



Case AHP - 6023

Int. Cl. ³ <u>C07C/A61K</u>
--

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS ALQUILICOS DE ACIDOS PROSTANOICOS", a favor de la firma estadounidense AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, residente en 685 Third Avenue, Nueva York N.Y. 10017 (EE.UU).

= , =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Extracto del invento

- Se revelan los derivados 15- y/o 16-alquílicos del ácido prost-13-enoico, prosta-4,13-dienoico y prosta-5,13-dienoico 9,15-dioxigenados, sus ésteres alquílicos y sus homólogos, así como un procedimiento para la preparación de estos derivados. Los compuestos poseen propiedades hipotensoras, antihipertensoras, broncoesasmolíticas, inhibidoras de la secreción del ácido gástrico, abortivas, estro-sincronizadoras y reguladoras de la ovulación.
- 5.
10. Asimismo, los compuestos inhiben la agregación de plaquetas y promueven la disgregación de plaquetas agregadas. Se revelan también los métodos para su empleo.



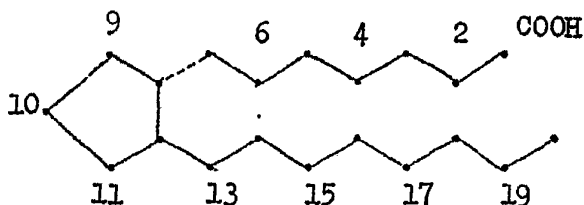
Origen del invento

1. Campo del invento

5. El invento se refiere a derivados de prostaglandina. Más concretamente este invento se refiere a los derivados 9,15-dioxigenados de los ácidos prost-13-enoico, prosta-4,13-dienoico y prosta-5,13-dienoico que tienen substituyentes de alquilo inferior, a sus homólogos, los intermediarios utilizados en su preparación y a un procedimiento para la preparación de estos compuestos.

10. 2. Descripción del arte anterior

15. Una prostaglandina (PG) es un ácido graso C-20 que se encuentra en estado natural. La molécula de la prostaglandina natural contiene un núcleo ciclopentánico con dos cadenas laterales en la configuración trans. La estructura fundamental se denomina ácido prostanoico y se representa, convencionalmente, como sigue:



20. Los efectos químicos y farmacológicos de las prostaglandinas han sido objeto de varias revisiones recientes: por ejemplo, véase E.W. Horton, *Physiol. Rev.*, 49, 122 (1969), J.F. Bagli en "Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1969", C.K. Cain, Ed. Academic Press, New York y Londres, 1970, p. 170, y J.E. Pike en "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products", Vol. 28, W. Herz, y colaboradores, Eds., Springer Verlag, New York, 1970, pág.

25.



313.

Los efectos farmacológicos que se sabe están asociados con las prostaglandinas se refieren al sistema reproductivo, cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal y renal.

5.

El interés creciente en estos productos naturales ha motivado un reciente esfuerzo bastante extenso para la síntesis de las prostaglandinas y sus análogos. Entre estas síntesis se encuentran diversos métodos sintéticos para la preparación de derivados 9,15-dioxigenados del ácido prostanoico o prost-13-enoico. Por ejemplo, la síntesis del primer derivado de ácido prostanoico 9,15-

10.

-dioxigenado con actividad farmacológica, el ácido 9xi,

15xi-dihidroxi prost-13-enoico (11-desoxiprostaglandina F₁)

15.

se expuso con detalle por J.F. Bagli, T. Bogri y R. Deghenghi, Tetrahedron Letters, 465 (1966). Una sustancial simplificación y modificación de dicho procedimiento fue descrita por Bagli y Bogri en la patente estadounidense nº

3.455.992, expedida el 15 de Julio de 1969, con la que se

20.

obtuvieron el ácido 9xi,15xi-dihidroxi prost-13-enoico,

así como sus homólogos, véase también Bagli y Bogri, Tetrahedron Letters, 5 (1967).

25.

Ulteriores perfeccionamientos en la síntesis de los derivados 9,15-dioxigenados del ácido prostanoico han sido descritos por Bagli y Bogri en Tetrahedron Letters, 1639 (1969) y German Offenlegungsschrift nº

1.953.232, publicada en 30 de abril de 1970 y en la patente

británica nº 1.097.533, publicada el 3 de enero de

1968.



- Otras síntesis recientes de derivado 9,15-dioxigenados se exponen en la patente belga nº 766.521, publicada el 3 de noviembre de 1971, P. Crabbé y A. Guzman, Tetrahedron Letters, 115 (1972), M.P.L. Caton, y colaboradores., Tetrahedron Letters, 773 (1972), C.J. Sih, y colaboradores, Tetrahedron Letters, 2435 (1972), F.S. Alvarez, y colaboradores, J. Amer. Chem. Soc., 94 7823 (1972), A.F. Kluge, y colaboradores, J. Amer. Chem. Soc., 94, 9256 (1972) y N.A. Abraham, Tetrahedron Letters, 451, 1973.
- 5.
- 10.

- Más recientemente, Bagli y Bogri han extendido el alcance de su procedimiento para preparar derivados 9,15-dioxigenados de ácido prostanoico incluyendo la preparación de derivados de ácido 9-oxo-15-hidroxi-prostanoico con un sustituyente alquílico en la posición 15, patente estadounidense nº 3.671.570, expedida el 20 de junio de 1972. Estos derivados 15-alquílicos poseen propiedades hipotensoras, antihipertensoras, broncoespasmodíticas e inhibidoras de la secreción del ácido gástrico, así como inhibidoras de la agregación de plaquetas y promotoras de la disgregación de plaquetas agregadas.
- 15.
- 20.

- Es notable que los derivados de ácido prostanoico 9,15-dioxigenados antes descritos poseen una serie de las actividades biológicas de los compuestos naturales, si bien carecen del 11-hidroxilo de estos últimos.
- 25.

En las series naturales se ha prestado atención, recientemente, sobre ciertos derivados 15-metílicos y 16,16-dimetílicos.

Se ha expuesto que los ésteres metílicos de



- PGF₂alfa de 15-metilo y de PGE₂ de 15-metilo interrumpen la gestación en el simio y en el humano, K.T. Kirton y colaboradores, Ann. N.Y. Acad. Sci., 180, 445 (1971). Además se ha expuesto que la PGE₂ 15(R)-metilo y 15-(S)-metilo
5. inhiben la secreción gástrica, véase Medical World News, 20 de octubre de 1972, p. 70M. Asimismo, se ha descrito el éster metílico de PGE₂ de 16,16-dimetilo como efectivo inhibidor de la secreción del ácido gástrico, Chemistry, and Engineering News, 16 de octubre de 1972, p.12.
10. A esto respecto debe hacerse constar que las PGE₁, PGE₂, PGF₁-alfa y PGF₂-alfa tienen la desventaja de ser relativamente inestables, véase T.O. Oesterling y colaboradores, J. Pharm. Sci., 61 1861 (1972). Por ejemplo, es bien sabido que el grupo 11-hidroxílico de la
15. PGE₁ y PGE₂ participa de forma efectiva en las reacciones de deshidratación bajo condiciones básicas y ácidas, véase S. Bergstrom y colaboradores, J. Biol. Chem. 238, 3555 (1963), E.J. Corey y colaboradores., J. Amer. Chem. Soc., 90, 3245 (1968), J.E. Pike y colaboradores., J. Org. Chem. 34, 3552 (1969) y "The Prostaglandins, Progress in Research", S.M.M. Karim, Ed., Wiley-Interscience, New York, 1972, pág. 10.
20. Según resultará evidente para los expertos en el arte, esta desventaja inherente de los compuestos naturales debe siempre tenerse en cuenta cuando se conside-
25. ran los aspectos prácticos de preparación, formulación y almacenado de estos compuestos. Por el contrario, los compuestos del presente invento están exentos de esta desventaja.

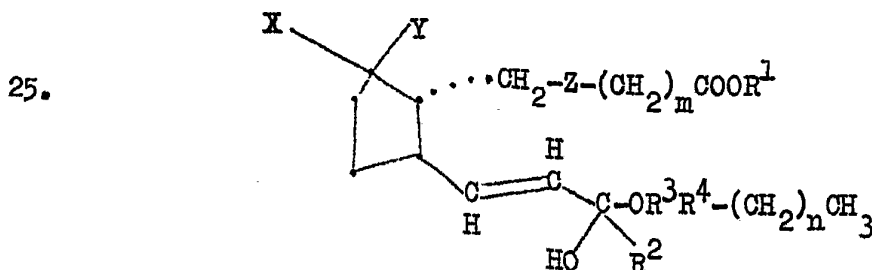


En resumen, si bien se ha expuesto que los derivados 15-alquilados de los derivados de ácidos prostanoicos 9,15-dioxigenados, o sea, las 11-deoxiprostaglandinas y los derivados de las prostaglandinas naturales 15- y 16-alquilados exhiben efectos sobre el sistema gastrointestinal y si bien se ha expuesto que ciertos ésteres metílicos de los derivados naturales 15-alquilados poseen efectos sobre el sistema reproductor, resultará evidente que estos últimos efectos no se han asociado nunca con los análogos 15- y/o 16-alquílicos de los derivados 9,15-dioxigenados.

El objeto del presente invento es la revelación del descubrimiento de ciertos derivados 15-alquilados y/o 16-alquilados de los derivados de ácido prostanoico 9,15-dioxigenados que poseen una sorprendente elevada actividad con respecto a los efectos sobre el sistema reproductor. Más concretamente, los compuestos de este invento son agentes efectivos para inducir el aborto y para la sincronización del estro y la regulación de la ovulación en los animales.

Resumen del invento

Los compuestos preparados según el procedimiento de este invento se representan por medio de la fórmula I:



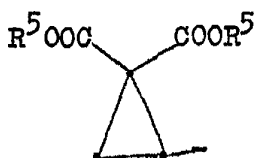


en la que

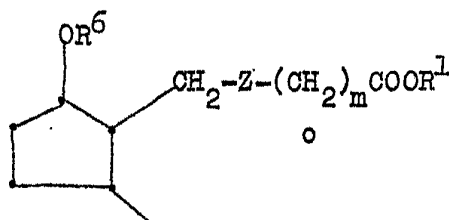
- m es un número entero comprendido entre cero y dos,
- n es un número entero comprendido entre dos y cinco,
5. X e Y juntos representan oxo, o
 X representa hidroxilo e
 Y representa hidrógeno,
10. Z representa el radical $-(CH_2)_3$, cis-CH=CH-CH₂-
 o cis-CH₂-CH=CH-,
 R¹ es hidrógeno o alquilo inferior y
 R², R³ y R⁴ son cada uno hidrógeno o alquilo inferior
 con la condición que uno, por lo menos, de
 R², R³ o R⁴ sea alquilo inferior y uno, por lo
 15. menos, de R², R³ o R⁴ sea hidrógeno.

Entre los compuestos preferidos de este invento se encuentran los compuestos de la fórmula I en donde m es el número entero dos y n es el número entero tres.

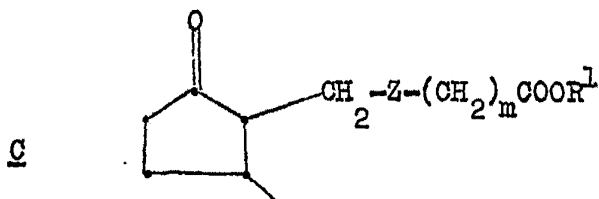
20. Los compuestos de la fórmula I se preparan según un procedimiento en el que el material de partida es el aldehído de la fórmula L-CHO (2) donde L es el radical A, B o C:



A



B

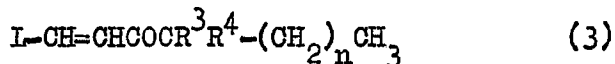


en donde

5. R^1 y R^5 son, cada uno, alquilo inferior
 R^6 es un radical apropiado para la protección de un grupo hidroxílico y
 Z y m tienen el significado expuesto antes.

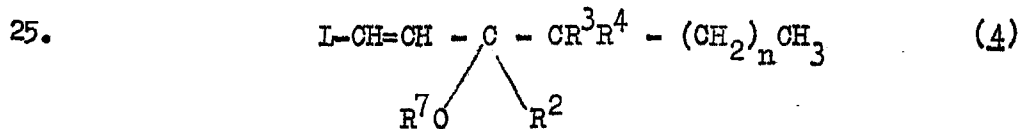
10. Según sea la naturaleza de L del aldehído de la fórmula $L-CHO$, el procedimiento de este invento se prepara del modo siguiente:

15. En el caso donde L del aldehído de la fórmula $L-CHO$ es el radical A , el aldehído se trata con un reactivo Wittig de la fórmula $(AlqO)_2POCH_2COCR^3R^4-(CH_2)_nCH_3$ en donde Alq es un alquilo que contiene de uno a tres átomos de carbono y R^3 , R^4 y n tienen el significado expuesto antes para obtener el compuesto respectivo de la fórmula 3



en la que

20. L , R^3 , R^4 y n tienen el significado expuesto antes; luego se trata el compuesto de la fórmula 3 antes citado con un borohidruro metálico o un haluro de magnesio de alquilo inferior para obtener el compuesto respectivo de la fórmula 4





en la que

L es el radical A tal como se ha definido anteriormente,

R³, R⁴ y n tienen el significado aquí indicado,

5. R⁷ es hidrógeno y

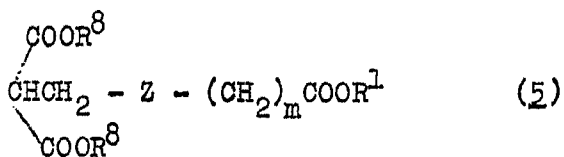
R² es hidrógeno o alquilo inferior, respectivamente;

seguido, opcionalmente, del tratamiento del compuesto de la fórmula 4, así obtenido, con un reactivo cuya efectividad se conoce para convertir un grupo hidroxílico de compuestos conocidos en un grupo hidroxílico protegido, para obtener el compuesto respectivo de la fórmula 4 en la que L es el citado radical A, R², R³, R⁴ y n tienen el significado aquí indicado y R⁷ es un radical apropiado para proteger un grupo hidroxílico.

