueden obtenerse las formas ópticamente activas.

Los compuestos preferidos del invento que tienen la fórmula I son metil 7-[2 beta-formil-3 alfa,5 alfa-di(4-fenil
20 benzoiloxi)-ciclopent-1 alfa-il]hept-5-cis-enoato; metil 7-[2 beta-formil-3 alfa-5 alfa-dihidroxiciclopent-1 alfa-il]-hept-5-cis-enoato; metil 7-[2 beta-formil-3 alfa-hidroxi-5 alfa(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent- 1 alfa-il]heptanoato; metil
7-[2 beta-formil-3 alfa-hidroxi-5 alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-
25 ciclopent-1 alfa-il]hept-5-cis-enoato y lactama del ácido 7-[3 alfa-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-2 beta-formil-5 alfa-hidroxi ciclopent-1 alfa-il]hept-5-cis-enoico.

30 Conforme al invento, el procedimiento para la fabricación del intermediario químico de fórmula I, comprende la - hidrólisis ácida de un acetal de fórmula:



II

5

10

15

20

25

30

en la cual A, R¹, R² y R³ tienen los significados anteriormente expresados, y X representa dos radicales alcoxilo, cada uno con hasta 5 átomos de carbono, por ejemplo radicales metoxi, un radical alquilenodioxi de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo un radical etilenodioxi, trimetileno-1,3-dioxi ó 2,2-dimetiltrimetileno-1,3-dioxi.

La hidrólisis se lleva a cabo convenientemente en un sistema bifásico que comprende ácido clorhídrico concentrado como fase acuosa y 2 % volumétrico de isopropanol en cloroforno como fase orgánica inmisible. El material de partida de la fórmula II puede ser preparado a partir de compuestos conocidos y siguiendo diversos caminos mediante el empleo de procesos convencionales en química orgánica. Por vía de ejemplo sólo se describen tres preparaciones alternativas de los materiales de partida II.

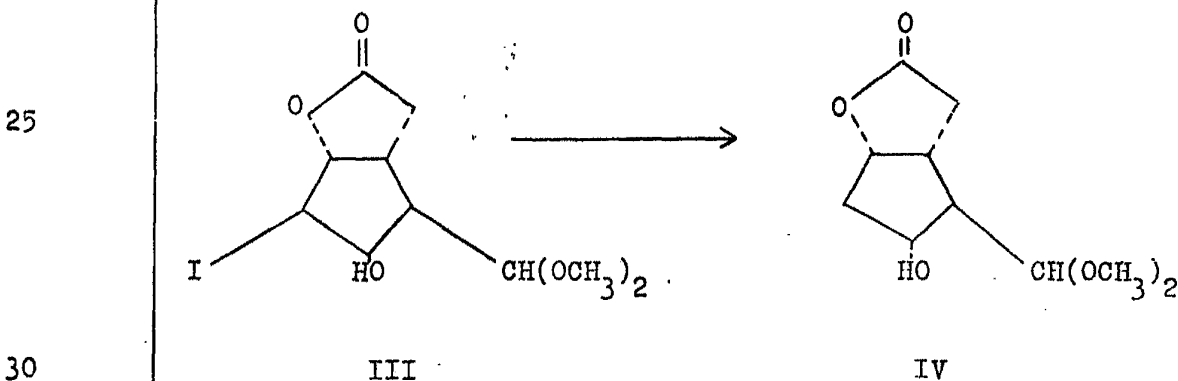
Se trata 4 beta-dimetoximetil-2,3,3a beta,6a beta-tetrahidro-5 alfa-hidroxi-6 beta-iodo-2-oxociclopenteno [b] furano (III) con hidruro de tributilestafio para dar la lactona des-iodizada IV. El grupo 5alfa-hidroxi es protegido bajo la forma del éter tetrahidropiran-2-ilo V, la lactona es reducida al lactol VI, utilizando hidruro de di-isobutilaluminio, y el lactol es hecho reaccionar con bromuro de (4-carboxibutil)trifenilfosfonio para proporcionar el derivado ciclopentanol VII, el cual por metanólisis forma un metiléster con la



hidrólisis concomitante del grupo tetrahidropiranyléter para proporcionar un material de partida de la fórmula II ($R^1 =$ metoxicarbonilo, $R^2 = R^3 =$ hidroxilo, A = cis-vinileno).

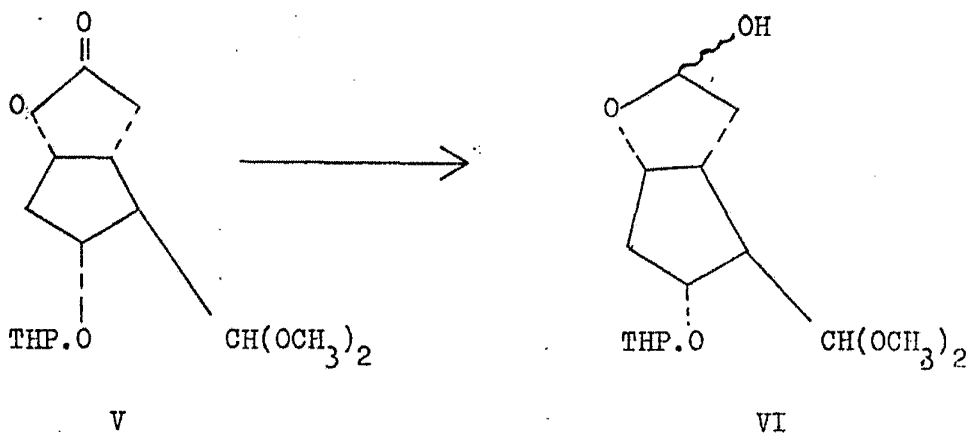
5 Adicionalmente, los dos grupos hidroxilo del material de partida II anteriormente descrito, pueden ser esterificados para proporcionar un material de partida de la fórmula II ($R^1 =$ metoxicarbonilo; $R^2 = R^3 =$ alcanoiloxi ó aroiloxi) ó el grupo metoxicarbonilo puede ser reducido, por ejemplo -
10 con hidruro de litio-aluminio, para dar un material de partida de fórmula II ($R^1 =$ hidroximetilo, $R^2 = R^3 =$ hidroxilo; A = cis-vinileno).

Un proceso alternativo para la manufactura de los -
15 materiales de partida II en donde A es cis-vinileno y utilizando el ciclopenteno-furano III, incluye la desionización al compuesto IV en la forma descrita anteriormente, y reducción de la lactona desiodizada para formar el hidroxil-lactol VIII. La reacción de este hidroxil-lactol con bromuro de (4-carboxi-butyl)trifenilfosfonio proporciona un derivado ciclopentano-
20 diol IX, es decir, un material de partida II en el cual A es cis-vinileno, R^2 y R^3 son hidroxilo y X representa dos radicales metilo.

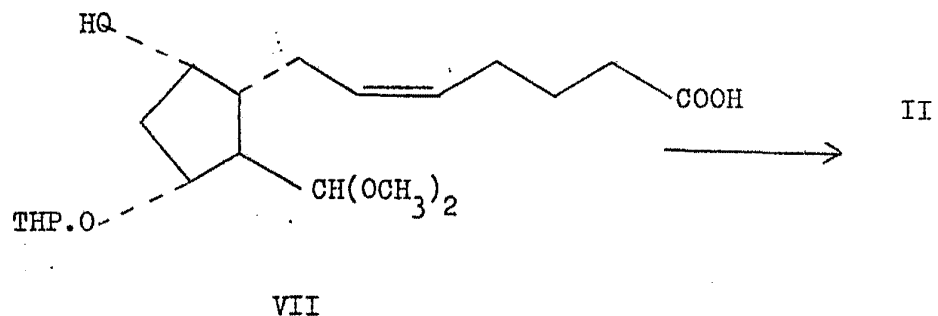




5



10

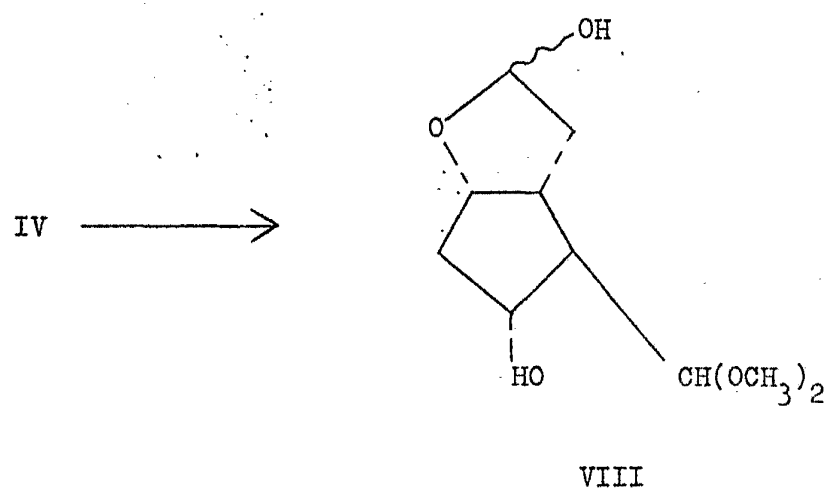


15

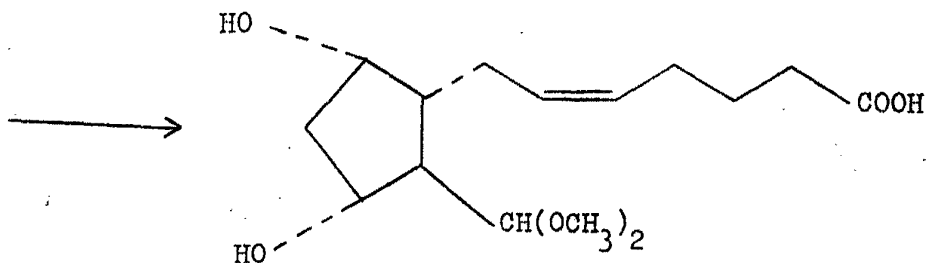
THP = tetrahidropiran-2-ilo.

20

25



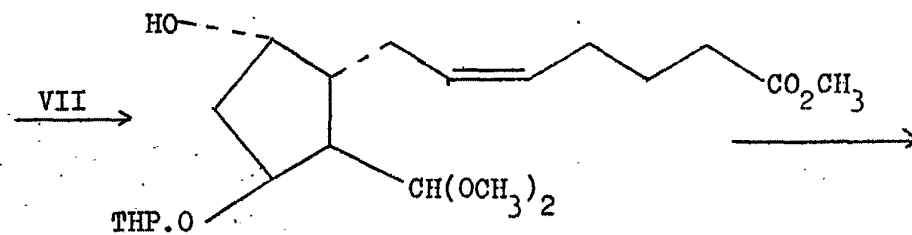
30



IX

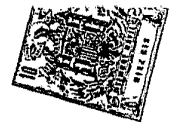
10 Adicionalmente, la metanólisis del derivado ciclo-
pentanodiol IX proporciona un éster metílico (II, A = cis-vi
nileno; $R^2 = R^3 =$ hidroxilo, X = dos radicales metoxi y $R^1 =$
metoxicarbonilo), y la reducción del éster metílico, por ejem-
plo con hidruro de aluminio-litio, proporciona un material de
15 partida II (A = cis-vinileno, $R^2 = R^3 =$ hidroxilo, X represen-
ta dos radicales metoxi y $R^1 =$ hidroximetilo).

Los materiales de partida de la fórmula II en donde
A es el radical etileno, pueden ser preparados a partir del -
derivado ciclopentanol VII mediante esterificación al éster -
metílico X con diazometano, conversión al compuesto 5alfa-(4-
20 fenilbenzoiloxi) XI e hidrólisis del radical tetrahidropirani-
lo para dar el compuesto hidroxilo XII el cual es hidrogenado
hacia el material de partida II requerido ($R^1 =$ metoxicarboni-
lo; $R^2 =$ 4-fenilbenzoiloxi, $R^3 =$ hidroxilo y A = etileno).

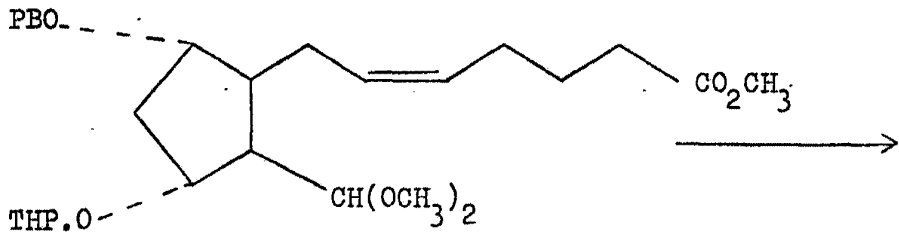


X

30

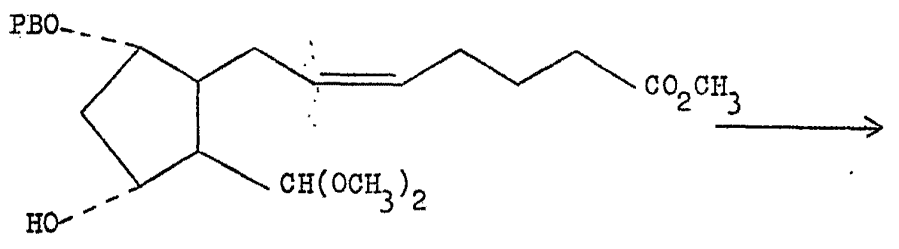


5



XI

10



XII

II

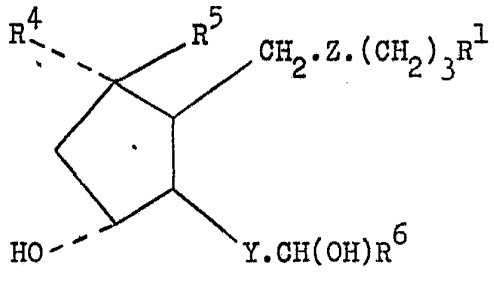
15

PB = 4-fenilbenzoilo.

20

Conforme a una característica ulterior del invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de una prostaglandina ó compuesto similar a la prostaglandina de fórmula:

25



XIII

30

en la cual R¹ tiene el significado anteriormente expresado,



5
10
15
20
25
30

R^4 es un radical hidroxilo ó un radical alcaniloxi con 1 a 4 átomos de carbono y R^5 es un átomo de hidrógeno, Y es un radical etileno ó trans-vinileno, Z es un radical etileno ó cis-vinileno, y R^6 es un radical alquilo ramificado ó de cadena -
recta con 1 a 4 átomos de carbono; un radical de la fórmula $-A^1. OR^7$, en la cual A^1 es un radical alquilenos con 1 a 9 átomos de carbono y R^7 es un radical alquilo con 1 a 9 átomos de carbono ó un radical cicloalquilo con 5 a 7 átomos de carbono, siempre que A^1 y R^7 conjuntamente no contengan mas de 10 átomos de carbono; un radical de la fórmula $-A^2 R^8$, en donde A^2 constituye un enlace directo ó un radical alquilenos con 1 a 3 átomos de carbono, y R^8 es un radical arilo el cual se encuentra insustituído ó que está sustituido por átomos de halógeno, radicales nitro, alquilo, halógenoalquilo, alcoxi ó alcoxialquilo, cada uno con 1 a 3 átomos de carbono ó radicales dialquilamino en donde cada radical alquilo tiene entre 1 y 3 átomos de carbono; un radical de la fórmula $-A^3.A^4.R^9$, en donde A^3 es un radical alquilenos con 1 a 3 átomos de carbono que lleva como sustituyentes 0, 1 ó 2 radicales alquilo con 1 a 3 átomos de carbono cada uno, A^4 es un átomo de oxígeno ó azufre, un radical sulfinilo ó un radical alquilimino con hasta 4 átomos de carbono, y R^9 es un radical arilo, bencilo ó furfurilo opcionalmente sustituido por radicales hidroxilo, nitro ó fenilo, átomos de halógeno, radicales alquilo, alquenilo, halógenoalquilo, alcoxi, alqueniloxi ó acilamino con 1 a 4 átomos de carbono ó radicales dialquilamino en los cuales cada alquilo tiene entre 1 a 3 átomos de carbono; ó un radical de la fórmula $-A^3.A^5.R^{10}$, en donde A^3 tiene el significado anteriormente expresado, A^5 es un átomo de oxígeno ó de azufre, un radical sulfinilo, sulfonilo, imino ó alquilimino con has-



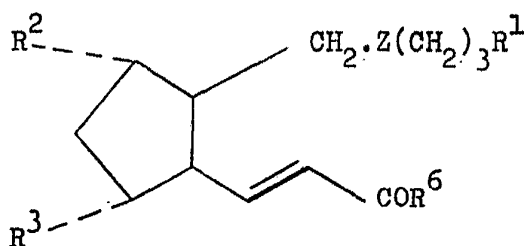
ta 4 átomos de carbono ó constituye un enlace directo, ó también A^3 y A^5 son individualmente un enlace directo, y R^{10} es un radical heterocíclico aromático con uno ó dos anillos que llevan 5 ó 6 miembros, conteniendo en un anillo sólomente, 1 ó 2 heteroátomos de nitrógeno no adyacentes, y opcionalmente llevando entre 1 y 3 radicales alquilo ó átomos de halógeno - como sustituyentes; cuyo compuesto contiene 0 ó 1 radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono como sustituyentes en el grupo trimetileno; y para aquellos compuestos en donde R^1 es un radical carboxilo, las sales de los mismos que son farmacéuticamente aceptables; y que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I con un fosfonato de la fórmula -- $(R^{11}O)_2PO.CH_2COR^6$ en la presencia de una base fuerte, ó con un fosforano de la fórmula $Ph_3P:CH.COR^6$, en donde R^6 tiene el significado anteriormente expresado y R^{11} es un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, para dar una enona que es reducida, por ejemplo con borohidruro de zinc, tri-isopropóxido de aluminio ó isopropóxido de di-isoborniloxi de aluminio, dando una prostaglandina ó un compuesto similar a la prostaglandina de la fórmula XIII.

Conforme a una característica ulterior del invento, se proporciona el empleo de un compuesto del invento y de la fórmula I como intermediario para la fabricación de una prostaglandina ó compuesto similar a la prostaglandina de la fórmula XIII, en donde R^4 y R^5 conjuntamente forman el radical oxo, y R^1 , Z, Y y R^6 tienen los significados anteriormente expresados, que comprende hacer reaccionar un aldehído de la fórmula I en donde R^2 es un radical hidroxilo protegido, por ejemplo el radical 4-fenilbenzoiloxi, y R^3 es un radical hidroxilo, con un fosfonato ó un fosforano tal como se ha des-



erito anteriormente, para dar una enona que es reducida a un compuesto similar a la prostaglandina y de la fórmula XIII, - en donde R^4 es un radical hidroxilo protegido y R^5 es un átomo de hidrógeno. Este compuesto XIII es hecho reaccionar con 2,3-dihidropirano para proporcionar el correspondiente bis(tetrahidropiranyléter), el radical 4-fenilbenzoiloxi es hidrolizado para dar un radical hidroxilo, luego el compuesto hidroxilo es oxidado, por ejemplo con un reactivo de "Jones" ó un reactivo de "Collins" hacia el correspondiente compuesto 9-oxo, y luego la hidrólisis de los éteres tetrahidropiranyl proporciona un compuesto similar a la prostaglandina de la fórmula XIII, en la cual R^4 y R^5 conjuntamente forman el radical oxo.

La enona anteriormente mencionada es en sí misma un compuesto novedoso y un intermediario valioso. De tal manera conforme a una característica ulterior del invento se proporciona una enona de la fórmula:



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 y Z tienen los significados anteriormente expresados, y que contiene entre 0 y 1 radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono como sustituyente en el grupo trimetileno.

Los valores apropiados para R^1 , R^2 y R^3 son aquellos expresados anteriormente.



Las enonas particulares del invento son 15-oxo-9 α al-
fa,11 alfa-di(4-fenilbenzoiloxi)-5-cis,13-trans-prostadienoa-
to; metil 15-oxo-9 alfa,11 alfa-di(4-fenilbenzoiloxi)-16-(3-
trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-
5 prostadienoato; metil 9 alfa,11 alfa-dihidroxi-15-oxo-5-cis,
13-trans-prostadienoato; metil 15-(4-metoximetilfenil)-15-oxo-
9 alfa,11 alfa-di(4-fenilbenzoiloxi)-16,17,18,19,20-pentanor-
5-cis,13-trans-prostadienoato; metil 11 alfa-hidroxi-16-(indol-
5-iloxi)-15-oxo-9 alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetra-
10 nor-13-trans-prostenoato; 1,9 alfa-lactona del ácido 11 alfa-
(3,5-dinitrobenzoiloxi)-9 alfa-hidroxi-15-oxo-16-(3-trifluoro-
metilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadieno-
ico y metil 11 alfa-hidroxi-15-oxo-9 alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-
5-cis,13-trans-prostadienoato.

15 Debe entenderse que los compuestos XIV pueden exis-
tir en formas ópticamente activas de la misma manera que los
compuestos I, y que este invento se refiere al racemato y la
forma ópticamente activa, particularmente el isómero levorro-
tatorio, el cual es el precursor de las prostaglandinas de -
20 las series naturales.

De acuerdo con una característica ulterior del in-
vento se proporciona un procedimiento para la fabricación de
una enona de la fórmula XIV que comprende la reacción de un
aldehído de la fórmula I, en donde A, R¹, R² y R³ tienen los
25 significados anteriormente expresados, con un fosfonato de -
la fórmula (R¹¹O)₂PO.CH₂COR⁶ ó un fosforano de la fórmula -
Ph₃P:CH.COR⁶, en donde R⁶ y R¹¹ tienen los significados ante-
riormente expresados, en la presencia de una base fuerte.