15.

A continuación se trata el presente compuesto de la fórmula 4 con un derivado de éster malónico de la fórmula 5

20.

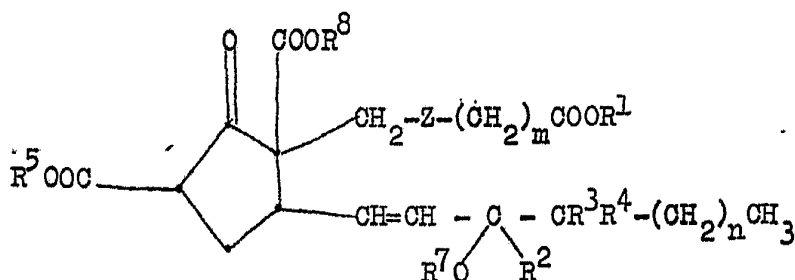


en la que

R¹ y R⁸ representan, cada uno, alquilo inferior y

25.

Z y M tienen el significado aquí expuesto, en presencia de una base, con lo que los compuestos de las fórmulas 4 y 5 sufren una condensación catalizada por base para obtener el triéster de diclopentanona respectivo de la fórmula 6,



5.

en la que

m, n, Z, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁸ tienen el significado antes expuesto,

R¹ es alquilo inferior y

10.

R⁷ es hidrógeno o un radical apropiado para proteger un grupo hidroxílico,

tratando a continuación, cuando R⁷ es un radical apropiado para proteger un grupo hidroxílico, el triéster de ciclo-pentanona de la fórmula 6 antes citado con un agente conocido por su efectividad para separar dicho grupo protector con el fin de obtener el compuesto respectivo de la fórmula 6 en donde R⁷ es hidrógeno.

15.

El presente compuesto de la fórmula 6 se trata

ahora con una base en presencia de agua para obtener el compuesto ceto respectivo de la fórmula I, en donde m, n, Z, R², R³ y R⁴ tienen el significado aquí expuesto, X e Y juntos son oxo y R¹ es hidrógeno; a continuación se trata,

20.

si se desea, el compuesto antes citado con un alcohol inferior conteniendo de uno a tres átomos de carbono en

25.

presencia de un catalizador de ácido para obtener el derivado de éster respectivo de la fórmula I en donde m, n, Z, R², R³ y R⁴ tienen el significado aquí expuesto, X e Y juntos son oxo y R¹ es alquilo inferior.

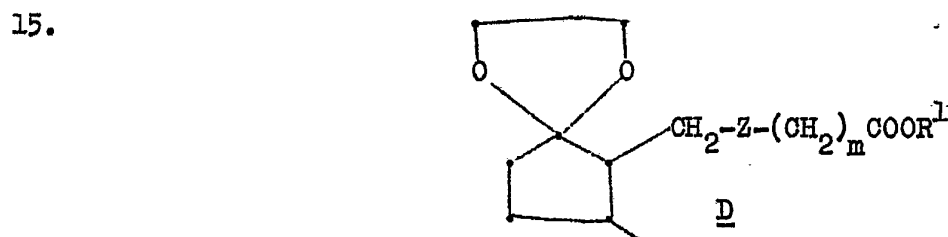


- Alternativamente, en el caso de que L del aldehído de la fórmula L-CHO sea el radical B, se trata el aldehído con el reactivo de Wittig anterior de la fórmula $(AlqO)_2POCH_2COCHR^3R^4(CH_2)_nCH_3$ en donde Alq es un alquilo conteniendo de uno a tres átomos de carbono y R^3 , R^4 y n tienen el significado antes expuesto, para obtener el compuesto respectivo de la fórmula 3, antes referido, en donde L es el radical B con el significado antes expuesto y R^3 , R^4 y n tienen el significado referido antes.
- 5.
10. A continuación se trata el compuesto de la fórmula 3 con un borohidruro metálico o con un haluro de magnesio de alquilo inferior para obtener el compuesto respectivo de la fórmula 4, tal como se ha expuesto antes, en donde L es el radical B que tiene el significado aquí definido, R^3 , R^4 y n tienen el significado aquí expuesto,
15. R^7 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o alquilo inferior respectivamente, sometiendo luego el último compuesto a condiciones que se conoce son efectivas para separar el radical apropiado para proteger un grupo hidroxílico de compuestos conocidos, con el fin de obtener el compuesto respectivo de la fórmula I en donde m, n, Z, R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado aquí expuesto, X es hidroxilo, Y es hidrógeno y R^1 es alquilo inferior.
20. A continuación, se trata, si se desea, el compuesto citado anteriormente de la fórmula I, en donde R^2 es alquilo inferior, con un agente oxidante para obtener el compuesto ceto respectivo de la fórmula I, en la que m, n, Z, R^3 y R^4 tienen el significado indicado antes, R^1 y R^2 son alquilo inferior y X e Y juntos son oxo.
- 25.



51. Asimismo, en forma alternativa, en el caso en que L del aldehído de la fórmula I-CHO sea el radical C, se trata al aldehído con un respectivo de Wittig de la fórmula $(AlqO)_2POCH_2COCR^3R^4-(CH_2)_nCH_3$, en donde Alq es un alquilo con uno a tres átomos de carbono, R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno o alquilo inferior, con la condición de que uno, por lo menos, de R^3 o R^4 sea alquilo inferior y n tiene el significado antes referido, para obtener el compuesto respectivo de la fórmula 3 antes referida; en donde L es el radical C tal como se ha definido anteriormente y R^3 , R^4 y n tienen el significado antes expuesto.

10. A continuación se convierte el compuesto ceto de la fórmula 3 en un derivado cetálico respectivo, o sea en el compuesto de la fórmula 3, en donde L es el radical D:



en la que

20. Z y m tienen el significado antes expuesto y R^1 es alquilo inferior,

tratando el compuesto ceto citado con etilenglicol en presencia de un catalizador de ácido.

25. Luego se trata el derivado cetálico de la fórmula 3 con un borohidruro metálico para obtener el compuesto respectivo de la fórmula 4, antes referida, en donde L es el citado radical D, R^3 R^4 y n tienen el significado aquí expuesto, R^2 es hidrógeno y R^7 es hidrógeno, a lo



que sigue el tratamiento del referido compuesto citado anteriormente con un ácido en presencia de agua para obtener el compuesto respectivo de la fórmula I.

5. A continuación se convierte, si se desea, el compuesto estérico antes citado de la fórmula I, en donde R^1 es alquilo inferior, obtenido según cualquiera de las elaboraciones del procedimiento antes referido, en su ácido libre respectivo, un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es hidrógeno, mediante tratamiento con una base en presencia de agua.
- 10.

- Asimismo, se trata, si se desea, el compuesto ceto antes citado de la fórmula I en donde X e Y juntos son oxo, obtenido según cualquiera de las elaboraciones del procedimiento antes referido, con un borohidruro complejo, para obtener el compuesto respectivo de la fórmula I, en donde X es hidroxilo e Y es hidrógeno.
- 15.

Detalles del invento.

- El sistema numérico aplicado a los compuestos de este invento, tal como se utiliza a continuación, se refiere al núcleo del ácido omega-ciclopentil-alcanoico inferior.
- 20.

- Una característica de este invento estriba en que el procedimiento aquí descrito conduce a los compuestos de la fórmula I en donde las dos cadenas laterales se encuentran en la configuración trans característica de las prostaglandinas naturales. Asimismo, al igual que en las prostaglandinas naturales, un doble enlace en la cadena lateral de ácido de los compuestos de este invento tiene la
- 25.



configuración cis y el doble enlace de la cadena lateral que comporta el grupo hidroxílico tiene la configuración trans.

- Los compuestos de este invento con uno o más átomos de carbono, pueden encontrarse, a pesar de las consideraciones precedentes, en forma de diversos isómeros estereoquímicos. Más concretamente, los compuestos se producen en forma de una mezcla de racematos. Estas mezclas resultan de los centros asimétricos que comportan un grupo hidroxílico y pueden separarse para formar racematos puros, en etapas apropiadas, según métodos bien conocidos en el arte, tal como, por ejemplo, se expone a continuación. Asimismo, siguiendo métodos conocidos, los racematos pueden resolverse, si se desea, en enantiomorfos. Debe hacerse constar que estos racematos y enantiomorfos se incluyen dentro del alcance del presente invento.
- 5.
- 10.
- 15.

- Además, debe hacerse constar que las representaciones gráficas aquí utilizadas para ilustrar los compuestos de este invento se construyen con la inclusión de dichos racematos y enantiomorfos. Por ejemplo, en la fórmula I la línea de trazos que une la cadena lateral de ácido al anillo ciclopentánico y la línea continua que une la cadena lateral que comporta el grupo hidroxílico se utilizan con el fin de ilustrar la relación trans de estas dos cadenas laterales y no debe construirse en el sentido de limitación de los compuestos a un enantiomorfo sino en el sentido de que incluya todos los enantiomorfos posibles que posean esta relación trans.
- 20.
- 25.

Se incluyen, asimismo, en este invento las sales



- aceptables en farmacia de los ácidos de la fórmula I en donde R^1 es hidrógeno. Estos compuestos se transforman, con rendimiento excelente, en las sales respectivas aceptables en farmacia neutralizando estos últimos compuestos con la base inorgánica u orgánica apropiada. La relativa estabilidad del ácido facilita esta transformación. Las sales poseen las mismas actividades que los compuestos de ácido respectivos cuando se administran a animales, pudiendo utilizarse de igual modo. Las bases inorgánicas apropiadas para formar estas sales incluyen, por ejemplo, los hidróxidos, los carbonatos, los bicarbonatos o los alcoxi-
 5. dos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Las bases orgánicas apropiadas incluyen las aminas siguientes: mono-, di- y trialquilaminas inferiores, cuyos radicales alquílicos contengan 3 átomos de carbono a lo sumo, como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, di- y trietilamina, metiletilamina, y similares; mono- di-
 10. y trialcanolaminas, los radicales de alcanol que contengan 3 átomos de carbono a lo sumo, como mono-, di- y trietanola-
 15. mina; alquilendiaminas que contengan 6 átomos de carbono a lo sumo, como hexametilendiamina; bases cíclicas saturadas o insaturadas que contengan 6 átomos de carbono a lo sumo, como pirrolidina, piperidina, morfolina, piperacina y sus derivados N-alquílicos y N- hidroxialquílicos, como
 20. N-metil-morfolina y N-(2-hidroxietil)-piperidina, así como piridina. Además, pueden citarse las sales cuaternarias respectivas, como el tetraalquilo (por ejemplo el tetrame-
 25. tilo), alquil-alcanol (por ejemplo metil-trietanol y tri-



metil-monoetanol) y las sales cíclicas de amonio, por ejemplo las sales de N-metil-piperidino, N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-pirrolidinio, N,N-dimetilmorfolinio, N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-morfolinio, N,N-dimetil-piperidinio y N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-piperidinio, que se caracteriza por una solubilidad especialmente buena en el agua. Sin embargo, en principio, pueden utilizarse todas las sales amónicas que sean fisiológicamente compatibles.

Las transformaciones en las sales pueden llevarse a cabo siguiendo diversos métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, en el caso de sales inorgánicas, se prefiere disolver el ácido elegido en agua que contenga, por lo menos, una cantidad equivalente de un hidróxido, carbonato o bicarbonato correspondiente a la sal inorgánica deseada. La reacción se lleva a cabo, de conveniencia, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, metanol, etanol, dietilano y similares. Por ejemplo, el citado empleo de hidróxido sódico, carbonato sódico o bicarbonato sódico proporciona una solución de la sal sódica. La evaporación del agua o la adición de un disolvente miscible en agua de moderada polaridad, por ejemplo, un alcohol inferior o un alcanona inferior proporciona la sal inorgánica sólida, en caso que se desee dicha forma.

Para obtener una sal amónica se disuelve el ácido elegido en un disolvente apropiado de polaridad moderada o inferior, por ejemplo, etanol, acetona, acetato de etilo, éter dietílico y benceno. Luego se adiciona a dicha solución, por lo menos, una cantidad equivalente de la amina correspondiente al catión deseado. En caso de



que no precipite la sal resultante, ésta puede obtenerse normalmente en forma sólida mediante la adición de un diluyente miscible de baja polaridad, por ejemplo, benceno o éter dietílico o mediante evaporación.

5. En caso de que la amina sea relativamente volátil, puede separarse fácilmente cualquier exceso mediante evaporación. Se prefiere utilizar cantidades equivalentes de las aminas menos volátiles.

10. Las sales en donde el catión es amonio cuaternario se obtienen mezclando el ácido elegido con una cantidad equivalente del hidróxido amónico cuaternario, respectivo en solución acuosa, seguido de la evaporación del agua.

15. El término "alquilo inferior", tal como aquí se utiliza, denota grupos alquílicos de cadena lineal que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluye el metilo, etilo y propilo.

20. El término "borohidruro complejo" tal como aquí se utiliza, denota los borohidruros metálicos, incluyendo borohidruro sódico, borohidruro potásico, borohidruro lítico, borohidruro de zinc y similares, y borohidruros de trihidrocarbilo incluyendo hidruro de litio-9-alquil-9-borabicyclo-[3,3,1]-nonilo, en donde el alquilo contiene de uno a siete átomos de carbono, de preferencia hidruro de litio-9-terciobutil-9-borabicyclo[3,3,1]-nonilo, preparado según el procedimiento descrito en German Offenlegungsschrift 2.207.987, publicada el 31 de Agosto de 1972, borohidruro de litio-diisopinocampfenil-terciobutilo e hidruro de litio-2-hexil-4,8-dimetil-2-borobicyclo[3,3,1]-
- 25.



-nonilo, descrito por E.J. Corey y colaboradores, J. Amer Chem. Soc., 93; 1491 (1971), hidruro de litio-perhidro-9b-borofenalilo, descrito por H.C. Brown y W.C. Dockason, J. Amer. Chem. Soc. 92, 709 (1970) y similares.

- 5. Los compuestos de la fórmula I poseen interesantes propiedades farmacológicas cuando se ensayan en pruebas farmacológicas corrientes. En particular se ha encontrado que poseen propiedades hipotensoras, antihipertensoras, broncoespasmodíticas, inhibidoras de la secreción del ácido gástrico, abortivas y estrosincronizadoras y reguladoras de la ovulación, lo que hace que sean útiles para el tratamiento de estados asociados con presión sanguínea elevada, para el tratamiento de estados asmáticos, para el tratamiento de estados patológicos asociados con secreción excesiva de ácido gástrico, como, por ejemplo, úlcera péptica, para el control de la natalidad y para la relación conyugal animal. Además, los compuestos de este invento inhiben la agregación de las plaquetas y promueven la disgregación de plaquetas agregadas y son útiles como agentes para prevenir y tratar la trombosis.
- 10.
- 15.
- 20.

Más concretamente, cuando se probaron estos compuestos en una modificación de las pruebas para determinar las actividades hipotensoras descritas en "Screening Methods in Pharmacology", Academic Press, New York y Londres 1965, páginas 146, utilizando como animal de prueba el gato con anestesia de uretano-cloralosa y midiendo la presión sanguínea arterial media antes y después de la administración intravenosa de los compuestos, exhibieron utilidad como agentes hipotensores. Cuando se probaron en la rata hiper-

- 25.



tensa renal, preparada según el método de A. Grollman descrito en Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 7, 102 (1954) midiendo la presión sanguínea según el método descrito por H. Kersten, J. Lab. Clin. Med., 32, 1090 (1947), exhibieron utilidad como agentes antihipertensores.

5.

Además, cuando se probaron los compuestos de este invento en una modificación del método de prueba descrito por A.K. Armitage y colaboradores, Brit. J. Pharmacol., 16, 59 (1961), se encontró que aliviaron los espasmos bronquiales y resultaron útiles como agentes broncoespasmolíticos.

10.

Además, los compuestos de este invento, cuando se administraron a las ratas en el método de prueba descrito por H. Shay y colaboradores, Gastroenterol., 26 906 (1954), se encontró que inhibieron la secreción del ácido gástrico y resultaron útiles como agentes inhibidores de la secreción del ácido gástrico.

15.

Por otra parte, cuando se probaron los compuestos de este invento en una modificación del método de prueba descrito por G.V.R. Bom, Nature, 194, 927 (1962) utilizando el agregómetro fabricado por Bryston Manufacturing Limited, Roxdale, Ontario, Canada, exhibieron la inhibición de la agregación de plaquetas y promovieron la disgregación de plaquetas agregadas y resultaron útiles como agentes para la prevención y tratamiento de la trombosis.

20.

Cuando se utilizan los compuestos de este invento como agentes hipotensores y anti-hipertensores, como agentes inhibidores de la secreción del ácido gástrico en animales de sangre caliente, por ejemplo en gatos o ratas,

25.



- como agentes para prevenir o tratar la trombosis, o como agentes broncoespasmodicos, s6los o en combinaci6n con veh6culos aceptables en farmacia, sus proporciones se determinan seg6n su solubilidad, la v6a de administraci6n elegida y la pr6ctica biol6gica com6n. Los compuestos de este invento pueden administrarse por v6a oral en forma s6lida conteniendo excipientes como almid6n, lactosa, sacarosa, ciertos tipos de arcilla y agentes saborizantes y de revestimiento. Sin embargo, estos compuestos se administran, de preferencia, por via parenteral en forma de soluciones est6riles que pueden contener tambi6n otros solutos, por ejemplo, cloruro s6dico o glucosa suficiente para hacer la soluci6n isot6nica. Los compuestos de este invento se administran, de preferencia, en forma de aerosoles cuando se utilizan como agentes broncoespasmodicos.

- La dosis de estos agentes hipotensores, antihipertensores, inhibidores de la secreci6n de 6cido g6strico o agentes broncoespasmodicos o agentes para prevenir y tratar la trombosis variar6 seg6n las formas de administraci6n y el paciente particular que se someta a tratamiento. Los tratamientos se inician, por lo general, con peque6as dosis, sustancialmente inferiores a las dosis 6ptimas de los compuestos. A continuaci6n se procede al aumento de las dosis, en peque6as cantidades, hasta que se alcanzan los efectos 6ptimos para el caso tratado. Por lo general, los compuestos de este invento se administran, preferentemente, con un nivel de concentraci6n que ofrezca generalmente resultados efectivos sin producir ning6n efecto secundario da6ino o perjudicial, y de preferencia,



- con un nivel que está comprendido entre 0,1 mg, aproximadamente, y 10,0 mg, aproximadamente, por kilo, si bien puede alterarse este nivel tal como se ha expuesto anteriormente. Sin embargo, el nivel de dosificación más apropiado que se utiliza para obtener resultados efectivos está comprendido entre unos 0,5 mg y 5 mg por kilo. Cuando los compuestos de este invento se administran en forma de aerosoles, el líquido que ha de nebulizarse, por ejemplo agua, alcohol etílico, diclorotetrafluoroetano y diclorodifluorometano, contiene de preferencia de 0,005 a 0,05% del ácido, o un metal alcalino atóxico su sal amónica o amínica o el éster de la fórmula I.
- 5.
- 10.

- Además, cuando los compuestos de este invento se prueben según el método de A.P. Labhsetwar, Nature, 230, 528 (1971), en donde el compuesto se administra por vía subcutánea, cada día, a hamsters gestantes los días 4, 5 y 6 de la preñez, sacrificándose a continuación los animales al 7º día de la preñez y contándose el número de abortos, los compuestos manifiestan propiedades abortivas.
- 15.

- Por ejemplo, se obtuvo el aborto completo de todos los animales cuando se probaron los siguientes compuestos de la fórmula I según este método con las dosis que se exponen:
- 20.

- ácido trans, cis-7-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-5-oxo-ciclopentil]-5-heptenoico (ejemplo 59), 2,5 mg/kg/día,
- 25.
- ácido trans, cis-7-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-5-oxo-ciclopentil]-4-heptenoico (ejemplo 59) 2,5 mg/kg/día,
- y
- ácido trans, cis-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octe-



nil)ciclopentil]-5-heptanoico (ejemplo 75), 0,5 mg/kg/día.

5. La potencia de los compuestos insaturados antes referidos es especialmente notable si se considera que el análogo 15-metilico completamente saturado, el ácido 2-(3-hidroxi-3-metil-octil)-5-oxociclopentanheptanoico, descrito en la patente estadounidense 3.671.570, antes citada, no produce el aborto completo en la prueba anterior con dosis inferiores a 30 mg/kg/día.

10. Además, los compuestos de este invento son útiles para inducir los dolores de parto en animales gestantes cuando ha expirado el plazo o en la proximidad de éste. Cuando los compuestos de este invento se utilizan como agentes para abortar o para inducir los dolores de parto, los compuestos se administran por vía intravenosa con una dosis de 0,01 a 100 mg/kg y minuto hasta que se obtiene el efecto deseado.

15. Además, los compuestos de la fórmula I son útiles para la sincronización del estro y para la regulación de la ovulación en animales.

20. Con frecuencia es deseable sincronizar el estro de los animales domésticos, por ejemplo, caballos, ganado vacuno, ovejas, cerdos o perros, con el fin de poder llevar a cabo el apareado o la inseminación artificial con una hembra de la cualidad genética deseada bajo condiciones óptimas. En la práctica anterior esto se ha llevado a cabo administrando a los animales un agente inhibidor de la ovulación, retirando la administración de dicho agente poco antes de la fecha elegida para el apareado o la inseminación artificial y confiando en la producción natural de LH y

25.



- FSH para inducir la ovulación y para producir el estro o administrando gonadotropinas. Sin embargo, este procedimiento no resultó totalmente satisfactorio debido a que la ovulación en un tiempo predeterminado únicamente se producía en una cierta proporción de animales cuando no se utilizaban gonadotropinas. Por otra parte, el elevado coste de las gonadotropinas y los efectos secundarios derivados de su administración hacen este método impropio. Ahora resulta posible obtener una sincronización sustancialmente completa de la ovulación y del estro tratando los animales de un grupo dado con el compuesto de la fórmula I antes del período de tiempo predeterminado para el aparato o la inseminación artificial, con el fin de obtener la ovulación y el estro dentro de dicho intervalo de tiempo. La demora en el principio de la ovulación y el estro, siguiendo la administración del compuesto de este invento, varía según la especie del animal. Por ejemplo, en los roedores como son las ratas o los hamsters la ovulación tiene lugar dentro de 18 horas después de la administración del compuesto y en el caballo la ovulación se produce, normalmente, dentro de una semana, después de la administración del compuesto.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Más concretamente, la sincronización del estro y la regulación de la ovulación en el caballo se obtiene con la administración del compuesto de la fórmula I, ya sea al azar a un grupo de caballos durante la vida del corpus luteum (normalmente del 5º al 16º día del ciclo) o de dos a tres días antes del inicio previsto del estro. El compuesto, por ejemplo, el ácido trans-cis-7-[2alfa-
- 25.



-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptanoico, se administra por infusión intrauterina, por vía subcutánea o por vía intramuscular en soluciones estériles. Se administra una dosis comprendida entre 1, aproximadamente y 100 mg/1000 lb, aproximadamente, de preferencia de 5 a 25 mg/1000 lb, en forma de una dosis única o se prolonga durante un período de 72 horas. En la práctica es preferible administrar la mitad de la dosis total durante dos días consecutivos para esta última forma de administración. Por ejemplo, en un grupo de caballos que reciben este medicamento el segundo y tercer día antes del estro esperado, el estro se produce al cabo de 24 a 48 horas al que sigue, a su vez, la ovulación de la mayoría de animales después de transcurridos de cuatro a seis días lo que se determina por el palpado rectal de los ovarios.

5.

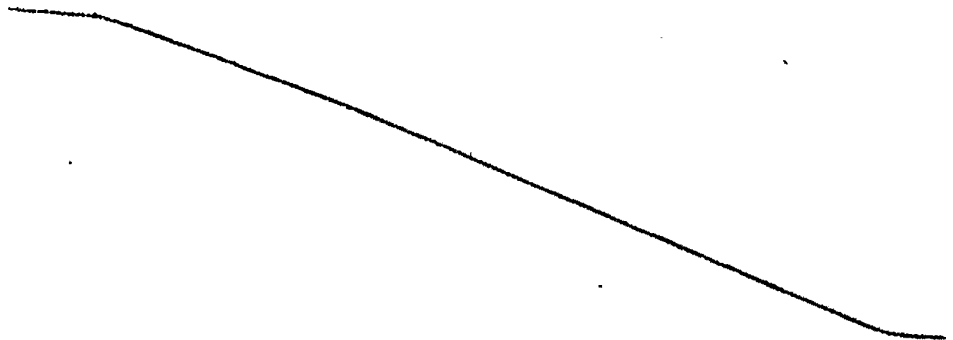
10.