30 El empleo de un compuesto de la fórmula I en la sín-
tesis de prostaglandinas ó compuestos semejantes a la prosta



glandina, ofrece ventajas sobre la síntesis normal, en el hecho de que la cadena lateral conteniendo R⁶ es agregada como una etapa final. El presente invento resulta así particularmente conveniente para la preparación de compuestos similares a la prostaglandina en donde R⁶ es sensible al ácido, al hidruro de di-isobutilaluminio ó a los reactivos de Wittig, que en la síntesis normal son reactivos utilizados luego de que el grupo R⁶ ha sido introducido en la molécula. El presente invento resulta también particularmente conveniente para la fabricación de prostaglandinas y compuestos similares a la prostaglandona de la serie 1, es decir, compuestos de la fórmula XIII en donde Z es el radical etileno, debido a que el doble enlace en la cadena lateral carboxilo puede ser reducido directamente, en tanto que con la síntesis normal resulta necesaria una reducción selectiva para reducir el enlace doble 5-cis, pero no así el 13,trans.

El invento queda ilustrado pero no limitado por los siguientes ejemplos. A través de los ejemplos, los valores R_T se refieren a placas de gel de sílice comercialmente provistas por Merck de Darmstadt, y los puntos fueron detectados - fluorescencia bajo radiación ultravioleta ó también mediante aspersion de las placas con una solución de nitrato cérico de amonio en ácido sulfúrico.

Ejemplo 1.

Se agitaron 500 mg. de metil 7- \sphericalangle 2 beta-dimetoximetil-3 alfa,5 alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-ciclopent-1 alfa-il hept-5-cis-enoato vigorosamente bajo argón durante 10 minutos en un sistema bifásico consistente en 20 ml. de isopropanol al 2 % en cloroformo y 10 ml. de ácido clorhídrico concen

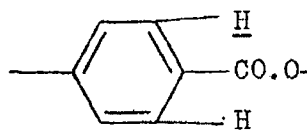


trado. La capa de cloroformo fué separada y la capa acuosa ex-
traída con 20 ml. de cloroformo. Las orgánicas fueron combina-
das, lavadas sucesivamente con 20 ml. de bicarbonato de sodio
acuoso saturado y 10 ml. de salmuera saturada, socados sobre
5 sulfato de magnesio y filtrados, y el solvente fué evaporado.
El residuo oleoso se cristalizó al secar bajo alto vacío para
proporcionar metil 7-[2 beta-formil-3 alfa,5 alfa-di(4-fenil
benzoiloxi)ciclopent-1 alfa-il]hept-5-cis-enoato, R_F sobre
placas G_F 254 de gel de sílice Merck fué 0,4 (5 % de acetato
10 de etilo en tolueno). El espectro de resonancia magnética nu-
clear en deuterio cloroformo fué consistente con la estructu-
ra requerida y mostró las siguientes señales principales (va-
lores delta):

3,51, 3H, singlete, metiléster.

15 5,3 - 5,6, 4H, multiplete, >CH-O- y protones olefínicos
7,8 - 8,0, 2H,)

) dobletes,



8,0 - 8,2, 2H,)

20 7,22 - 7,73, 14H, multiplete, resto de protones aromáti-
cos.

10,01 - 10,14, 1H, doblete, -CHO.

Una muestra analítica, con p.f. 93 - 97°C, se obtu-
vo por trituración del producto anteriormente descrito con -
éter.

25 El metil 7-[2 beta-dimetoximetil-3 alfa,5 alfa-di-
(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1 alfa-il]hept-5-cis-enoato uti-
lizado como material de partida en el anterior proceso, puede
ser preparado de la siguiente manera:

30 Se agitaron 4,0 g. de 4beta-dimetoximetil-2,3,3a-
beta,6a beta-tetrahidro-5 alfa-hidroxi-6 beta-iodo-2-oxociclo



5 penteno- $\left[\text{b} \right]$ furano (III) en 40 ml. de tolueno bajo argón a 80°C con 6,6 g. de hidruro de tri-n-butilestaño durante 18 horas. El solvente fué evaporado bajo presión reducida y el residuo se agitó con 100 ml. de éter de petróleo con p.c. 40 - 60°C, durante 30 minutos.

10 El solvente fué decantado y el aceite residual se sometió a cromatografía sobre 50 g. de sílice "Florasil" (marca registrada). La elución con mezclas conteniendo 25 % de acetato de etilo en tolueno y finalmente acetato de etilo proporcionó 4beta-dimetoximetil-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-2-oxociclopenteno $\left[\text{b} \right]$ furano bajo la forma de un aceite, $R_F = 0,3$ (20 % acetona en cloroformo). El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró - los siguientes picos característicos (valores delta):

15 3,40 y 3,42, 6H, 2 singletes, metoxi.

4,04 - 4,36) 1H, multiplete, protón 5beta

)

) 1H, doblete, $-\text{CH}(\text{OMe})_2$

)

20) 1H, multiplete, 6beta protón

25 Se agitaron 4,01 g. de 4beta-dimetoximetil-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-2-oxociclopenteno $\left[\text{b} \right]$ furano (IV) bajo argón en 30 ml. de tolueno seco, y la solución resultante fué tratada con un exceso de 17 ml. de dihidropirano recién destilado, seguido por 2,0 ml. de una solución al 0,1 % p/v de ácido tolueno-p-sulfónico en tetrahydrofurano. Al cabo de tres cuartos de hora la mezcla fué tratada con 0,50 ml. de piridina y luego participada entre 150 ml. de acetato de etilo y 75 ml. de bicarbonato de sodio saturado. -
30 La capa orgánica fue separada, lavada con 50 ml. de salmuera



saturada, secada sobre sulfato de magnesio y filtrada, y el solvente se evaporó para dar una lactona en bruto, 4beta-dimetoxi-metil-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-oxo-5alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-ciclopenteno[b]furano, (V), $R_F = 0,70$ -
5 (20 % acetona en cloroformo). Se disolvieron 6,2 g. de la lactona cruda (V) agitando en 120 ml. de dimetoxietano bajo argón a una temperatura de aproximadamente -60°C (baño de enfriamiento de cloroformo -"Drikold" (marca registrada) y 11,2 ml. de hidruro de di-isobutilaluminio 1,7M fue luego adiciona
10 do. Al cabo de 30 minutos, se agregaron 3 ml. de metanol, la mezcla fue dejada calentar hasta temperatura ambiente, y luego se partidonó entre 600 ml. de acetato de etilo y 300 ml. - de una solución 1 : 1 de salmuera saturada/agua. Toda la mezcla fue filtrada a través de kieselguhr "Hayflo" (marca regis
15 trada) y las dos fases fueron separadas. La fase acuosa fue re-extraída con 300 ml. de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml. de agua, fueron secadas sobre sulfato de magnesio y filtradas, y los solventes se evaporaron para dar un lactol bruto (VI), 4beta-dimetoximetil
20 -2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-hidroxi-5alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-ciclopenteno[b]furano, bajo la forma de un aceite, $R_F = 0,4$ (20 % de acetona en cloroformo).

Una solución agitada de 24,8 g. de bromuro de (4-carboxibutil)trifenilfosfonio en 50 ml. de dimetilsulfóxido
25 DMSO seco, fue tratada lentamente bajo argón y con enfriamiento en un baño de hielo-agua, con 54,5 ml. ó sea 2,5 equivalentes, de metanosulfinilmetilsodio 2M en DMSO para formar una solución del correspondiente iluro. Se agregaron entonces 6,2 g. del lactol bruto (VI) en 150 ml. de DMSO seco a la solu
30 ción del iluro y a temperatura ambiente. La mezcla fue agita-



da durante 1 hora y un cuarto, luego se agregó 1 ml. de agua. El DMSO fue entonces evaporado bajo elevado vacío y a una temperatura que no sobrepasaba los 50°C. La goma residual fue -
particionada entre 4 x 225 ml. de éter y 150 ml. de agua. La
5 capa acuosa fue separada, acidificada con ácido oxálico 2N -
hasta aproximadamente pH 4, y luego extraída con 3 x 300 ml.
de una mezcla 1 : 1 de éter y pentano. Los extractos fueron
lavados con 150 ml. de salmuera saturada, secados sobre sul-
fato de magnesio y filtrados, y el solvente fue evaporado pa-
10 ra dar el ácido bruto (VII), ó sea ácido 2beta-dimetoximetil-
5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-1 alfa-
-il-hept-5-cis-enoico, bajo la forma de un aceite, apropiado
para ser utilizado en la siguiente etapa de la síntesis. Una
muestra fue purificada mediante cromatografía sobre sílice -
15 (70 : 1) eluyendo al producto con 2 % de metanol en tolueno,
como un aceite, $R_F = 0,4$ (5 % metanol en cloruro de metile-
no). El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio
cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valo-
res delta):

20 3,35, 6H, singlete, metoxi
3,3 - 3,65, 1H,)
3,68 - 4,0, 1H,)
4,00 - 4,19, 2H,) multiplete, $> \underline{\text{CH}}-\text{O}-$
25 4,19 - 4,38, 1H,)
4,6 - 4,8, 1H,)
5,09 - 5,78, 2H, multiplete, protones olefínicos.

Se agitaron 4,48 g. del ácido bruto (VII) en 45 ml.
de metanol bajo argón a temperatura ambiente con 240 mg. de
30 ácido tolueno-p-sulfónico durante 2 horas y tres cuartos. La



solución fue entonces particionada entre 300 ml. de acetato de etilo y 60 ml. de bicarbonato de sodio saturado, seguido por 60 ml. de salmuera saturada. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y filtrada, y el solvente se evaporó para dejar un éster-diól bruto, ó sea metil 7-[2beta-dimetoximetil-3alfa,5alfa-dihidroxiciclopent-1 alfa-il]-hept-5-cis-enoato bajo la forma de un aceite, $R_F = 0,65$ (10 % metanol en cloruro de metileno). El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró los siguientes picos principales (valores delta):

3,39, 6H, singlete,)
3,64, 3H, singlete,) 3 grupos metilo

4,03 - 4,3, 3H,) multiplete, $>CH-O-$

) doblete, $>CH(OMe)_2$

5,1 - 5,7, 2H, multiplete, protones olefínicos.

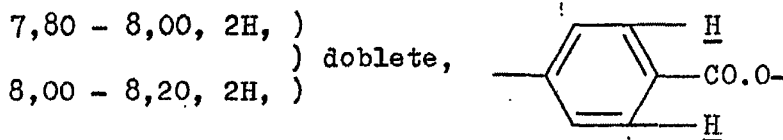
Se disolvieron 3,3 g. de éster-diól bruto en 50 ml. de piridina bajo argón, y se trató con 9,2 g. de cloruro de p-fenilbenzoilo y la mezcla fue agitada durante 17 horas. Se introdujo entonces 0,8 ml. de agua y se continuó con la agitación durante 3 - 4 horas. La mezcla fue evaporada bajo presión reducida y se agregó tolueno para ayudar la eliminación azeotrópica de la piridina. El residuo fue particionado entre 300 ml. de tolueno y 150 ml. de solución saturada de bicarbonato de sodio. Toda la mezcla fue filtrada a través de "Hayflo" y la fase orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con 150 ml. de tolueno y los extractos orgánicos fueron combinados, lavados con 100 ml. de salmuera, secados sobre sulfato de magnesio y filtrados, y el solvente fue evaporado para dejar un residuo sólido cristalino. Este fue completamente triturado con 70 ml. de metanol, la mezcla fue filtra



da y el producto se lavó con 3 x 10 ml. de metanol para dar el dimetilacetal, ó sea metil 7-[2beta-dimetoximetil-3alfa, 5alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1 alfa-il]hept-5-cis-enoato bajo la forma de un sólido blanco, p.f. 104,5 - 106,5° C, $R_F = 0,5$ (5 % acetona en tolueno). El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró las siguientes señales características (valores delta):

5
10
15
20
25
30

- 3,41, 3H, singlete)
- 3,47, 3H, singlete) metilos
- 3,52, 3H, singlete)
- 4,59 - 4,61, 1H, doblete, $> \text{CH}(\text{OMe})_2$
- 5,17 - 5,70, 4H, multiplete, 2 x $> \text{CH}-\text{O}-$ y 2 protones olefínicos



Una muestra analítica recristalizada tres veces desde etanol tenía un p.f. 105 - 107°C.

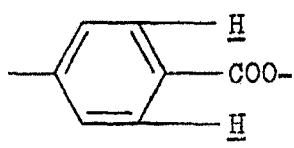
Ejemplo 2.

Se agitaron 119 mg., 1,5 equivalentes, de una solución de dimetil 2-oxoheptilfosfonato en 2,0 ml. de dimetoxietano, bajo argón y enfriado en un baño de cloroformo/"Drikold", y se trató con 208 ml. de butil-litio 2,2M en hexano, seguido al cabo de algunos minutos por 225,7 mg. de una solución de metil 7-[2beta-dimetoximetil-3alfa,5alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1 alfa-il]hept-5-cis-enoato también en 1,5 ml. de dimetoxietano. El baño de enfriamiento fue entonces separado, y al cabo de 2 horas se agregaron unas pocas



tas de ácido acético y luego 200 μ l. de agua fueron agregadas para ajustar el pH hasta aproximadamente 6. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue particionado entre 15 ml. de agua y 1 x 30 ml., 1 x 15 ml. de acetato de etilo. La capa orgánica fue separada, lavada con 10 ml. de agua y luego secada sobre sulfato de magnesio y filtrada, y el solvente se evaporó para proporcionar un aceite viscoso. Este aceite fue purificado mediante cromatografía sobre 2 g. de "Florisil" eluyendo por 5 % de acetato de etilo en tolueno ó también mediante trituración con 10 ml. de metanol, para proporcionar la enona, es decir metil 15-oxo-9alfa,11 alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-5-cis,13-trans-prostadienoato, bajo la forma de un sólido blanco con pureza analítica, p.f. 75 - 77,5°C, $R_F = 0,85$ (éter) ó $\sim 0,5$ (5 % acetato de etilo en tolueno). El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró los siguientes picos principales (valores delta):

- 0,73 - 1,01, 3H, triplete, $-\text{CH}_3$
- 3,53, 3H, singlete, $-\text{COOCH}_3$
- 5,2 - 5,6, 4H, multiplete, protones olefínicos cis y $-\text{CH}=\text{O}-$
- 6,12 - 6,29, 1H, doblete, $=\text{CH}.\text{CO}-$
- 6,70 - 7,03, 1H, par de dobletes, $-\text{CH}=\text{CH}.\text{CO}-$
- 7,86 - 8,02, 2H, doblete)
- 8,02 - 8,23, 2H, doblete)
- 7,20 - 7,73, 14H, multiplete, resto de protones aromáticos.



Se agitaron 50 mg. de la enona en 1,0 ml. de tolueno seco bajo argón a temperatura ambiente, y se trató con 0,61



ml., 3 equivalentes, de una solución 0,323M de isopropóxido de di-isoborniloxialuminio en tolueno. Al cabo de 1 hora y cuarto la mezcla fue particionada entre 0,5 ml. de agua y 1,0 ml. de acetato de etilo, y filtrada a través de "Hyflo", lavando la almohadilla de filtro con 2 x 4 ml. de acetato de etilo. La capa orgánica fue separada, lavada con 4 ml. de salmuera, secada sobre sulfato de magnesio y filtrada, y el solvente se evaporó para dejar un producto oleoso bruto, que fue cromatografiado sobre 2 g. de "Florisil". La elución con 5 - 10 % de acetato de etilo en tolueno proporcionó el enol, es decir metil 15-hidroxi-9alfa,11 alfa-di-(4-fenilbenzotiloxi)-5-cis,13-trans-prostadienoato, $R_F = 0,1$ (5 % acetato de etilo en tolueno), bajo la forma de un aceite viscoso.

Se agitaron 34 mg. del enol crudo bajo argón en una mezcla de 0,5 ml. de metanol seco y 0,2 ml. de acetona, con 13 mg., 2 equivalentes, de carbonato de potasio anhidro durante 18 horas. La mezcla fue particionada entre 10 ml. de éter y 5 ml. de bicarbonato de sodio saturado, la capa orgánica fue separada, extraída con 3 ml. de salmuera saturada, secada sobre sulfato de magnesio y filtrada. El solvente fue evaporado para proporcionar un residuo del cual se separaron los dos epímeros C-15 de los metilésteres F₂alfa de prostaglandina racémica mediante cromatografía preparativa en capa delgada, utilizando ácido acético glacial al 3 % en acetato de etilo. Cada epímero C-15 fue idéntico por resonancia magnética nuclear y espectro de masa respecto al material auténtico.

Ejemplo 3.

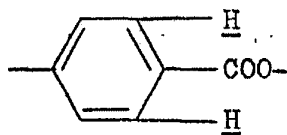
Se repitió el proceso descrito en el ejemplo 2 ante



rior, utilizando una cantidad equivalente de dimetil 2-oxo-3-
-(3-trifluorometilfenoxi)propilfosfonato en lugar del dime-
til 2-oxoheptil-fosfonato para proporcionar:

5 la enona, metil 15-oxo-9alfa,11 alfa-di-(4-fenilben-
zoiloxi)-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-5-
-cis,13-trans-prostadienoato, $R_F = 0,85$ (éter). Los principa-
les picos en el espectro de resonancia magnética nuclear en
solución de deuterio cloroformo fueron (valores delta):

- 3,53, 3H, singlete, metiléster
- 10 4,78, 2H, singlete, $-\text{CH}_2-\text{O}-$
- 5,2 - 5,6, 4H, multiplete, $>\text{CH}-\text{O}-$ y protones olefínicos
- cis
- 6,44 - 6,70, 1H, doblete, $=\text{CH}. \text{CO}-$
- 15 7,8 - 7,98, 2H, doblete)
- 8,0 - 8,2, 2H, doblete)
- 6,9 - 7,7, 19H, multiplete, restos de aromáticos, y pro-
tones C-13;



20 y el enol, metil 15-hidroxi-9alfa,11 alfa-di-(4-fe-
nilbenzoiloxi)-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetra-
nor-5-cis,13-trans-prostadienoato, $R_F = 0,1$ (5 % acetato de
etilo en tolueno) ó 0,8 (éter).

25 El enol fue agitado a temperatura ambiente bajo ar-
gón en una mezcla de 4,0 ml. de metanol, 1,5 ml. de agua y
2,0 ml. de acetona, con 112 mg., aproximadamente 10 equivalen-
tes de hidróxido de potasio, durante 16 horas. Los solventes
fueron evaporados bajo presión reducida y el residuo fue par-
ticionado entre 12 ml. de agua y 3 x 10 ml. de éter. La capa
acuosa fue separada y filtrada a través de "Hyflo", lavando
30 la almohadilla de filtro con 2 ml. de agua. El filtrado fue
acidificado



acidificado hasta pH 1 con ácido clorhídrico 2N y extraído con 3 x 10 ml. de éter. Los extractos etéricos combinados fueron lavados con 5 ml. de salmuera, secados sobre sulfato de magnesio y filtrados, y el solvente se evaporó para dejar un residuo sólido consistente en ácido 4-fenilbenzoico y una mezcla de los epímeros C-15 del ácido 9alfa,11 alfa,15-trihidroxil-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoico. Los epímeros fueron separados del ácido 4-fenilbenzoico sobre una columna de gel de sílice 245 Merck (50 : 1) eluyendo con ácido acético glacial al 5 % en acetato de etilo. Cada epímero se mostró idéntico, mediante cromatografía en capa delgada, con el material auténtico, $R_F = 0,3$ y $0,4$ (3 % ácido acético glacial en acetato de etilo).

Ejemplo 4.

Se agitaron 90 mg. del dimetil acetal, ó sea metil 7-[2beta-dimetoximetil-3alfa,5alfa-dihidroxiciclopent-1 alfa-il]hept-5-cis-enoato bajo argón en una mezcla de 45 ml. de isopropanol al 2 % en cloroformo y 2,25 ml. de ácido clorhídrico acuoso 1 : 1, durante 12 minutos.

La capa orgánica fue separada, y la capa acuosa se extrajo con 5 ml. de cloroformo, Los extractos orgánicos combinados fueron luego particionados con 5 ml. de acetato de etilo y 4 ml. de carbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue separada, lavada con 4 ml. de salmuera saturada y secada y los solventes se evaporaron para proporcionar la aldehído, ó sea metil 7-[2beta-formil-3alfa,5alfa-dihidroxiciclopent-1 alfa-il]hept-5-cis-enoato, $R_F = 0,2$ (éter). El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo



mostró los siguientes picos característicos (valores delta):

3,58, 3H, singlete, metiléster

4,12 - 4,30, 1H, singlete amplio)

) 2 x $>\text{CH}-\text{O}-$

5 4,30 - 4,55, 1H, singlete amplio)

5,2 - 5,6, 2H, multiplete, protones olefínicos cis

9,78 - 9,83, 1H, doblete, protón aldehído.

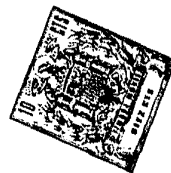
El dimetil acetal utilizado como material de partida fue preparado de la siguiente manera:

10 Se agitaron 500 mg. del acetal, ó sea metil 7- β -2beta-dimetoximetil-3alfa,5alfa-di(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-
-1 alfa-il hept-5-cis-enoato (obtenido de la manera descrita
en la última parte del ejemplo 1) a temperatura ambiente bajo
argón durante 22 horas en una mezcla de 7,0 ml. de metanol se-
15 co y 4 ml. de cloruro de metileno, con 205 mg., 2 equivalentes,
de carbonato de potasio anhidro pulverulento. La mezcla
fue entonces acidificada hasta pH 3 con 2 ml. de ácido clor-
hídrico 2N y extraída con 1 x 20 ml., 1 x 10 ml. de acetato
de etilo. La capa orgánica fue separada y lavada sucesivamen-
20 te con 5 ml. de bicarbonato de sodio saturado y 5 ml. de sal-
muera. La solución fue secada y el solvente se evaporó para
rendir un producto bruto, el cual luego de cromatografía so-
bre 4,5 g. de "Florisil", eluyendo con éter, proporcionó el
material de partida requerido.