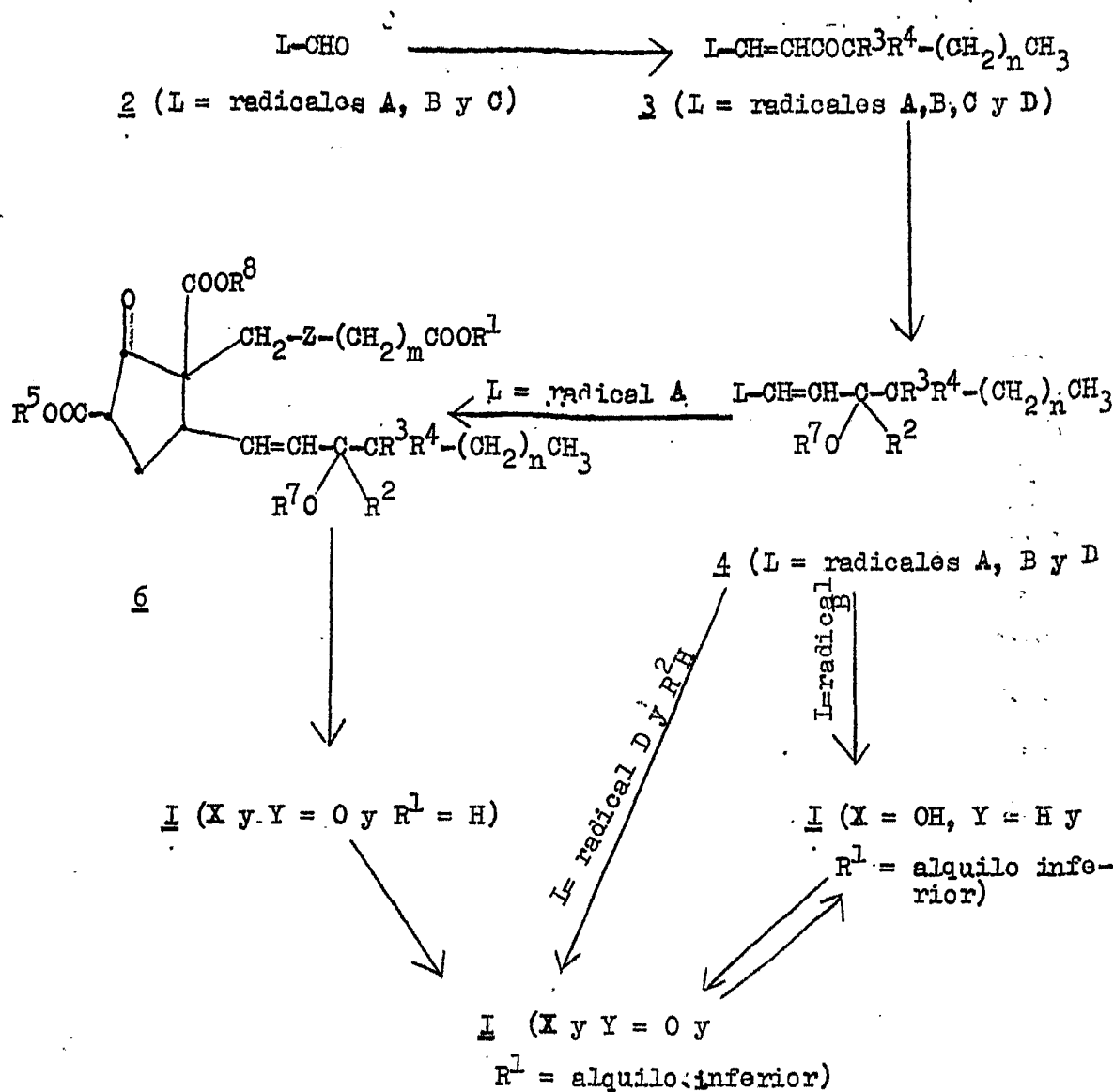
15.

En un grupo testigo que no recibe medicamento el desarrollo de la ovulación se produce en forma bastante irregular entre el tercer y octavo día después del inicio del estro.

20.

El procedimiento de este invento puede ilustrarse tal como se representa en el esquema circulatorio que figura a continuación





Con referencia a los materiales de partida requeridos para el procedimiento anterior, ha sido descrito por D.T. Warner, J. Org. Chem., 24, 1536 (1959) el aldehido de la fórmula L-CHO en donde L es el radical A en el que R⁵ es etilo. Siguiendo el procedimiento aquí descrito para la preparación de dicho aldehido y utilizando el dialquilo(inferior) bromomalonato se obtienen los aldehidos de la fórmula L-CHO en donde L es el radical A en el que



R⁵ es un alquilo inferior distinto del etilo.

- El aldehído de la fórmula L-CHO, donde L es el radical B o C, se prepara según el procedimiento descrito en la solicitud de patente estadounidense copendiente nº 5. 259.896, depositada el 5 de junio de 1972. En resumen, estos materiales de partida, se preparan del modo siguiente (los símbolos m y Z de la descripción que sigue tienen el significado indicado anteriormente): Se trata con nitrometano un éster de alquilo inferior de 2-(omega-carboxi-(CH₂)_m-Z-CH₂) ciclopent-2-en-1-ona, de preferencia el éster metílico, preparado en forma conveniente tratando una 2-(omega-carboxi-(CH₂)_m-Z-CH₂) ciclopent-2-en-1-ona (7) véase mas adelante, con un alcohol inferior conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, de preferencia metanol y ácido p-toluensulfónico, en presencia de un alcóxido inferior de metal alcalino, de preferencia metóxido sódico, para obtener el éster de alquilo inferior respectivo, de preferencia el éster metílico, de una 2-(omega-carboxi-(CH₂)_m-Z-CH₂)-3-nitrometilciclopentan-1-ona. Se reduce el grupo l-ceto de este último con borohidruro sódico para obtener el éster de alquilo inferior respectivo de 2-(omega-carboxi-(CH₂)_m-Z-CH₂-3-nitrometilciclopentan-1-ol, de preferencia el éster metílico.
- 10.
- 15.
- 20.

- Se convierten los dos últimos compuestos, la 3-nitrometilciclopentan-1-ona y el 3-nitrometilciclopentan-1-ol, en sus formas ácidas respectivas mediante tratamiento con una base fuerte tal como un alcóxido inferior de metal alcalino, de preferencia metóxido sódico, o un hidróxido alcalinometálico acuoso, de preferencia hidróxido sódico.
- 25.

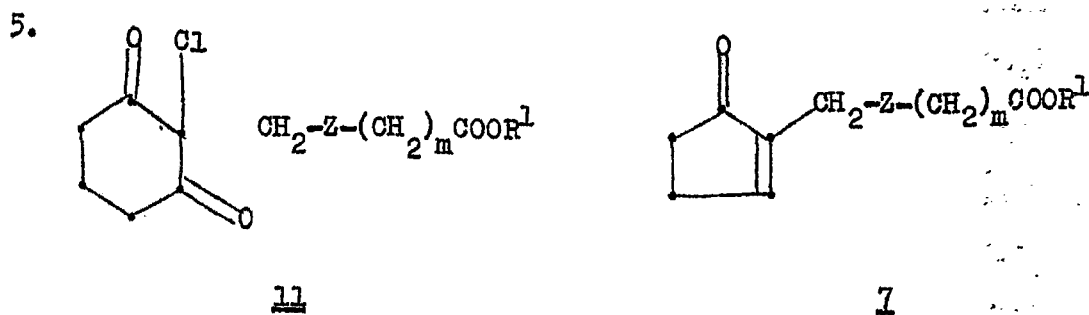
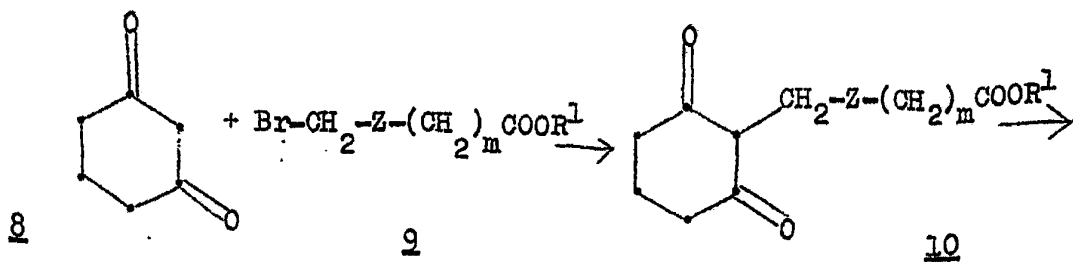


- dico, y se adiciona la solución resultante de la sal alcalinometálica del ácido nítrico respectivo a una solución acuosa fría de un ácido mineral, de preferencia ácido sulfúrico diluido a una temperatura comprendida entre unos -10°C y unos 25°C, de preferencia alrededor de 0°C. La extracción de la mezcla con un disolvente inmisible en agua, de preferencia éter dietílico y la evaporación de éste dá, respectivamente, el 3-aldehído respectivo, o sea el material de partida cetoaldehídico deseado de la fórmula L-CHO, donde L es el radical C, y el hidroxialdehído sin proteger, precursor del material de partida deseado de la fórmula L-CHO en donde L es el radical B. A continuación se transforma este último precursor en el material de partida deseado de la fórmula L-CHO donde L es el radical B en el que R⁶ es un radical apropiado para proteger un grupo hidroxílico, por ejemplo, tetrahidropiran-2-il (THP), trimetilsilil (TMS), dimetilisopropilsilil (DMIS) y butilo terciario. Esta transformación se lleva a cabo tratando el precursor con un reactivo que se sabe es efectivo para convertir un grupo hidroxílico de un compuesto conocido en un grupo hidroxílico protegido. Estos reactivos incluyen un exceso de dihidropirano y un catalizador de ácido por ejemplo, ácido p-toluensulfónico, cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico, para el grupo THP, trimetilclorosilano con hexametildisilazano para el grupo TMS, dimetilisopropilclorosilano y diisopropiltetrametildisilazano para el grupo DMIS o isobutileno para el grupo de butilo terciario.
5. La extracción de la mezcla con un disolvente inmisible en agua, de preferencia éter dietílico y la evaporación de éste dá, respectivamente, el 3-aldehído respectivo, o sea el material de partida cetoaldehídico deseado de la fórmula L-CHO, donde L es el radical C, y el hidroxialdehído sin proteger, precursor del material de partida deseado de la fórmula L-CHO en donde L es el radical B. A continuación se transforma este último precursor en el material de partida deseado de la fórmula L-CHO donde L es el radical B en el que R⁶ es un radical apropiado para proteger un grupo hidroxílico, por ejemplo, tetrahidropiran-2-il (THP), trimetilsilil (TMS), dimetilisopropilsilil (DMIS) y butilo terciario. Esta transformación se lleva a cabo tratando el precursor con un reactivo que se sabe es efectivo para convertir un grupo hidroxílico de un compuesto conocido en un grupo hidroxílico protegido. Estos reactivos incluyen un exceso de dihidropirano y un catalizador de ácido por ejemplo, ácido p-toluensulfónico, cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico, para el grupo THP, trimetilclorosilano con hexametildisilazano para el grupo TMS, dimetilisopropilclorosilano y diisopropiltetrametildisilazano para el grupo DMIS o isobutileno para el grupo de butilo terciario.
10. A continuación se transforma este último precursor en el material de partida deseado de la fórmula L-CHO donde L es el radical B en el que R⁶ es un radical apropiado para proteger un grupo hidroxílico, por ejemplo, tetrahidropiran-2-il (THP), trimetilsilil (TMS), dimetilisopropilsilil (DMIS) y butilo terciario. Esta transformación se lleva a cabo tratando el precursor con un reactivo que se sabe es efectivo para convertir un grupo hidroxílico de un compuesto conocido en un grupo hidroxílico protegido. Estos reactivos incluyen un exceso de dihidropirano y un catalizador de ácido por ejemplo, ácido p-toluensulfónico, cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico, para el grupo THP, trimetilclorosilano con hexametildisilazano para el grupo TMS, dimetilisopropilclorosilano y diisopropiltetrametildisilazano para el grupo DMIS o isobutileno para el grupo de butilo terciario.
15. Esta transformación se lleva a cabo tratando el precursor con un reactivo que se sabe es efectivo para convertir un grupo hidroxílico de un compuesto conocido en un grupo hidroxílico protegido. Estos reactivos incluyen un exceso de dihidropirano y un catalizador de ácido por ejemplo, ácido p-toluensulfónico, cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico, para el grupo THP, trimetilclorosilano con hexametildisilazano para el grupo TMS, dimetilisopropilclorosilano y diisopropiltetrametildisilazano para el grupo DMIS o isobutileno para el grupo de butilo terciario.
20. Estos reactivos incluyen un exceso de dihidropirano y un catalizador de ácido por ejemplo, ácido p-toluensulfónico, cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico, para el grupo THP, trimetilclorosilano con hexametildisilazano para el grupo TMS, dimetilisopropilclorosilano y diisopropiltetrametildisilazano para el grupo DMIS o isobutileno para el grupo de butilo terciario.
25. para el grupo THP, trimetilclorosilano con hexametildisilazano para el grupo TMS, dimetilisopropilclorosilano y diisopropiltetrametildisilazano para el grupo DMIS o isobutileno para el grupo de butilo terciario.