25

Ejemplo 5.

Se agitó una solución de 134 mg. de dimetil 2-oxo-
heptilfosfonato en 20 ml. de dimetoxietano seco bajo argón y
se enfrió hasta -70°C , y se agregó 234 μl de una solución de
30 butil-litio 2,2M en hexano. Al cabo de unos pocos minutos el



5 anión fosfonato se trató con una solución de 47 mg. de metil 7-
- $\left[2\beta\text{-formil-3}\alpha,5\alpha\text{-dihidroxiciclo-pent-1}\alpha\text{-il-7hept-5-cis-enoato en } 500 \mu\text{l de dimetoxietano, y el baño de enfria-$
miento fue separado. Al cabo de 1 hora y media, se agregaron
10 unas pocas gotas de ácido acético para ajustar el pH a 6, y
los solventes fueron evaporados bajo presión reducida. El re-
sido fue particionado con 15 ml. de éter y 10 ml. de agua,
y la capa acuosa, con un pH 6, fue separada y extraída con 10
ml. de éter. Los extractos etéricos combinados lavados con 2 x
5 ml. de salmuera saturada y secados, y el solvente se evapo-
ró para dar un aceite que fue purificado mediante cromatogra-
fía preparatoria en capa delgada (revelada en acetato de etilo)
para rendir la enona, ó sea metil 9 α ,11 α -dihidroxil-
15 -15--oxo-5-cis,13-trans-prostadienoato, $R_F = 0,6$ (3 % ácido
acético glacial en acetato de etilo). El espectro de resonan-
cia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró los si-
guientes picos característicos (valores delta):

0,78 - 1,01, 3H, triplete, metil C-20

3,64, 3H, triplete, metiléster

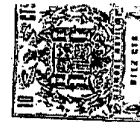
20 3,85 - 4,4, 2H, multiplete, $>\text{CH-O-}$

5,27 - 5,53, 2H, multiplete, protones olefínicos cis

6,01 - 6,28, 1H, doblete, protón C-14

6,51 - 6,86, 1H, 2 x dobletes, protón C-13

25 Se disolvieron 10 mg. de la enona en 400 μl de to-
lueno seco agitando bajo argón. Se introdujeron entonces 254
 μl de una solución 0,323M de isopropóxido de di-isoborniloxi
aluminio y se continuó la agitación durante 24 horas. La mez-
cla fue luego trabajada de la manera descrita para la reac-
ción análoga en el ejemplo 2, a efectos de proporcionar una
30 mezcla cruda de los enol ésteres, que fue directamente hidro-



lizada de la manera siguiente:

El enol crudo fue agitado en 200 μ l de metanol y 50 μ l de agua conteniendo 10 mg. de hidróxido de potasio. Al cabo de una hora los solventes fueron evaporados bajo presión reducida y el residuo fue particionado entre 2 ml. de agua y 2 ml. de acetato de etilo. La capa acuosa fue separada, lavada con 2 ml. de éter, acidificada hasta pH 1 con ácido clorhídrico 2N y extraída con 2 x 2 ml. de éter. Los extractos etéricos combinados fueron secados y el solvente se evaporó para proporcionar una goma que comprendía los dos epímeros C-15 de la prostaglandina F₂ alfa, idénticos con la muestra auténtica, mediante cromatografía en capa delgada, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masa.

Ejemplo 6.

Se agitaron vigorosamente 400 mg. de metil 7- β -2beta-dimetoximetil-3alfa-hidroxi-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1 alfa-il heptanoato bajo argón durante 10 minutos en un sistema bifásico consistente en isopropanol al 2 % en 16 ml. de cloroformo y 8 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla total de reacción fue vertida en un exceso de bicarbonato saturado y la capa orgánica fue luego separada. La solución acuosa fue extraída con 3 x 50 ml. de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con 50 ml. de salmuera y luego secados, evaporándose para proporcionar metil 7- β -2beta-formil-3alfa-hidroxi-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1 alfa-il heptanoato bajo la forma de un aceite claro, R_F = 0,2 (éter).

El metil 7- β -2beta-dimetoximetil-3alfa-hidroxi-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1 alfa-il heptanoato utili-



zado como material de partida en el anterior procedimiento -
puede ser preparado de la siguiente manera:

A una solución de 49 g. de ácido 7- \square 2beta-dimetoxi-
metil-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-
1 alfa-il \square hept-5-cis-enóico en 20 ml. de éter, se agregó un
exceso de una solución de diazometano en éter. Al cabo de 20
minutos a temperatura ambiente el exceso de diazometano fue
evaporado en una corriente de argón, y la solución etérica -
fue lavada con 5 ml. de bicarbonato de sodio saturado. La so-
lución orgánica fue secada y evaporada a sequedad para propor-
cionar metil 7- \square 2beta-dimetoximetil-5alfa-hidroxi-3alfa-(te-
trahidropiran-2-iloxi)-ciclopent-1 alfa-il \square hept-5-cis-enoa-
to, bajo la forma de un aceite claro, $R_F = 0,6$, (5 % metanol
en dicloruro de metileno). El espectro de resonancia magnéti-
ca nuclear en deuterio cloroformo mostró las siguientes carac-
terísticas (valores delta):

3,4, 6H, singlete, $-\underline{\text{CH}}(\text{OCH}_3)_2$

3,6, 3H, singlete, $-\text{COOCH}_3$

4,7, 1H, singlete amplio, $-\underline{\text{CH}}(\text{OCH}_3)_2$

5,45, 2H, multiplete, protones olefínicos.

Se disolvieron 4,3 g. de metil 7- \square 2beta-dimetoxime-
til-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-1
alfa-il \square hept-5-cis-enoato en 50 ml. de piridina seca bajo ar-
gón, y se trató con 4,65 g. de cloruro de p-fenilbenzoilo, y
la mezcla fue agitada durante 17 horas. Se introdujeron enton-
ces 2,5 ml. de agua y la agitación fue continuada durante 2
horas mas. La mezcla fue evaporada bajo presión reducida y se
agregó tolueno a fin de ayudar a la remoción azeotrópica de
la piridina. El residuo fue particionado entre 300 ml. de to-
lueno y 150 ml. de solución saturada de bicarbonato de sodio.



Toda la mezcla fue filtrada a través de "Hyflo" y la fase orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con 150 ml. de tolueno, y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con 100 ml. de salmuera, fueron secados sobre sulfato de sodio y filtrados, y el solvente se evaporó para proporcionar metil 7-[2beta-dimetoximetil-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-1 alfa-il]hept-5-cis-enoato, bajo la forma de un aceite claro, $R_F = 0,8$ (éter), cuyo espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo

5
10

- 3,42, 6H, doblete, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$
- 3,6, 3H, singlete, $-\text{COOCH}_3$
- 5,4, 2H, multiplete, protones olefínicos
- 7,2 - 8,2, 9H, multiplete, protones aromáticos.

15 Una solución de metil 7-[2beta-dimetoximetil-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-1.alfa-il]hept-5-cis-enoato (6,49 g.) en 140 ml. de metanol seco fue agitada bajo argón a temperatura ambiente con ácido tolueno-p-sulfónico (9,4 ml. de una solución al 1 % de ácido tolueno-p-sulfónico anhidro en tetrahidrofurano) durante 2,5

20 horas. Se agregaron 5 ml. de piridina y 40 ml. de tolueno, y los solventes fueron evaporados bajo presión reducida. El residuo fue particionado entre 100 ml. de acetato de etilo y 50 ml. de agua, y la fase orgánica fue separada, lavada sucesivamente con 2 x 30 ml. de bicarbonato de sodio saturado y 30 ml. de salmuera y secado, y el solvente fue evaporado para proporcionar metil 7-[2beta-dimetoximetil-3alfa-hidroxi-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1 alfa-il]hept-5-cis-enoato bajo la forma de un aceite claro, $R_F = 0,4$ (éter), M^+ (para el derivado trimetilsililo) = 568.2841 (calculado para $C_{32}H_{44}O_7Si$)

25
30



568.2856).

Una solución de 1 g. de metil 7- \square 2beta-dimetoximetil-3alfa-hidroxi-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-ciclopent-1 alfa-il \square hept-5-cis-enoato en 40 ml. de acetato de etilo fue agitada durante una noche a temperatura y presión ambiente, en la presencia de 500 mg. de paladio sobre carbón al 5 %. El catalizador fue separado por filtración a través de "Hyflo" y el solvente fue evaporado desde el filtrado para dar el requerido metil 7- \square 2beta-dimetoximetil-3alfa-hidroxi-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-ciclopent-1 alfa-il \square heptanoato, $R_F = 0,4$ (éter). El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo tenía las siguientes señales características (valores delta):

3,45, 6H, doblete, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$

3,6, 3H, singlete, $-\text{COOCH}_3$

4,3, 1H, multiplete, $>\text{CH.OH}$

4,35, 1H, doblete, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$

5,42, 1H, multiplete, $>\text{CH.OCO-}$

7,2 - 8,2, 9H, multiplete, protones aromáticos.

Ejemplo 7.

Se repitió el proceso descrito en la primera parte del ejemplo 6, utilizando metil 7- \square 2beta-dimetoximetil-3alfa-hidroxi-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1 alfa-il \square hept-5-cis-enoato en lugar del correspondiente heptanoato, para proporcionar metil 7- \square 2beta-formil-3alfa-hidroxi-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1 alfa-il \square hept-5-cis-enoato bajo la forma de un aceite claro, $R_F = 0,2$ (éter). El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró - los siguientes picos característicos (valores delta):



3,55, singlete, 3H, metiléster
3,5, multiplete, 1H, > CH.OH
4,5, multiplete, 1H, hidroxilo
5,3, multiplete, 3H, > CH.OCO- y protones olefínicos

5

trans

7,3 - 8,2, multiplete, 9H, protones aromáticos
9,9, singlete amplio, 1H, protón aldehído.

Ejemplo 8.

10

Se agitaron vigorosamente bajo una atmósfera de argón, 322 mg. de lactona del ácido 7-[2beta-dimetoximetil-3alfa-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-5alfa-hidroxiciclopent-1 alfa-il]hept-5-cis-enóico en una mezcla de 2 % volumétrico de isopropanol en 15 ml. de cloroformo y 7,5 ml. de ácido clorhídrico concentrado, durante 18 minutos y a temperatura ambiente. La capa acuosa fue separada y extraída con 15 ml. de cloroformo lavado con agua. La capa combinada de cloroformo y de lavado fue lavada sucesivamente con 15 ml. de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y 10 ml. de salmuera, luego fue secada y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar lactona del ácido 7-[3alfa-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-2beta-formil-5alfa-hidroxiciclopent-1 alfa-il]hept-5-cis-enóico bajo la forma de un aceite que fue utilizado sin demora en una reacción ulterior, $R_F = 0,5$ (éter). Los picos principales de resonancia magnética nuclear en un espectro obtenido desde una solución de deuterio cloroformo fueron (valores delta):

15

20

25

9,7, doblete, 1H, protón aldehído
8,9 - 9,1, multiplete, 3H, protones aromáticos
4,9 - 5,9, multiplete, 4H, dos > CH-O y dos protones ole

30



fínicos.