El éster de alquilo inferior de 2-(omega-carboxi-(CH₂)_m-2-CH₂)ciclopent-2-en-1-ona (7), antes referido,



se prepara según el procedimiento apropiado que sigue:



10. en donde

Z y m tienen el significado indicado anteriormente,

y

R¹ es alquilo inferior.

15. Con referencia a la primera etapa de este procedimiento, se condensa 1,3-ciclohexadiona (8) con un omega-bromoester de alquilo inferior apropiado de la fórmula 9 en presencia de un alcóxido de metal alcalino en un alcohol inferior, de preferencia metóxido sódico en metanol, para obtener la diona de la fórmula 10.

20.

Luego se trata este último compuesto con hipoclorito tercibutílico, en la forma descrita por G. Buchi y B. Egger, J. Org. Chem., 36, 2021 (1971), para obtener el derivado de cloro II. Este último tratamiento se lle-



- va a cabo, de preferencia, bajo atmósfera de nitrógeno utilizando, en calidad de disolvente, cloroformo seco. A continuación se trata el derivado de cloro en un disolvente hidrocarbúrico, de preferencia tolueno, en presencia
5. de un carbonato de metal alcalino, preferentemente carbonato sódico, a una temperatura comprendida entre 100 y 150°C durante 5 a 25 horas con lo que se produce la contracción del anillo para obtener el éster de alquilo inferior de 2-(omega-carboxi(CH₂)_m-Z-CH₂)ciclopent-2-en-1-ona (7) deseado.
- 10.

- Se conocen los omega-bromoácidos y los omega-bromoésteres de alquilo inferior de la fórmula 9 utilizados para la preparación del compuesto 7, por ejemplo, el ácido 7-bromo-5-heptenoico, su éster etílico respectivo y diversos homólogos de estos compuestos se describen en la
15. patente Belga nº 766.520, publicada el 3 de noviembre de 1971, o pueden prepararse con métodos convencionales; por ejemplo, véase "Rodd's Chemistry of the Carbon Compounds", S. Coffey, Ed., Vol. Ic, 2ª edición, págs. 201-252 y la
20. solicitud de patente copendiente nº 238.650, depositada el 27 de marzo de 1972.

- Para llevar a cabo el procedimiento de este invento se utiliza como material de partida el aldehído de la fórmula L-CHO en donde L es el radical A, B o C. Se
25. trata este aldehído con un reactivo Wittig de la fórmula (AlqO)₂POCH₂COCR³R⁴(CH₂)_nCH₃, en donde Alq es un alquilo que contiene de uno a tres átomos de carbono y R³, R⁴ y n tienen el significado indicado antes, en presencia de un hidruro de metal alcalino, de preferencia hidruro sódico,



y en un disolvente aprótico, de preferencia dimetoxietano o dimetilformamida. La acidificación con un ácido acuoso, de preferencia ácido sódico acuoso, la extracción con un disolvente inmiscible en agua, de preferencia éter dietílico, seguido de lavado, secado y evaporación de este último, da el compuesto respectivo de la fórmula $L-CH=CHCO-CR^3R^4-(CH_2)_nCH_3$.

Los reactivos de Wittig requeridos se preparan según el método de E.J. Corey y G. T. Kwiatkowski, J. Amer. Chem. Soc., 88, 5654 (1966), utilizando el alcanoa-to de alquilo inferior apropiado y alfa-litiometanfosfo-nato de dialquilo inferior.

Más concretamente, el tratamiento del derivado aldehídico de la fórmula $L-CHO$ en donde L es el radical A, B o C con el iluro preparado a partir del reactivo Wittig se lleva a cabo del modo siguiente. Se adiciona lentamente una solución del reactivo Wittig en 5 a 10 partes, aproximadamente, de un disolvente aprótico, de preferencia dimetoxietano o dimetilformamida, bajo una capa de nitrógeno, a una suspensión agitada de un equi-valente, aproximadamente, de un hidruro de metal alcali-no, de preferencia hidruro sódico, en unas 150 partes del disolvente aprótico y se prosigue la agitación a la temperatura del ambiente durante un período de tiempo com-prendido entre 10 y 60 minutos, de preferencia unos 30 minutos. A la solución resultante del iluro correspondien-te se adiciona, lentamente, una solución de aproximadamen-te tres cuartos a un equivalente, de preferencia alrede-dor de 0,85 equivalente, del aldehido de la fórmula $L-CHO$



- en alrededor de 5 a 10 partes, de preferencia 8 partes aproximadamente, de un disolvente aprótico, de preferencia dimetoxietano. La adición se lleva a cabo a 20-100°C, de preferencia de 25 a 65°C, durante un período de tiempo de 5 a 60 minutos. La acidificación con un ácido acuoso, de preferencia ácido acético, seguido de la extracción con un disolvente inmiscible en agua, de preferencia éter dietílico, lavado y secado de los extractos, evaporación del disolvente y la cromatografía del residuo sobre gel de sílice da el compuesto respectivo de la fórmula $L-CH=CHCOCR^3R^4-(CH_2)_nCH_3$ (3) en donde L es el radical A, B o C y R^3 , R^4 y n tienen el significado indicado antes.
- 5.
- 10.

- Antes de proseguir el procedimiento de este invento es conveniente, en el caso de que L, en el compuesto últimamente citado de la fórmula 3, represente el radical C, proteger el grupo l-ceto del anillo ciclopentanónico del radical C. Esta protección se efectúa, convenientemente tratando el compuesto de la fórmula 3, en donde L es el radical C, con etilenglicol en presencia de un catalizador de ácido, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico, cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico, en un disolvente inerte, por ejemplo, benceno o tetrahidrofurano. De este modo se obtiene el compuesto respectivo de la fórmula 3, en donde L es el radical orgánico D, tal como se ha definido anteriormente, que tiene dicho grupo ceto protegido.
- 15.
- 20.
- 25.

Asimismo, debe destacarse en este punto que se ha descubierto un método alternativo apropiado para la preparación del compuesto de la fórmula 3, en donde L es el radical A, tal como se ha definido aquí, y R^3 , R^4 y n tie-



nen el significado indicado en primer lugar. En este método se trata el aldehído de la fórmula L-CHO, donde L es el radical A, con una metilcetona de la fórmula CH₃COR⁹, donde R⁹ es CR³R⁴-(CH₂)_nCH₃ en donde R³, R⁴ y n tienen el significado indicado anteriormente, en presencia de una base, para obtener el compuesto respectivo de la fórmula 12.



que, en este caso, es el compuesto deseado de la fórmula 3 donde L es el radical A y R³, R⁴ y n tienen el significado indicado anteriormente.

El tratamiento antes citado del aldehído con la cetona de la fórmula CH₃COR⁹ se lleva a cabo, de preferencia, utilizando una base orgánica, por ejemplo, piperidina, N-metilpiperidina o N,N-dimetilpiperacina, si bien constituyen bases alternativamente apropiadas el hidruro sódico, el tercibutóxido potásico, el etóxido sódico y similares. En esta reacción se utiliza, en caso deseado, un disolvente inerte, por ejemplo benceno, éter, dioxano o butanol terciario. Si bien no es crítico, es una medida precautoria el utilizar cantidades substancialmente equivalentes del aldehído y de la cetona para la reacción. Las temperaturas y los tiempos ventajosos para esta reacción incluyen una gama de temperatura comprendida entre 20 y 100°C, de preferencia 60 a 80°C, y una duración de la reacción de dos a 30 horas.

El presente compuesto de la fórmula 3, en donde L es el radical A, B o D se convierte ahora en el compuesto respectivo de la fórmula 4 siguiendo uno de los dos



métodos siguientes, según R^2 del producto sea hidrógeno o alquilo inferior.

5. Cuando se desea obtener el compuesto de la fórmula 4, donde L es el radical A, B o D y R^2 es hidrógeno, entonces se trata el compuesto de la fórmula 3, en donde L es el radical A, B o D, con un borohidruro metálico, por ejemplo, borohidruro lítico, borohidruro potásico, borohidruro de zinc o, de preferencia, borohidruro sódico, en un disolvente inerte, por ejemplo, metanol o tetrahidrofurano, para obtener el compuesto deseado de la fórmula 4 en forma de una mezcla de epímeros. Los epímeros resultan del centro asimétrico en el carbono al que está enlazado el alcohol secundario. En esta etapa no precisa separación la mezcla de epímeros. En la práctica se ha encontrado más apropiado proseguir el procedimiento con una
10. mezcla de epímero y, si se desea, se separan los epímeros resultantes de los compuestos de la fórmula I.
- 15.

20. Cuando se desea obtener el compuesto de la fórmula 4, en donde L es el radical A o B y R^2 es alquilo inferior, se trata entonces este último compuesto de la fórmula 3, en donde L es el radical A o B, con un haluro de magnesio de alquilo inferior.

25. La adición del haluro de magnesio de alquilo inferior al citado compuesto de la fórmula 3 se lleva a cabo según las condiciones de la reacción Grignard. Las condiciones apropiadas y prácticas para esta adición incluyen para la reacción el éter o el tetrahidrofurano como disolvente, una duración de la reacción de cinco minutos a seis horas y una temperatura de la reacción de -80 a



25°C, de preferencia -70 a -40°C, cuando L del compuesto de la fórmula 3 es el radical A y de preferencia de -20 a 0°C cuando L del compuesto de la fórmula 3 es el radical B.

5. Alternativamente, un método apropiado para preparar el compuesto de la fórmula 4, en donde L es el radical A, R² es alquilo inferior, R³ es hidrógeno y R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁷ es hidrógeno, comprende tratar el aldehído de la fórmula L-CHO, en donde L es el radical A con una metilcetona de la fórmula CH₃COR⁹, en donde R⁹ es alquilo inferior, en presencia de una base, para obtener el compuesto respectivo de la fórmula 12.



15. seguido del tratamiento de este último compuesto con un halo-magnesio de alquilo inferior apropiado, en donde la porción alquílica es CR³R⁴-(CH₂)_nCH₃ en la que R³, R⁴ y n tienen el significado indicado anteriormente. En este caso el tratamiento del aldehído con la metilcetona se lleva a cabo siguiendo las mismas condiciones antes descritas para preparar el compuesto de la fórmula 12 en donde R⁹ es CR³R⁴-(CH₂)_nCH₃. Sin embargo, en este caso es ventajoso prescindir totalmente de un disolvente inerte para la reacción y utilizar un gran exceso de la cetona de la fórmula CH₃COR⁹, o sea de 10 a 100 equivalentes, de preferencia de 20 a 60 equivalentes.

25. Dicho de otro modo, es posible utilizar el compuesto de la fórmula 12 según dos formas para elaborar la cadena lateral que comporta el grupo hidroxílico del compuesto de la fórmula I. En el caso donde R⁹ de la fórmula



5. 12 es $CR^3R^4-(CH_2)_nCH_3$, el grupo R^9 es el progenitor de parte del radical hidrocarbúrico de la propia cadena lateral y en el caso donde R^9 es alquilo inferior el grupo R^9 es el progenitor del sustituyente alquílico de la cadena lateral que tiene lugar cuando R^2 del compuesto de la fórmula I es alquilo inferior.

10. A partir de este punto se completa el procedimiento de este invento con uno de los tres métodos siguientes según sea el radical L del compuesto de la fórmula 4 A, B o D.

En el primer método, cuando L es el radical A en el compuesto de la fórmula 4, se condensa el compuesto ciclopropílico de la fórmula 4 con un derivado de éster malónico de la fórmula 5,

15. $CH(COOR^8)_2CH_2-Z-(CH_2)_mCOOR^1$

en la que

R^1 y R^8 son cada uno alquilo inferior y

Z y m tienen el significado indicado antes,

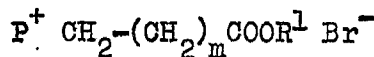
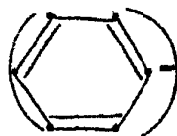
20. en presencia de una base. En caso deseado, aunque no es crítico, puede protegerse el compuesto de la fórmula 4 durante el curso de esta condensación. La protección apropiada se obtiene haciendo reaccionar dicho compuesto últimamente citado de la fórmula 4 con el reactivo apropiado antes referido para proporcionar un grupo hidroxílico protegido con el fin de obtener el compuesto respectivo de la fórmula 4, en donde R^7 es un radical apropiado para proteger un grupo hidroxílico, por ejemplo, THP, TMS, DMIS o butilo terciario, véase lo expuesto anteriormente.

25.

El derivado de éster malónico de la fórmula 5,



- antes indicado, se prepara condensando el omega-bromoéster de alquilo inferior antes citado de la fórmula 9, con un dialquilmalonato, en presencia de un alcóxido de metal alcalino en un alcohol inferior. Más concretamente la condensación se lleva a cabo, de preferencia, adicionando, en porciones, el dialquilmalonato a una solución de un equivalente de metóxido sódico en metanol a una temperatura de 10 a 30°C, de preferencia a la temperatura del ambiente. La mezcla reaccional, después de agitarse durante unos 10 a 20 minutos, se trata en porciones con un equivalente del bromoéster de la fórmula 9 seguido de calentamiento de la mezcla reaccional a la temperatura de reflujo durante un tiempo comprendido entre 1 y 2 horas. A continuación, la dilución de la mezcla con agua, la extracción con un disolvente inmiscible en agua, de preferencia éter, el lavado y el secado del extracto, seguido de la eliminación del disolvente, da un residuo que, purificado por destilación bajo presión reducida, proporciona el derivado de éster malónico deseado de la fórmula 5.
5. En forma alternativa, el derivado de éster malónico de la fórmula 5, en donde Z es CH₂CH=CH se prepara tratando un éster de di-alquilo(inferior) del ácido (2-formil-etil)-malónico, por ejemplo, éster dietílico del ácido (2-formil-etil)malónico, D.T. Warner y O.A. Moe, J. Amer. Chem. Soc., 70, 3470 (1948), con un bromuro de trifenilfosfonio de la fórmula
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.





en la que

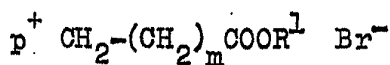
- R^1 y m tienen el significado indicado antes, en presencia de un hidruro de metal alcalino, de preferencia hidruro sódico, en un disolvente aprótico, de preferencia sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida, de igual modo que el descrito anteriormente para el tratamiento del aldehído de la fórmula $L-CHO$ con el reactivo Wittig. De este modo se obtiene el derivado de éster malónico respectivo de la fórmula $CH(COOR^8)_2CH_2CH_2CH=CH-(CH_2)_mCOOR^1$, en donde R^1 , R^8 y m tienen el significado indicado antes.
10. Cuando en este último compuesto R^1 es hidrógeno, se convierte dicho compuesto en el derivado de éster malónico respectivo de la fórmula 5 mediante tratamiento con un alcohol inferior, por ejemplo, metanol o etanol, en presencia de un catalizador de ácido por ejemplo, ácido p-toluensulfónico, eterato de trifluoruro de boro o cloruro de hidrógeno.
- 15.

El bromuro de trifenilfosfonio requerido de la fórmula

20.



3.



- se prepara fácilmente tratando el omega-bromoácido o el omega-bromoéster de la fórmula $Br CH_2-(CH_2)_m COOR^1$ apropiado, en donde m tiene el significado indicado antes, con trifenilfosfina en un disolvente inerte, por ejemplo, benceno o acetonitrilo, a 20-100°C durante 12 a 24 horas y recogiendo el precipitado.
- 25.



- Según se ha indicado anteriormente, el compuesto de ciclopropilo de la fórmula 4 y el derivado de éster malónico de la fórmula 5 se someten a una condensación catalizada por base para obtener el triéster de ciclopentanona de la fórmula 6. Esta condensación se lleva a cabo en presencia de una base apropiada, de preferencia un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo, metóxido sódico. Otras bases apropiadas incluyen etóxido sódico, tercibutóxido potásico e hidruro sódico. Más concretamente, esta condensación se lleva a cabo, de conveniencia, calentando una mezcla de cantidades aproximadamente equimolares del compuesto de la fórmula 4 y el triéster 5 a 80-150°C, de preferencia de 100 a 140°C, durante 30 minutos a seis horas, de preferencia de una a tres horas. Luego se enfría la mezcla reaccional, se neutraliza con un ácido, por ejemplo, ácido acético y se extrae con disolvente inmiscible en agua, por ejemplo, éter dietílico. La evaporación del extracto y la purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice da el éster de ciclopentanona de la fórmula 6.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- A continuación, en el caso de que haya sido protegido el grupo hidroxílico mediante un grupo protector apropiado, se separa ahora dicho grupo con un agente que se conoce como efectivo para separar dicho grupo protector.
- 25.
- En una realización preferida se efectúa la condensación catalizada por base con un compuesto de la fórmula 4 en donde R⁷ es tetrahidropiran-2-ilo y, a continuación, se separa el grupo protector de tetrahidropiran-2-ilo tratando el éster de ciclopentanona resultante de la fórmula 6



- (R⁷ = tetrahidropiran-2-ilo) con ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético acuoso o, de preferencia, ácido p-toluensulfónico, en un disolvente inerte en presencia de agua, de preferencia metanol-agua (9:1), Más adelante se expondrán otros agentes para separar el grupo protector.
- 5.
- Se trata ahora el éster de ciclopentanona 6 con un hidróxido de metal alcalino en presencia de agua para obtener el compuesto respectivo de la fórmula I, en donde m, n, Z, R², R³ y R⁴ tienen el significado indicado antes, X e Y juntos son oxo y R¹ es hidrógeno. Esta reacción se lleva a cabo, de preferencia, calentando una mezcla del éster de ciclopentanona con un hidróxido de metal alcalino, de preferencia hidróxido sódico o hidróxido potásico, en presencia de agua a la temperatura de reflujo de la mezcla durante un período comprendido entre 15 minutos y seis horas, de preferencia entre una y tres horas, aproximadamente. La neutralización de la mezcla reaccional con ácido, por ejemplo, 2N HCl, la extracción con un disolvente inmiscible en agua, por ejemplo éter dietílico y la elaboración subsiguiente del extracto dá una mezcla epimérica de dicho compuesto citado últimamente de la fórmula I. Los epímeros pueden separarse en esta etapa, si se desea, mediante cromatografía sobre gel de sílice.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- A continuación, se esterifica, si se desea, este último compuesto, con un alcohol inferior conteniendo de uno a tres átomos de carbono, por ejemplo, metanol, etanol o propanol, en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o, de preferencia, ácido



perclórico, para obtener el compuesto estérico respectivo de la fórmula I en donde m, n, Z, R², R³ y R⁴ tienen el significado indicado en primer lugar, X e Y juntos son oxo y R¹ es alquilo inferior. Esta esterificación puede

5. efectuarse, optativamente, tratando dicho último compuesto con un diazoalcano apropiado, por ejemplo, diazometano o diazoetano.

10. El segundo método, utilizado cuando L es el radical B en el compuesto antes citado de la fórmula 4, se lleva a cabo tratando dicho compuesto de la fórmula 4 con un agente conocido por su efectividad para separar un radical apropiado para proteger un grupo hidroxílico. En una realización preferida, L es el radical B, donde R⁶ es el radical TMS, en el compuesto antes citado de la fórmula 4. El radical TMS se separa mediante tratamiento con un exceso de agua-metanol (10:1) durante 24 horas o con ácido tetrahidrofuran-acético a la temperatura del ambiente durante un tiempo comprendido entre una y dos horas. Alternativamente, en caso de que R⁶ sea DMIS, se separa
15. este grupo protector con las mismas condiciones utilizadas para separar el radical TMS.
- 20.

De este modo se obtiene el compuesto de la fórmula I en donde m, n, Z, R², R³ y R⁴ tienen el significado definido en primer lugar, X es hidroxilo, Y es hidrógeno y R¹ es alquilo inferior. Así pues, se obtiene este

25. compuesto en forma de una mezcla de epímeros con respecto al grupo hidroxílico del anillo ciclopentánico. Los epímeros pueden separarse fácilmente, si se desea, mediante cromatografía.



Además, en caso deseado, se tratan estos últimos compuestos de la fórmula I, donde R^2 es alquilo inferior, con un agente oxidante apto para convertir una función hidroxílica en la función ceto respectiva para obtener el compuesto respectivo de la fórmula I en donde X e Y juntos son oxo. Los agentes oxidantes apropiados incluyen el complejo de trióxido de cromo-piridina, trióxido de cromo-ácido sulfúrico en acetona, prefiriéndose el primero.

- 5.
10. El tercer método, utilizado cuando L es el radical D en el compuesto de la fórmula 4 y R^2 es hidrógeno, se lleva a cabo mediante hidrólisis preferencial del cetol. La hidrólisis se lleva a cabo mediante tratamiento con un ácido en presencia de agua, en un disolvente inerte. Las condiciones apropiadas para esta hidrólisis incluyen
15. el empleo de ácido p-toluensulfónico o ácido acético a una temperatura comprendida entre 25 y 100°C, utilizando tetrahidrofurano, dioxano, acetona o metanol en calidad de disolvente y durante un período de reacción comprendido entre tres y 24 horas. La hidrólisis se lleva a cabo,
20. de preferencia, utilizando ácido p-toluensulfónico en tetrahidrofurano o una mezcla de agua y metanol a la temperatura del ambiente durante un período de tiempo comprendido entre 12 y 24 horas.

De este modo se obtiene el compuesto de la fórmula I en donde, m, n, Z, R^3 y R^4 tienen el significado indicado en primer lugar, X e Y juntos son oxo, R^1 es alquilo inferior y R^2 es hidrógeno.

25. Por último y si se desea, se reduce cualquiera de los compuestos anteriormente citados de la fórmula I,



donde X e Y juntos son oxo y R¹ es alquilo inferior, mediante tratamiento con un borohidruro complejo para obtener el compuesto respectivo de la fórmula I donde X es hidroxilo e Y es hidrógeno.

5. Esta reducción se lleva a cabo, de preferencia, tratando el compuesto de la fórmula I, donde X e Y son oxo, con borohidruro sódico en un disolvente inerte, por ejemplo, etanol o tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre 0 y 30°C y un tiempo comprendido entre 30 minutos y dos horas, o con hidruro de litio-9-tercibutil-9-borobiaciclo[3,3,1]nonilo en un disolvente inerte, por ejemplo, tetrahidrofurano o diglima-tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre -80 y 0°C, de preferencia de -80 a -60°C, durante un tiempo comprendido entre una y dos horas. En este caso se obtiene el compuesto resultante de la fórmula I, donde X es hidroxilo e Y es hidrógeno y R¹ es hidrógeno o alquilo inferior, en forma de una mezcla de alcoholes C-2 epiméricos. Esta mezcla se separa convenientemente para obtener sus epímeros de alcohol C-2 individuales mediante cromatografía sobre gel de sílice.
- 10.
- 15.
- 20.

Los ejemplos que siguen amplian la ilustración de este invento.

EJEMPLO 1.

25. 3,3-dimetil-2-oxoheptil-fosfonato de dimetilo
 $[(AlqO)_2 POCH_2 COCH^3R^4 - (CH_2)_n CH_3]$ en donde Alq es
CH₃, R³ y R⁴ = CH₃ y n = 3]

El compuesto del epígrafe se prepara tratando és-



ter metílico de ácido 2,2-dimetil-hexanoico, S. M. McElvain, y colaboradores, J. Amer. Chem. Soc., 75, 3987 (1953), con dimetil-metil-fosfonato según el procedimiento de E.J. Corey y G. T. Kwiatkowski, J. Amer. Chem. Soc., 88 5654 (1966). Un ejemplo de este procedimiento es como sigue:

5. Se disuelve dimetil-metilfosfonato (14,88 g) en tetrahidrofurano seco (THF, 34 cc) bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfría la solución a -78°C . Se adiciona muy lentamente, durante una hora, butil-litio (7,68 g, 52 cc de solución 2,3 molar, 3 equivalentes). Se agita la mezcla a -78°C durante 15 minutos. Se adiciona una solución de éster metílico de ácido 2,2-dimetilhexanoico (6,32 g) en THF seco (16 cc) a la solución enfriada, durante un período de una hora. Se agita la mezcla durante 30 minutos y luego se deja que se caliente hasta alcanzar la temperatura del ambiente. Se diluye la mezcla reaccional con éter. Se adiciona ácido clorhídrico diluido (al 10%) (30 cc) y se sacude bien la mezcla reaccional. Se separa la fase orgánica y se lava varias veces con agua, se seca (MgSO_4) y se separa el disolvente. La destilación del residuo bajo presión reducida da el compuesto del epígrafe, punto de ebullición $110 - 120^{\circ}\text{C}/0,1 \text{ mm}$, $\gamma_{\text{película}}^{\text{max}}$ 1700, 1250, 1020 cm^{-1} .

25. De modo análogo se preparan otros reactivos de Wittig de la fórmula $(\text{AlqO})_2\text{POCH}_2\text{COCR}^3\text{R}^4-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ en donde Alq es un alquilo conteniendo de uno a tres átomos de carbono, R^3 y R^4 son hidrógeno o alquilo inferior y n es un número entero de dos a cinco, utilizando el alcanca-



- to de alquilo inferior apropiado y mentanfosfonato de di-
-alquilo inferior. Por ejemplo, el tratamiento de éster
metílico de ácido 2,2-di-propilpentanoico con metilfosfo-
nato de dimetilo dá 2-oxo-3,3-dipropilhexil-fosfonato y el
5. tratamiento de éster etílico de ácido 2,2-dietiloctanoico
con metilfosfonato de dietilo dá 2-oxo-3,3-dietilnonil-
-fosfonato.

EJEMPLO 2.

10. 2-formilciclopropan-1,1-dicarboxilato de dimetilo
(2; L = radical A en donde $R^5 = CH_3$)

15. Siguiendo el procedimiento de D. T. Warner, an-
tes referido, utilizado para preparar 2-formilciclopropan-
-1,1-dicarboxilato de dietilo a partir de acroleína pero
empleando cantidades equivalentes de dimetilbromomalonato
y metanol en lugar de bromomalonato de dietilo y etanol,
respectivamente, se obtiene el compuesto del epígrafe,
mm (CDCl₃) delta 1,98 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 3,79 (s, 6H)
8,82 (d, J = 4 cps, 1H).