El material de partida lactona puede obtenerse de la siguiente manera:

Una solución de 1,0 g. del ácido 7-[2beta-dimetoximetil-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-1 alfa-il]hept-5-cis-enóico en 10 ml. de piridina seca fue tratada con 1,13 g. de cloruro de p-fenilbenzoilo bajo una atmósfera de argón seco. El hidrocioruro de piridina precipitó casi inmediatamente, y la mezcla fue entonces agitada durante 17 horas a temperatura ambiente. Se agregó 0,5 ml. de agua y la agitación fue continuada durante 2 horas mas. La mezcla fue evaporada bajo presión reducida y las últimas trazas de piridina se eliminaron mediante destilación azeotrópica con tolueno. El residuo fue particionado entre 100 ml. de éter y 50 ml. de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla fue filtrada a través de "Hyflo", la capa de éter fue separada y la capa acuosa fue re-extraída con éter. Las capas orgánicas se combinaron, fueron lavadas con 50 ml. de salmuera saturada y secadas, y el solvente se evaporó para dejar una goma. La cromatografía de la goma sobre 10 g. de "Florisil" eluyendo inicialmente con tolueno y por último con acetato de etilo en tolueno al 10 % volumétrico, proporcionó lactona del ácido 7-[2beta-dimetoximetil-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-1 alfa-il]hept-5-cis-enóico bajo la forma de un aceite, $R_F = 0,64$ y $0,71$ (3 ensayos en cloroformo). El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró los siguientes picos principales (valores delta):

3,35, singlete amplio, 7H, metoxi y protones C-3beta

3,65 - 4,7, multiplete, 4H, $-\underline{\text{CH}}(\text{OCH}_3)_2$ y protones C-2 y



5 diante destilación azeotrópica con tolueno. El residuo fue -
particionado entre 25 ml. de tolueno y 20 ml. de solución a-
cuosa saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla bifásica -
fue filtrada a través de "Hyflo", y la capa de tolueno fue -
separada. La fase acuosa fue extraída con mas tolueno (15 ml.)
y las capas orgánicas combinadas fueron extraídas con 3 ml.
de salmuera saturada y secada, y el solvente se evaporó bajo
presión reducida para proporcionar el requerido material de
partida lactona, ó sea lactona del ácido 7- β -dimetoxime-
10 til-3 α -(3,5-dinitrobenzoiloxi)-5 α -hidrox ciclopent-1 α -
ilhept-5-cis-enóico bajo la forma de un aceite, $R_f = 0,7$
(éter). El espectro de resonancia magnética nuclear en deute-
rio cloroformo mostró los siguientes picos característicos -
(valores delta):

15 3,35, 3H, singlete,)

) protones metoxi

3,39, 3H, singlete)

4,37, 1H, doblete, $-\underline{\text{CH}}(\text{OCH}_3)_2$

5,0 - 5,6, 4H, multiplete, protones $> \underline{\text{CH}}-\text{O}-$ y olefini-

20 cos

8,9 - 9,2, 3H, multiplete, protones aromáticos.

Ejemplo 9.

25 Una solución de 104 mg., 1,5 equivalentes, de dime-
til-2-(4-metoximetilfenil)-2-oxo-fosfonato en 3,0 ml. de te-
trahidrofurano fue agitada bajo argón y enfriada en un baño
de cloroformo/"Drikold", y tratada con 148 μ l de butil-litio
2,2M en hexano, seguida al cabo de unos pocos minutos por una
solución de 157 mg. de metil 2 β -dimetoximetil-3 α ,5 α -
30 -di-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1 α -ilhept-5-cis-enoato



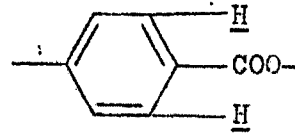
también en 2,0 ml. de tetrahidrofurano. El baño de enfriamiento fue entonces separado y al cabo de 2 horas se agregaron -
 unas pocas gotas de ácido acético y luego 200 μ l de agua a -
 fin de ajustar el pH hasta aproximadamente 6. El solvente fue
 5 evaporado bajo presión reducida y el residuo fue particionado
 entre 15 ml. de agua y 1 x 30 ml., 1 x 15 ml. de acetato de
 etilo. La capa orgánica fue separada, lavada con 10 ml. de -
 agua y luego secado sobre sulfato de magnesio, y filtrada y
 luego el solvente fue evaporado para rebdir un aceite viscosa
 10 Este aceite fue purificado mediante cromatografía sobre 2 g.
 de "Florisil" eluyendo con 10 % de acetato de etilo en tolueno
 para proporcionar la enona, ó sea metil 15-(4-metoximetil-
 fenil)-15-oxo-9alfa,11 alfa-di-(4-fenilfenzoiloxi)-16,17,18,
 19,20-pentano-5-cis,13-trans-prostadienoato, bajo la forma
 15 de un aceite, $R_F = 0,4$ (20 % acetato de etilo en dicloruro
 de metileno). El espectro de resonancia magnética nuclear en
 deuterio cloroformo mostró los siguientes picos principales
 (valores delta):

- 3,35, 3H, singlete, metoxi
- 20 3,50, 3H, singlete, $-\text{COOCH}_3$
- 4,45, 2H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$.
- 5,4-5,6, 4H, multiplete, protones olefínicos cis y $>\text{CH}-$

0-

6,12 - 7,1, 1H, doblete, $=\text{CH.CO}-$

7,86 - 8,02, 2H, doblete)



8,02 - 8,23, 2H, doblete)

7,3 - 7,7, 15H; multiplete, restos de protones aromáticos + $-\text{CH}=\text{CH.CO}-$.

30 Se agitaron 110 mg. de metil 15-(4-metoximetilfenil)



5 -15-oxo-9alfa,11 alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-16,17,18,19,20-
pentanor-5-cis,13-trans-prostadienoato en 5,0 ml. de tolueno
seco bajo argón a temperatura ambiente, y se trató con una -
solución 0,323M de isopropóxido de di-isoborniloxi aluminio
en 2,0 ml. de tolueno. Al cabo de 1 hora y cuarto la mezcla
fue particionada entre 0,5 ml. de agua y 1,0 ml. de acetato
de etilo, filtrada a través de "Hyflo", lavando la almohadi-
lla de filtro con 2 x 4 ml. de acetato de etilo. La capa or-
gánica fue separada, lavada con 4 ml. de salmuera, secada so-
10 bre sulfato de magnesio y filtrada, y el solvente fue evapo-
rado para dejar un producto oleoso en bruto, que fue cromato-
grafiado sobre 2 g. de "Florisil". La elución con acetato de
etilo al 5 - 10 % en tolueno proporcionó el enol, ó sea metil
15 15-hidroxi-15-(4-metoximetilfenil)-9alfa,11 alfa-di-(4-fenil-
benzoiloxi)-16,17,18,19,20-pentanor-5-cis,13-trans-prostadie-
noato bajo la forma de un aceite viscoso, $R_F = 0,4$ (20 % ace-
tato de etilo en dicloruro de metileno).

Se agitaron 69 mg. del enol en bruto bajo argón en
una mezcla de 4 ml. de metanol, 0,7 ml. de agua y 0,9 ml. de
20 hidróxido de potasio N durante 18 horas. La mezcla fue acidi-
ficada hasta pH 5 con ácido oxálico, y extraída con acetato
de etilo, los extractos fueron lavados con una solución 1 :1
de salmuera saturada/agua, y luego secados. La evaporación de
los solventes proporcionó un residuo, del cual se separaron
25 los 2 epímeros C-15 del ácido 9alfa,11 alfa,15-trihidroxi-15-
(4-metoximetilfenil)-16,17,18,19,20-pentanor-5-cis,13-trans-
prostadienónico, mediante cromatografía en capa delgada utili-
zando ácido acético al 3 % en acetato de etilo, $R_F = 0,3$ y
0,4. El espectro de resonancia magnética nuclear de cada epí-
30 mero en acetona dueterada mostró los siguientes picos carac-



terísticos (valores delta):

7,2 - 7,4, 4H, aromático

5,1 - 5,6, 5H, 4 protones olefínicos y $-\underline{\text{CH}}(\text{OH}).\text{CH}=\text{CH}-$

4,4, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2.\text{OMe}$

5 3,32, 3H, $-\underline{\text{CH}}_2.\text{OMe}$.

El espectro de masa mostró $(\text{M}-\text{CH}_3)^+ = 677.3493$, calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{Si}_4 = 677.3547$ (para el derivado tetra-trimetilsililo).

10

Ejemplo 10.

15

Se suspendieron 600 mg., 2,5 equivalentes, de dimetil [2-oxo-3-(indol-5-iloxi)propil]fosfonato y 400 mg., 1 equivalente, de metil 7-[2beta-formil-3alfa-hidroxi-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-ciclopent-1 alfa-il]heptanoato, bajo argón en una mezcla de 20 ml. de tolueno y 4 ml. de t-butanol. Se agregaron 1,84 ml., 2,3 equivalentes, de solución de hidróxido de sodio acuosa 1M y la mezcla bifásica fue vigorosamente agitada durante 3 horas. La mezcla de reacción fue agitada con 20 ml. de acetato de etilo y 20 ml. de salmuera saturada, y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con 2 x 20 ml. de acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados fueron secados y el solvente se evaporó. La cromatografía preparatoria en capa delgada dió la enona, ó sea metil 11 alfa-hidroxi-16-(indol-5-iloxi)-15-oxo-9alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-13-trans-prostenoato, bajo la forma de un aceite claro, $R_F = 0,3$ (25 % acetato de etilo en tolueno).

20

25

30

Se agitaron 150 mg. de la enona en 50 ml. de tolueno seco, bajo argón y a temperatura ambiente, y se trató con 1,16 ml., 2 equivalente, de una solución de isopropóxido de



di-isoborniloxi aluminio 0,323M en tolueno. Al cabo de 5 horas la mezcla fue particionada entre agua y acetato de etilo y filtrada a través de "Hyflo", lavando la almohadilla de filtro con acetato de etilo. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera sobre sulfato de magnesio y filtrada, y el solvente se evaporó para dejar un producto en bruto, el cual fue purificado mediante cromatografía en capa delgada utilizando 10 % de acetato de etilo en tolueno como el eluyente. El enol, ó sea metil 11alfa,15-dihidroxi-16-(indol-5-iloxi)-9alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-13-trans-prostenoato, - se obtuvo bajo la forma de un aceite viscoso, $R_F = 0,1$ (25 % de acetato de etilo en tolueno), cuyo espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró las siguientes características (valores delta):

- 3,6, 3H, singlete, $-\text{COOCH}_3$
- 4,0, 2H, multiplete, $-\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CH}_2\text{O}-$
- 4,6, 2H, multiplete, $2 \times > \text{CH}\cdot\text{OH}$
- 5,4, 1H, multiplete, $> \text{CH}\cdot\text{OCO}-$
- 5,8, 2H, multiplete, protones olefínicos
- 6,4, 1H, singlete amplio, protón indol C-3
- 6,8 - 8,2, 14H, resto de los protones aromáticos y $> \text{N-H}$.

Se agitaron 128 mg. del enol a temperatura ambiente bajo argón en una mezcla de 15 ml. de metanol, 5 ml. de agua y 15 ml. de 1,2-dimetoxietano con 400 mg. de hidróxido de potasio, durante 16 horas. Se agregó ácido acético glacial a fin de ajustar el pH de la solución a 6, y los solventes fueron evaporados bajo presión reducida. El residuo fue particionado entre agua y acetato de etilo, y la capa acuosa fue acidificada hasta pH 3 - 4 con ácido oxálico 2N. La capa acuosa fue separada y lavada con acetato de etilo, las soluciones



síduo fue cromatografiado en 15 g. de "Florisil", utilizando una mezcla éter-tolueno para eluir metil 16-(3-clorofenoxi)-15-oxo-9alfa,11 alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoato, $R_F = 0,8$ (éter).

5 Se repitió la última parte del ejemplo 10 utilizando metil 16-(3-clorofenoxi)-15-oxo-9alfa,11 alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoato en lugar de metil 11 alfa-hidroxi-16-(indol-5-iloxi)-15-oxo-9alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-13-trans-prostanoato para dar, sucesivamente:

10 el enol, ó sea metil 16-(3-clorofenoxi)-15-hidroxi-9alfa,11 alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoato, $R_F = 0,4$ (25 % éter de petróleo en éter), y una mezcla de epímeros C-15 del ácido 9alfa,11 alfa,15-trihidroxi-16-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienónico, $R_F = 0,2$ y $0,3$ (3 % ácido acético en acetato de etilo), el cual fue purificado mediante cromatografía en capa delgada utilizando ácido acético al 3 % en acetato de etilo. El espectro de resonancia magnética nuclear de la mezcla de epímeros C-15 en deuterio cloroformo, mostró las siguientes características (valores delta):

4,0, multiplete, 4H, $-\underline{\text{CH}}_2-\text{O}-$ y $>\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OH})$

4,4, multiplete, 1H, $>\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OH})$

5,0 - 5,8, multiplete, 8H, -OH y protones olefínicos

25 6,8 - 7,3, multiplete, 4H, protones aromáticos.

Ejemplo 12.

30 Se disolvieron 307 mg. de la lactona del ácido 7- β -alfa-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-2beta-formil-5alfa-hidroxiciclo-pent-1 alfa-il-hept-5-cis-enónico en 4 ml. de tolueno, la so-



lución fue agitada bajo argón, se agregaron 274 mg. de dimetil-2-oxo-3-(3-trifluorometilfenoxi)propilfosfonato, luego 0,72 ml. de hidróxido de sodio 1 M fueron adicionados de una sola vez. Al cabo de 1 hora y media se agregaron 10 ml. mas de tolueno, la capa orgánica fue separada, lavada con 2 x 10 ml. de salmuera y secada, y el solvente fuè evaporado para dejar un aceite que fue cromatografiado en 6,0 g. de "Florisil", e-
 luído con acetato de etilo en tolueno al 5 % volumétrico, pa-
 ra rendir la enona, ó sea la 1,9alfa-lactona del ácido 11 al-
 fa-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-9alfa-hidroxi-15-oxo-16-(3-tri-
 fluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetránor-5-cis,13-trans-prosta
 dienóico, bajo la forma de un aceite viscoso, $R_T = 0,75$ (éter).
 El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloro
 formo mostró los siguientes picos característicos (valores del
 ta):

- 8,8 - 9,1, multiplete, 3H, protones dinitrobenzoilo
- 6,25 - 6,5, doblete, 1H, $-\underline{\text{CH}}:\underline{\text{CH}}_2\text{CO}-$
- 6,6 - 7,6, multiplete, 5H, $-\underline{\text{CH}}:\underline{\text{CH}}_2\text{CO}-$ y protones tri-
 fluorometilfenoxi
- 4,9 - 5,6, multiplete, 4H, $>\underline{\text{CH}}-\text{O}-$ y protones olefinicos
cis
- 4,6, singlete, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2-\text{O}-$

Se disolvieron 232,4 mg. de la enona en 6 ml. de to-
 lueno seco bajo argón, se trató con 2,44 ml., 2 equivalentes,
 de isopropóxido de di-isoborniloxi aluminio 0,27M, y la mez-
 cla fue agitada durante 30 minutos a la temperatura ambiente.
 La mezcla fue particionada entre 4 ml. de acetato de etilo y
 2 ml. de agua, y filtrada a través de "Hyflo" y la capa orgá-
 nica fue separada. La capa acuosa fue re-extraída con 4 x 15
 ml. de acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se la



varon con 10 ml. de salmuera y secaron, y el solvente fue eva-
porado para dejar una goma, la cual fue purificada mediante -
cromatografía sobre 6,0 g. de "Florisil", eluyendo inicialmen-
te con tolueno para eliminar las impurezas menos polares y fi-
nalmente como éter, para proporcionar la mezcla de epímeros -
del enol, ó sea la 1,9alfa-lactona del ácido 1,9alfa-(3,5-dini-
trobenzoiloxi)-9alfa,15-dihidroxi-16-(3-trifluorometilfenoxi)-
-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prosradienónico, bajo la
forma de una espuma amarilla, $R_F \approx 0,70$ (éter). El espectro -
de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró
los siguientes picos característicos (valores delta):

8,9 - 9,2, multiplete, 3H, protones dinitrobenzoilo

7,4 - 6,8, multiplete, 4H, protones trifluorometilfenoxi

5,7 - 5,9, multiplete, 2H, protones olefinicos trans

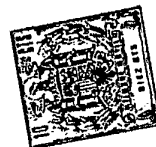
5,0 - 5,6, multiplete, 4H, $>CH-O-$ y protones olefinicos

cis

4,3 - 4,8, multiplete, 1H, $>CH(OH)$

3,9 - 3,97, doblete, 2H, $-CH_2-O-$.

Se agitaron 130 mg. del enol con 30 mg. de carbona-
to de potasio anhidro finamente molido en 2,0 ml. de metanol.
Al cabo de 45 minutos, la mezcla púrpura oscura fue ajustada
a pH 4 con ácido clorhídrico diluido y el solvente fue evapo-
rado bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en 15 ml.
de éter y la solución fue extraída con 5 ml. de solución de -
bicarbonato de sodio, luego con 5 ml. de salmuera, y luego -
fue secado. El solvente fue evaporado para dejar un residuo -
que se purificó mediante cromatografía en capa delgada para -
dar una mezcla de los epímeros C-15, ($R_F = 0,55, 0,65$ en ace-
tato de etilo) de la enol-lactona, ó sea la 1,9alfa-lactona -
del ácido 9alfa,1,9alfa-15-trihidroxi-16-(3-trifluorometilfeno



xi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienónico, bajo la forma de un aceite. El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):

- 5 7,0 - 7,8, multiplete, 4H, protones aromáticos
 5,6 - 5,8, multiplete, 3H, $>CH-O-$ y protones olefínicos cis
 4,4 - 4,6, multiplete, 1H, $>CH(OH)$
 3,8 - 4,2, multiplete, 3H, $-O-CH_2-$ y $>CH(OH)$.

10 Se agitaron 10 mg. de la mezcla de epímeros C-15 de la enol-lactona, a temperatura ambiente bajo argón en una mezcla de 3 ml. de metanol, 3 ml. de acetona y 3 ml. de agua. Se agregaron 0,225 ml. de hidróxido de potasio 1M y la solución fue agitada durante 16 horas. La mezcla fue neutralizada con
15 ácido acético glacial y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en 2 ml. de agua, ajustado hasta pH 3 con ácido oxálico acuoso saturado, y luego extraído con 4 x 5 ml. de una mezcla 1 : 1 de acetato de etilo
20 y éter. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio y filtrados, y el solvente se evaporó para proporcionar una mezcla de los epímeros C-15 del ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienónico, $R_F = 0,3$ y $0,4$ (3 % ácido acético glacial en acetato de
25 etilo). El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio acetona mostró los siguientes picos característicos (valores delta):

- 3,8 - 4,6, multiplete, 5H, $-O-CH_2-$ y $>CH(OH)$
 5,2 - 5,65, multiplete, 2H, protones olefínicos cis
30 5,65 - 5,8, multiplete, 2H, protones olefínicos trans



7,2 - 7,8, multiplete, 4H, protones aromáticos.

Ejemplo 13.

5 Se suspendieron 820 mg. de dimetil 2-oxoheptilfosfo
nato y 1 g. de metil 7-[2beta-formil-2alfa-hidroxi-5alfa-(4-
-fenilbenzoiloxi)-ciclopent-1 alfa-il]hept-5-cis-enoato, ba-
jo argón en una mezcla de 40 ml. de tolueno. Se agregaron 3,9
ml. de solución acuosa de hidróxido de sodio 1M, y la mezcla
bifásica fue agitada vigorosamente durante 16 horas. La mez-
10 cla de reacción fue agitada con 20 ml. de acetato de etilo y
20 ml. de salmuera saturada, y la capa orgánica se separó. La
capa acuosa fue extraída con 2 x 40 ml. de acetato de etilo,
los extractos orgánicos combinados fueron secados y el solven
te se evaporó. La cromatografía preparatoria en capa delgada
15 proporcionó la enona, ó sea metil 11alfa-hidroxi-15-oxo-9alfa-
-(4-fenilbenzoiloxi)-5-cis,13-trans-prostadienoato, bajo la -
forma de un aceite claro, $R_F = 0,8$ (éter).

M^{\oplus} para el derivado trimetilsililo = 618.3366, cal-
culado para $C_{37}H_{50}O_6Si = 618.3376$.

20 Se agitaron 770 mg. de la enona en 21 ml. de tolueno
seco, bajo argón a temperatura ambiente, y se trató con 11
ml., 2,5 equivalentes, de una solución 0,323M de isopropóxido
de di-isoborniloxi, aluminio en tolueno. Al cabo de 16 horas -
la mezcla fue particionada entre agua y acetato de etilo, y
25 filtrada a través de "Hyflo", lavando la almohadilla de filtro
con acetato de etilo. La capa orgánica fue separada, lavada -
con salmuera, secada sobre sulfato de magnesio y filtrada, y
el solvente fue evaporado para dejar un producto en bruto, el
cual fue purificado mediante cromatografía en capa delgada u-
30 tilizando éter como eluyente. El enol, ó sea metil 11alfa,15-



dihidroxi-9alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-5-cis,13-trans-prostadienoato fue obtenido bajo la forma de un aceite, $R_F = 0,3$ y $0,2$ (éter); M^{\oplus} para el derivado trimetilsililo = 692.3949 (calculado para $C_{40}H_{60}O_6Si_2 = 692.3929$), juntamente con una pequeña cantidad del correspondiente éster isopropílico.