20. Asimismo, el empleo de bromomalonato de dipropi-
lo y propanol dá 2-formilciclopropan-1,1-dicarboxilato de
dipropilo.

EJEMPLO 3.

25. Trans-2-(4,4-dimetil-3-oxo-1-octenil)-ciclopropan-
-1,1-dicarboxilato de dietílico (3; R y $R^4 = CH_3$, n = 3
y L = radical A en donde $R^5 = C_2H_5$)

Se adiciona una solución de 3,3-dimetil-2-oxohep-
til-fosfonato de dimetilo (2,75 g), descrita en el ejemplo
1, en DMF (15 cc), durante un período de 30 minutos, a una



- suspensión de hidruro sódico al 50% (0,46 g. lavado con he-
xano) en dimetilformamida (DMF). Se agita la mezcla y se
enfria en agua helada durante la adición y en un período
adicional de 45 minutos. Se adiciona, durante 20 minutos,
5. una solución de 2-formilciclopropan-1,1-dicarboxilato de
dietilo (2,14 g) en DMF (15 cc). Se calienta la mezcla reac-
cional a 55-60°C y se agita durante 45 minutos. A conti-
nuación se enfria la mezcla en un baño de hielo y se adi-
ciona ácido acético para hacer la mezcla sustancialmente
10. neutra. Se vierte la mezcla reaccional en agua (4 veces el
volumen) y se extrae con éter el precipitado oleoso resul-
tante. Se lava el extracto con agua, se seca (Na_2SO_4) y
se concentra. Se disuelve el residuo en acetato de etilo-
-benceno (1:9) y se vierte la solución a través de una co-
15. lumbra de gel de sílice (148 g). Se concentra el eluato pa-
ra obtener el compuesto del epígrafe, γ película 1725,
1680, 1620 cm^{-1} , mm (CDCl_3) δ 0,88 (t, 3H), 4,27
(4H), 6,5, 6,68 y 7,39 (m, 2H), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 242 nm (épsilon
= 7500).
20. De igual modo, pero substituyendo el 2-formil-ci-
clopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo por 2-formilciclo-
propan-1,1-dicarboxilato de dimetilo, se obtiene trans-(4,4-
-dimetil-3-oxo-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato, de
dimetilo, γ película 1728, 1682 cm^{-1} ,
 λ_{max}
25. De igual modo pero substituyendo el 3,3-dimetil-
-2-oxoheptil-fosfonato de dimetilo por una cantidad equiva-
lente de 3-metil-2-oxoheptil-fosfonato de dimetilo, punto
de ebullición 112-115°C/0,2 mm, preparado a partir de é-
ter metílico de ácido 2-metilhexanoico o de cloruro de áci-



do 2-metil-hexanoico según el procedimiento del ejemplo 1, se obtiene trans-2-(4-metil-3-oxo-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo, γ película γ max 1725, 1680, 1665, 1620 cm^{-1} , mmn (CDCl_3) delta 4,19 (q, J = 7, 4H), 6,32 (d, J = 5, 2H).

5. De igual modo pero sustituyendo el 3,3-dimetil-2-oxoheptil-fosfonato de dimetilo por una cantidad equivalente de 2-oxoheptil-fosfonato de dimetilo, descrito según E. J. Corey y colaboradores., J. Amer., Chem. Soc., 90, 3247 (1968), se obtiene trans-2-(3-oxo-1-octenil)-ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo, punto de ebullición 153 - 154°C/0,7 mm.

10. De igual modo, pero sustituyendo el 3,3-dimetil-2-oxoheptilfosfonato de dimetilo por una cantidad equivalente de 3-etil-2-oxohexil-fosfonato de dimetilo, 3-propil-2-oxooctil-fosfonato de dimetilo, o 3-etil-2-oxononil-fosfonato de dimetilo, se obtiene trans-2-(4-etil-3-oxo-1-heptenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dimetilo, trans-2-(3-oxo-4-propil-1-nonenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dimetilo y trans-2-(4-etil-3-oxo-1-decenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dimetilo, respectivamente.

15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3 y utilizando el reactivo de Wittig apropiado y el aldehído de la fórmula I-CHO, en donde I es el radical A en el que R⁵ es alquilo inferior, se obtienen otros compuestos de la fórmula 3. Ejemplos de estos compuestos de la fórmula 3 se exponen en la Tabla I junto con el reactivo de Wittig apropiado y el aldehído de la fórmula I-CHO utilizado para su preparación.

20.
25.



TABLA I

Ej:	Reactivo de Wittig (AlqO ₂)POCH ₂ COCHR ³ R ⁴ - -CH ₂) _n CH ₃				L-CHO L = radical A	Producto: (prefijo indicado a continua- ción)-ciclopropan-1,1- -dicarboxilato
	Alq	R ³	R ⁴	n	R ⁵	
4	CH ₃	H	H	2	CH ₃	dimetil- <u>trans</u> -2-(3-oxo- -1-heptenil)
5	CH ₃	H	H	4	C ₂ H ₅	diethyl- <u>trans</u> -2-(3-oxo- -1-nonenil)
6	CH ₃	H	H	5	CH ₃	dimetil- <u>trans</u> -2-(3-oxo- -1-decenil)
7	CH ₃	CH ₃	H	2	C ₂ H ₅	diethyl- <u>trans</u> -2-(4-me- til-3-oxo-1-heptenil)
8	CH ₃	CH ₃	H	4	CH ₃	dimetil- <u>trans</u> -2-(4- -metil-3-oxo-1-none- nil)
9	CH ₃	C ₂ H ₅	H	3	C ₂ H ₅	diethyl- <u>trans</u> -2-(4-etil- -3-oxo-1-octenil)
10	CH ₃	C ₂ H ₅	H	5	CH ₃	dimetil- <u>trans</u> -2-(4-etil- -3-oxo-1-decenil)
11	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	2	C ₂ H ₅	diethyl- <u>trans</u> -2-(3-oxo- -4-propil-1-heptenil)
12	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	4	CH ₃	dimetil- <u>trans</u> -2-(3-oxo- -4-propil-1-nonenil)
13	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	5	n-C ₃ H ₇	dipropil- <u>trans</u> -2-(4,4- -dimetil-3-oxo-1-dece- nil)
14	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	5	n-C ₃ H ₇	dipropil- <u>trans</u> -2-(4- etil-4-metil-3-oxo-1- decenil)
15	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	CH ₃	2	CH ₃	dimetil- <u>trans</u> -2-(4- metil-3-oxo-4-propil- -1-heptenil)
16	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	4	C ₂ H ₅	diethyl- <u>trans</u> -2-(3-oxo- -4,4-dipropil-1-none- nil)



EJEMPLO 17.

trans-2-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil)-
ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo (4; R² y
R⁷ = H, R³ y R⁴ = CH₃, n = 3 y L = radical A en
donde R⁹ = C₂H₅)

5.

Se adiciona borohidruro sódico (0,19 g) a una so-
lución de trans-2-(4,4-dimetil-3-oxo-1-octenil)-ciclopropan-
-1,1-dicarboxilato de dietilo (1,62 g), descrito en el
ejemplo 3, en etanol (2,5 cc) a 0-5°C. Después de la adi-
ción se convierte en neutra la mezcla mediante la adición
de ácido acético, se diluye con éter y se lava con agua.

10.

Se seca la fase etérea (Na₂S O₄) y se concentra. Se disuel-
ve el residuo en acetato de etilo-benceno (1:9) y se vier-
te la solución a través de una columna de gel de sílice

15.

(50 g). Se concentra el eluato para obtener el compuesto
del epígrafe, gamma ^{película} 3500, 1706 cm⁻¹, mn (CDCl₃)
delta 2,6 (m, 1H), 3,78, (m, 1H), 4,21 (q, 4H), 5,28 (q,
1H), 5,9 (q, 1H).

20.

Procediendo de igual modo, pero sustituyendo el
trans-2-(4,4-dimetil-3-oxo-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicar-
boxilato de dietilo por una cantidad equivalente de trans-2-
-(4-metil-3-oxo-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato
de dietilo, descrito en el ejemplo 3, se obtiene trans-2-

25.

(3-hidroxi-4-metil-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato
de dietilo, gamma ^{película} 3500 cm⁻¹.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 17 y uti-
lizando el compuesto apropiado de la fórmula 3 se preparan
otros compuesto de la fórmula 4 (R² = H). Ejemplos de estos
compuestos de la fórmula 4 se exponen en la Tabla II. En



cada caso se indica el compuesto de la fórmula 3, utilizando como material de partida, con el ejemplo en donde se prepara.

TABLA II

5.	Ej.	Nº del ejemplo en el que se prepara el material de partida de la fórmula 3	Producto: (prefijo indicado a continuación)-ciclopropan-1,1-dicarboxilato
	18	3	dimetil-trans-2-(4-etil-3-hidroxi-1-heptenil)
	19	3	dietil-trans-2-(3-hidroxi-4-propil-1-nonenil)
	20	3	dimetil-trans-2-(4-etil-3-hidroxi-1-decenil)
10.	21	7	dietil-trans-2-(3-hidroxi-4-metil-1-heptenil)
	22	8	dimetil-trans-2-(3-hidroxi-4-metil-1-nonenil)
	23	9	dietil-trans-2-(4-etil-3-hidroxi-1-octenil)
	24	10	dimetil-trans-2-(4-etil-3-hidroxi-1-decenil)
	25	11	dietil-trans-2-(3-hidroxi-4-propil-1-heptenil)
15.	26	12	dimetil-trans-2-(3-hidroxi-4-propil-1-nonenil)
	27	13	dipropil-trans-2-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-decenil)
	28	14	dipropil-trans-2-(4-etil-3-hidroxi-4-metil-1-decenil)
20.	29	15	dimetil-trans-2-(3-hidroxi-4-metil-4-propil-1-heptenil)
	30	16	dietil-trans-2-(3-hidroxi-4,4-dipropil-1-nonenil)



EJEMPLO 31.

trans-2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopropan-
-1,1-dicarboxilato de dietilo (4; R² = CH₃, R³, R⁴
y R⁷ = H, n = 3 y L = radical A en donde R⁵ = C₂H₅

5. Se enfría a -70°C una solución de haluro de alquil-magnesio inferior, yoduro de metil-magnesio, preparada a partir de 24,31 g de doladuras de magnesio y 157 g de yoduro dexametilo en 1000 cc de éter. Se adiciona lentamente trans-2-(3-oxo-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo (124,2 g), descrito en el ejemplo 3, en 600 cc de éter, tomando la precaución de que la temperatura de la mezcla reaccional no exceda de -45°C. Se agita la mezcla durante 75 minutos a una temperatura comprendida entre -50 y -45°C. Se adiciona lentamente solución acuosa saturada de NH₄Cl manteniendo la temperatura de la mezcla reaccional por debajo de -55°C. Se diluye la mezcla con agua y se extrae con 1.500 cc de éter. Se lava la fase etérea dos veces con solución saturada de NaCl, luego dos veces con solución de tiosulfato sódico al 10%, de nuevo con solución saturada de NaCl, se seca (Na₂SO₄) y se concentra, lo que da un aceite de color amarillo verdusco. Se disuelve el aceite en acetato de etilo-benceno (3:17) y se vierte a través de una columna de gel de sílice. Se concentra el eluato para obtener el compuesto del epígrafe, τ_{mm} (CDCl₃) delta 0,88 (t, J = 5, 3H), 2,45 (q, 2H), 4,13 (q, 2H), 5,14 (2xd, j = 16,8, 1H), 5,72, (d, J = 16, 1H).

De igual modo pero substituyendo yoduro de me-



til-magnesio por una cantidad equivalente de cloruro de etil-magnesio o bromuro de propil-magnesio, se obtiene trans-2-(3-etil-3-hidroxi-1-octenil)-ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo y trans-2-(3-hidroxi-3-propil-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo, respectivamente.

Procediendo de igual modo, pero substituyendo trans-2-(3-oxo-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo por una cantidad equivalente de trans-2-(4-metil-3-oxo-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo, descrito en el ejemplo 3, y utilizando yoduro de metil-magnesio, cloruro de etil-magnesio o bromuro de propil-magnesio en calidad del haluro de alquil-magnesio inferior, se obtiene trans-2-(3-hidroxi-3,4-dimetil-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo, trans-2-(3-etil-3-hidroxi-4-metil-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo y trans-2-(3-hidroxi-4-metil-3-propil-1-octenil)-ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo, respectivamente.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 31 y utilizando el haluro de alquil-magnesio inferior y el compuesto de la fórmula 3, por ejemplo los descritos en los ejemplos 4 a 12, se obtienen otros compuestos de la fórmula 4 en donde R^2 es alquilo inferior. Ejemplos de estos compuestos de la fórmula 4 se exponen en la Tabla III junto con el haluro de alquil-magnesio inferior requerido y el compuesto de la fórmula 3.