A una solución de 605 mg. de los dioles epiméricos en 20 ml. de dicloruro de metileno, bajo una atmósfera de nitrógeno a $0^{\circ}C$, se agregaron sucesivamente 1,2 g. de 2,3-dihidropirano redestilado, seguido de una solución de 0,3 ml. de ácido tolueno-p-sulfónico al 1 % en tetrahidrofurano. Al cabo de 10 minutos, se agregaron unas pocas gotas de piridina y la solución fue lavada sucesivamente con una solución de bicarbonato de sodio saturada y salmuera saturada, y luego fue secada. La evaporación de los solventes rindió una mezcla de bis-(tetrahidropiraniléteres) epiméricos C-15, ó sea metil 11alfa, 15-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-9alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-5-cis,13-trans-prostadienoato, juntamente con una pequeña cantidad del correspondiente éster isopropílico, bajo la forma de un aceite, $R_F = 0,8$ (éter).

Se agitaron 736 mg. de los bis(tetrahidropiran-2-iléteres) epiméricos a temperatura ambiente bajo argón, en una mezcla de 15 ml. de metanol, 15 ml. de agua y 50 ml. de 1,2-dimetoxietano, con 10,7 ml. de una solución de hidróxido de potasio 1M en metanol, 10 equivalentes, durante 16 horas. Se agregó ácido acético glacial para ajustar el pH de la solución a 7 y los solventes fueron evaporados bajo presión reducida. El residuo fue particionado entre agua y éter : pentano, 1 : 1 y extraído con 6 x 25 ml. de éter : pentano, 1 : 1. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas, y el solvente se evaporó para proporcionar epimeros C-15 mezcla



dos del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15-bis(tetrahidropiran-2-
-iloxi)-5-cis,13-trans-prostadienónico, juntamente con una pe-
queña cantidad de ácido 4-fenilbenzónico.

5 Se disolvieron 190 mg. de la mezcla anterior en 2 -
ml. de acetona pura y se enfriaron a -25°C , se agregaron 0,118
ml. de reactivo "Jones", es decir ácido crómico en acetona, y
la solución fue agitada durante 15 minutos en tanto que la -
temperatura llegaba a -10°C , Se agregaron 3 gotas de isopropa
10 nol, seguido de acetato de etilo. La solución fue lavada con
salmuera saturada y luego secada, y el solvente se evaporó pa
ra proporcionar epímeros C-15 mezclados del ácido 9-oxo-11al
fa,15-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-cis,13-trans-prostadie-
nónico, bajo la forma de un aceite, $R_F = 0,5$ (5 % metanol en -
cloruro de metileno).

15 Una solución de 160 mg. del ácido 9-oxo-11alfa,15-
-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-cis,13-trans-prostadienónico -
en una mezcla de 1,3 ml. de ácido acético, 0,6 ml. de agua y
1 ml. de tetrahidrofurano, fue agitada a 40°C durante 2 horas.
Los solventes fueron evaporados para dejar un residuo consis-
20 tente de los epímeros C-15 mezclados de la prostaglandina E_2
racémica y dihidropirano polimerizado. La mezcla de los epíme-
ros C-15 y el material polimerizado se separaron mediante cro
matografía en capa delgada, utilizando ácido acético glacial
al 3 % en acetato de etilo como eluyente. Los epímeros C-15
25 eran idénticos por espectroscopía de resonancia magnética nu-
clear respecto del material auténtico.

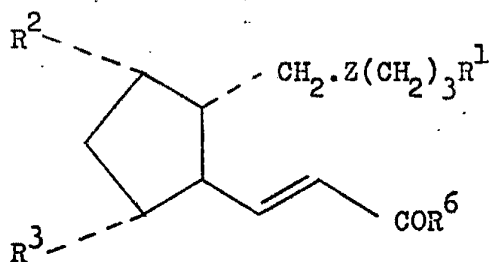
N O T A

30 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse



constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patente presentadas en Inglaterra, con fechas 10 de noviembre de 1972, 15 de enero de 1973 y 15 de agosto de 1973, bajo los números 52010/72, 2033/73 y 39578/73 respectivamente, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ENONAS; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de enonas, de fórmula general:



en la que R¹ es un radical carboxi ó hidroximetilo ó un radical alcóxicarbonilo de hasta 11 átomos de carbono, y R² y R³, que pueden ser iguales ó distintos, son radicales hidroxilo ó radicales hidroxilo protegidos, ó R¹ y R² conjuntamente forman un radical oxycarbonilo, en el cual un átomo de oxígeno está enlazado al átomo de carbono 9 y el átomo de carbono está enlazado al átomo de carbono 2, y portando 0 ó 1 sustituyente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sobre el átomo de carbono 2, 3 ó 4; Z es un radical etileno ó cis-vinileno; y R⁶ es:



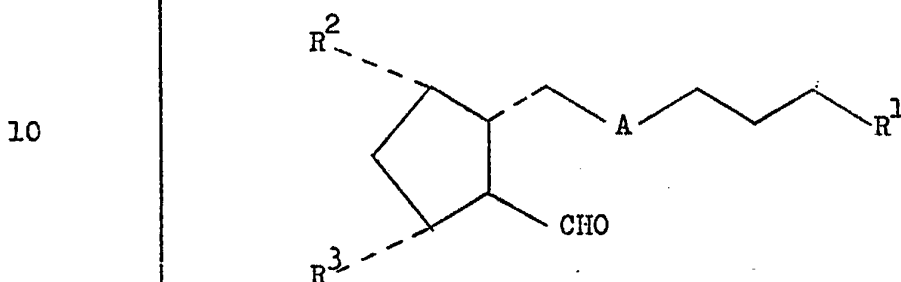
un radical alquilo de cadena recta ó ramificada con 4 a 10 átomos de carbono; un radical de la fórmula $-A^1.OR^7$, - en donde A^1 es un radical alquilenos con 1 a 9 átomos de carbono y R^7 es un radical alquilo con 1 a 9 átomos de carbono ó -
5 un radical cicloalquilo con 5 a 7 átomos de carbono, siempre que A^1 y R^7 juntamente no contengan mas de 10 átomos de carbono; un radical de la fórmula $-A^2.R^8$, en la cual A^2 es un enlace directo ó un radical alquilenos con 1 a 3 átomos de carbono y R^8 es un radical arilo que se encuentra insustituído ó está
10 sustituido por átomos de halógeno, radicales nitro, radicales alquilo, halogenoalquilo, alcoxi ó alcoxialquilo cada uno con 1 a 3 átomos de carbono ó radicales dialquilamino en donde cada alquilo tiene entre 1 y 3 átomos de carbono;

un radical de la fórmula $-A^3.A^4.R^9$, en la cual A^3 -
15 es un radical alquilenos con 1 a 3 átomos de carbono que lleva como sustituyentes 0, 1 ó 2 radicales alquilo cada uno con 1 a 3 átomos de carbono, A^4 es un átomo de oxígeno ó de azufre, un radical sulfinilo ó un radical alquilimino con hasta 4 átomos de carbono y R^9 es un radical arilo, bencilo ó furfurilo
20 opcionalmente sustituido por radicales hidroxilo, nitro ó fenilo, átomos de halógeno, radicales alquilo, alquenoilo, halogenoalquilo, alcoxi, alquéniloxi ó acilamino con 1 a 4 átomos de carbono ó dialquilamino en donde cada alquilo tiene entre 1 y 3 átomos de carbono; ó

un radical de la fórmula $-A^3.A^5.R^{10}$, en la cual A^3
25 tiene el significado anteriormente expresado, A^5 es un átomo de oxígeno ó de azufre, un radical sulfonilo, sulfinilo, imino ó alquilimino con hasta 4 átomos de carbono ó un enlace directo, ó A^3 y A^5 son individualmente un enlace directo y R^{10}
30 es un radical heterocíclico aromático con 1 ó 2 anillos de 5



ó 6 miembros, conteniendo en un anillo sólomente 1 ó 2 hetero átomos de nitrógeno no adyacentes, y llevando opcionalmente 1 a 3 radicales alquilo ó átomos de halógeno como sustituyentes; cuyo compuesto contiene 0 ó 1 radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono como sustituyentes en el grupo trimetileno; ca
 5 racterizado porque comprende hacer reaccionar un aldehído de fórmula:



15 en la que R^1 , R^2 y R^3 se definen como anteriormente y A es un radical etileno ó cis-vinileno, con un fosfonato de la fórmula $(R^{11}O)_2PO.CH_2COR^6$ ó un fosforano de la fórmula $Ph_3P:CH.COR^6$, en donde R^6 tiene los significados arriba expresados y R^{11} es un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en presencia -
 20 de una base fuerte.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan enonas de fórmula XIV en donde alguno de los R^2 y R^3 , cuando se trata de un radical hidroxilo protegido, es un radical alcanoiloxi con 1 a 10 átomos de carbono, un radical aroiloxi con hasta 15 átomos de carbono ó un radical tetrahidropiran-2-iloxi.

30 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan enonas de fórmula XIV en donde R^1 es un radical carboxilo, hidroximetilo, metoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, n-deciloxicarbonilo, R^2 y R^3 , que pueden ser -

✓



iguales ó distintos son radicales hidroxilo, acetoxi, benzoiloxi, 4-fenilbenzoiloxi, 3,5-dinitrobenzoiloxi ó tetrahidropiran-2-iloxi, y el sustituyente alquilo que puede hallarse presente en el átomo de carbono 2, 3 ó 4, es un radical metilo, y R⁶ y Z tienen los significados arriba expresados en la reivindicación 1.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara metil 15-oxo-9alfa,11 alfa-di(4-fenilbenzoiloxi)-5-cis,13-trans-prostadienoato; metil 15-oxo-9alfa,11 alfa-di(4-fenilbenzoiloxi)-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoato; metil 9alfa,11 alfa-dihidroxi-15-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoato; metil 15-(4-metoximetilfenil)-15-oxo-9alfa,11 alfa-di(4-fenilbenzoiloxi)-16,17,18,19,20-pentanor-5-cis,13-trans-prostadienoato; metil 11 alfa-hidroxi-16-(indol-5-iloxi)-15-oxo-9alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-13-trans-prostadienoato; 1,9alfa-lactona del ácido 11 alfa-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-9alfa-hidroxi-15-oxo-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienónico y metil 11 alfa-hidroxi-15-oxo-9alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-5-cis,13-trans-prostadienoato.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la enona de fórmula XIV se prepara en forma racémica.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la enona de fórmula XIV se prepara en forma ópticamente activa y constituye un precursor de un compuesto farmacéuticamente ó veterinariamente útil, ópticamente activo, de prostaglandina ó similar a la prostaglandina.



7ª.- Procedimiento para la obtención de enonas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 50 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid 4 MAR. 1974

IMPERIAL CHEMICAL
INDUSTRIES LIMITED.

J. GOMEZ ACEDO Y ROSET
D.P. Firmado: L. Gaeta Fernández