TABLA III

Ej.	Nº del ejemplo en el que se prepara el material de partida de la for. 3	Haluro de alquil-magnesio inferior	Producto: (prefijo indicado a continuación)-ciclopropan-1,1-dicarboxilato
5.	32	CH ₃ MgI	dimetil-trans-2-(3-hidroxi-3-metil-1-heptenil)
	33	C ₂ H ₅ MgBr	diethyl-trans-2-(3-ethyl-3-hidroxi-1-nonenil)
	34	n-C ₃ H ₇ MgCl	dimetil-trans-2-(3-hidroxi-3-propil-1-decenil)
	35	CH ₃ MgBr	diethyl-trans-2-(3-hidroxi-3,4-dimetil-1-heptenil)
10.	36	C ₂ H ₅ MgCl	dimetil-trans-2-(3-ethyl-3-hidroxi-4-metil-1-nonenil)
	37	n-C ₃ H ₇ MgCl	diethyl-trans-2-(4-ethyl-3-hidroxi-3-propil-1-octenil)
	38	CH ₃ MgI	dimetil-trans-2-(4-ethyl-3-hidroxi-3-metil-1-decenil)
15.	39	C ₂ H ₅ MgCl	diethyl-trans-2-(3-ethyl-3-hidroxi-4-propil-1-heptenil)
	40	n-C ₃ H ₇ MgCl	dimetil-trans-2-(3-hidroxi-3,4-dipropil-1-nonenil)

EJEMPLO 41.

20. trans-2- \int 3-[(tetrahidropiran-2-il)oxi]-3-metil-
-1-octenil/ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo
 (4, R² = CH₃, R³ y R⁴ = H, R⁷ = (tetrahidropiran-2-il)
oxi, n = 3 y L = radical A en donde R⁵ = C₂H₅)



- Se deja reposar a la temperatura del ambiente durante 30 minutos, una solución de trans-2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo (22,4 g), descrito en el ejemplo 31, dihidropirano (80 cc, destilado sobre sodio) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico. Después de la adición de unos pocos cc de solución de Na_2CO_3 al 10% se extrae la mezcla con éter. Se lava con agua el extracto etéreo, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. La purificación del residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice da el compuesto del epígrafe, mm (CDCl_3) delta 0,87 (t, 3H), 2,48 (m, 1H), 4,6 (1H), 5,5 (m 2H).
- 5.
- 10.

- Procediendo de igual modo, pero utilizando una cantidad equivalente de uno de los compuestos de la fórmula 4 ($\text{R}^7 = \text{H}$), por ejemplo, los compuestos indicados en los ejemplos 17 a 40, en lugar de trans-2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo, se obtiene el compuesto de éter tetrahidropiranílico respectivo de la fórmula 4 ($\text{R}^7 = \text{tetrahidropiranilo}$), por ejemplo los compuestos de éter tetrahidropiranílico respectivos de los ejemplos 17 a 40, respectivamente. Más concretamente ejemplificado, de igual modo el trans-2-(3-hidroxi-4-metil-1-octenil)-ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo, descrito en el ejemplo 17, da trans- $\sqrt{3}$ -[(tetrahidropiran-2-il)oxi]-4-metil-1-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo, γ ^{película} 1035, 1140, 1220 cm^{-1} , y el trans-2-(4-etil-3-hidroxi-1-decenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dimetilo, descrito en el ejemplo 24, da el trans-2- $\sqrt{4}$ -etil-3-[(tetrahidropiran-2-il)oxi]-1-decenil $\sqrt{7}$ -ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dimetilo.
- 15.
- 20.
- 25.



EJEMPLO 42.

Cis-3-hepten-1,1,7-tricarboxilato de trimetilo (5. R¹ y R⁸ = CH₃, Z = -CH = CHCH₂- y m = 2)

5. Se adiciona, mientras se enfría y agita, en forma lenta, dimetil-malonato (39,6 g) a una solución de 6,9 g de sodio disueltos en 100 cc de metanol absoluto y se agita la mezcla durante 15 minutos. Se instila el bromoéster de la fórmula 9, cis-7-bromo-5-heptenoato de metilo (65,7 g). Se calienta la mezcla en reflujo durante 1 hora, se enfría y se diluye con agua. Se extrae la mezcla con éter. Los extractos etéreos se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se destila el residuo bajo presión reducida para obtener el compuesto del epígrafe, punto de ebullición 140-150°C/0,7 mm.
10. El compuesto del epígrafe se describe también en la patente estadounidense copendiente Serial nº 236.650 depositada el 27 de marzo de 1972.
15. Procediendo de igual modo, pero sustituyendo cis-7-bromo-5-heptanoato de metilo por una cantidad equivalente de 7-bromo-4-heptanoato de metilo, 6-bromo-4-hexenoato de metilo, 6-bromo-3-hexenoato de metilo, 5-bromo-3-pentenoato de metilo, 5-bromo-2-pentenoato de metilo, 7-bromo-heptanoato de metilo, 6-bromohexanoato de metilo, o 5-bromo-hexanoato de metilo, se obtiene 4-hepten-1,1,7-tricarboxilato de trimetilo, 3-hexen-1,1,6-tricarboxilato de trimetilo, 4-hexen-1,1,6-tricarboxilato de trimetilo, 3-penten-1,1,5-tricarboxilato de trimetilo, 4-penten-1,1,5-tricarboxilato de trimetilo, hepten-1,1,7-carboxilato de trimetilo, hexen-1,1,6-tricarboxilato de trimetilo y pentan-1,1,5-
- 20.
- 25.



-tricarboxilato, respectivamente de trimetilo.

- Utilizando el etilo correspondiente u otros análogos de éster de alquilo inferior de los materiales de partida de éster metílico antes citados se obtiene el etilo respectivo u otros ésteres de alquilo inferior de los productos de éster metílico antes indicados.
- 5.

El ejemplo que sigue expone una preparación alternativa de los delta⁴-triésteres de la fórmula V.

EJEMPLO 43.

10. Cis-4-hepten-1,1,7-tricarboxilato de trietililo
(5, R¹ y R⁸ = C₂H₅, Z = -CH₂CH=CH- y m = 2)

- Para la reacción que sigue se prepara ácido butírico bromuro de trifenilfosfonio, punto de fusión 245-246°C, tratando ácido gamma-bromobutírico (100 g) con trifenilfosfina en benceno (630 cc) a la temperatura de reflujo, durante 16 horas, y recristalizando el precipitado resultante en etanol.
- 15.

- Se disuelve hidruro sódico (50%, 19,46 g) en sulfóxido de dimetilo (404 cc) con calentamiento (70-80°C) bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfría la solución a 15-20°C. Se adiciona una solución de ácido butírico bromuro de trifenilfosfonio (86,99 g) en dimetilsulfóxido. Se agita la mezcla a esta última temperatura durante 5 minutos y luego se trata a gotas con éster dietílico de ácido (2-formil)malónico (39,7 g), descrito por Warner y Moe, antes referido, durante un período de 20 minutos. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 2 horas y media y luego se enfría (10-20°C) y se vuelve ácida con ácido acético (60 cc). Se vierte la mezcla reaccional (pH
- 20.
- 25.



- = 6 aproximadamente) en 2 litros y medio de agua helada. Después de la extracción con éter dos veces, se vuelve ácida la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado hasta pH = 3 y se extrae con éter (dos veces). Se combinan los extractos etéreos y se lavan con agua (dos veces), extrayéndose luego con solución de Na₂CO₃ al 10% (3 x 200 cc). Se lavan los extractos de carbonato sódico acuosos con éter (dos veces) y se vuelven ácidos con HCl concentrado hasta pH 5. Se extrae la solución ácida con éter (dos veces). Se lavan los extractos etéreos con agua, se secan y se concentran hasta sequedad, lo que da 1,1-dietil-cis-4-hepten-1,1,7-tricarboxilato.
- 5.
- 10.

- Se calienta en reflujo este último compuesto (21,4 g) en etanol absoluto con ácido p-toluensulfónico (0,214 g) durante 20 horas. Después de enfriar a la temperatura del ambiente se trata la mezcla reaccional con 4 cc de piridina y luego se diluye con agua (750 cc). Se extrae la mezcla con éter. Se lava el extracto etéreo con agua, se seca (MgSO₄) y se concentra para obtener el compuesto del epígrafe gamma ^{película} 1735 cm⁻¹.
- 15.
- 20.

- Procediendo de igual forma se preparan otros delta⁴-triésteres de la fórmula 5, o sea 4-hexen-1,1,6-tricarboxilato de trietilo y 4-penten-1,1,5-tricarboxilato de trietilo, substituyendo el bromuro de trifenilfosfonio de ácido butírico por bromuro de trifenilfosfonio de ácido propiónico y bromuro de trifenilfosfonio de ácido acético, respectivamente.
- 25.

EJEMPLO 44.

Cis.trans-3-(6-carbometoxi-2-hexenil)-4-(3-hidroxi-4,4-di-



metil-1-octenil)-2-oxo-1,3-ciclopentandicarboxilato de di-
metilo (6; m = 2, n = 3, Z = -CH=CHCH₂-, R¹, R³, R⁴, R⁵ y
R⁸ = CH₃ y R² y R⁷ = H)

- Se adiciona una solución recién preparada de metóxido sódico (de 0,126 g de sodio y 6 cc de metanol absoluto) a una solución de cis-3-hepten-1,1,7-tricarboxilato de trimetilo (1,36 g), descrito en el ejemplo 42, en 3 cc de metanol. Se calienta la mezcla a 80°C. Se adiciona de forma gradual a la mezcla una solución de trans-(4,4-dimetil-3-hidroxi-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dimetilo (1,7 g) y se agita la mezcla resultante durante 15 minutos mas. Se separa el metanol por destilación a presión reducida. Luego se calienta el residuo a 100°C durante 45 minutos. A continuación se enfría la mezcla en un baño de hielo y se vuelve neutra con ácido acético (Na₂SO₄) y se concentra. Se seca el extracto (Na₂SO₄) y se concentra. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo-benceno (1:4) como eluyente, dá el compuesto del epígrafe mm (CDCl₃) delta 0,88 (3xm, 9H), 3,68 - 3,8 (3xm, 9H), 5,5 (2xm, 4H).
5. Se adiciona una solución recién preparada de metóxido sódico (de 0,126 g de sodio y 6 cc de metanol absoluto) a una solución de cis-3-hepten-1,1,7-tricarboxilato de trimetilo (1,36 g), descrito en el ejemplo 42, en 3 cc de metanol. Se calienta la mezcla a 80°C. Se adiciona de forma gradual a la mezcla una solución de trans-(4,4-dimetil-3-hidroxi-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dimetilo (1,7 g) y se agita la mezcla resultante durante 15 minutos mas. Se separa el metanol por destilación a presión reducida. Luego se calienta el residuo a 100°C durante 45 minutos. A continuación se enfría la mezcla en un baño de hielo y se vuelve neutra con ácido acético (Na₂SO₄) y se concentra. Se seca el extracto (Na₂SO₄) y se concentra. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo-benceno (1:4) como eluyente, dá el compuesto del epígrafe mm (CDCl₃) delta 0,88 (3xm, 9H), 3,68 - 3,8 (3xm, 9H), 5,5 (2xm, 4H).
10. Se adiciona una solución recién preparada de metóxido sódico (de 0,126 g de sodio y 6 cc de metanol absoluto) a una solución de cis-3-hepten-1,1,7-tricarboxilato de trimetilo (1,36 g), descrito en el ejemplo 42, en 3 cc de metanol. Se calienta la mezcla a 80°C. Se adiciona de forma gradual a la mezcla una solución de trans-(4,4-dimetil-3-hidroxi-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dimetilo (1,7 g) y se agita la mezcla resultante durante 15 minutos mas. Se separa el metanol por destilación a presión reducida. Luego se calienta el residuo a 100°C durante 45 minutos. A continuación se enfría la mezcla en un baño de hielo y se vuelve neutra con ácido acético (Na₂SO₄) y se concentra. Se seca el extracto (Na₂SO₄) y se concentra. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo-benceno (1:4) como eluyente, dá el compuesto del epígrafe mm (CDCl₃) delta 0,88 (3xm, 9H), 3,68 - 3,8 (3xm, 9H), 5,5 (2xm, 4H).
15. Se adiciona una solución recién preparada de metóxido sódico (de 0,126 g de sodio y 6 cc de metanol absoluto) a una solución de cis-3-hepten-1,1,7-tricarboxilato de trimetilo (1,36 g), descrito en el ejemplo 42, en 3 cc de metanol. Se calienta la mezcla a 80°C. Se adiciona de forma gradual a la mezcla una solución de trans-(4,4-dimetil-3-hidroxi-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dimetilo (1,7 g) y se agita la mezcla resultante durante 15 minutos mas. Se separa el metanol por destilación a presión reducida. Luego se calienta el residuo a 100°C durante 45 minutos. A continuación se enfría la mezcla en un baño de hielo y se vuelve neutra con ácido acético (Na₂SO₄) y se concentra. Se seca el extracto (Na₂SO₄) y se concentra. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo-benceno (1:4) como eluyente, dá el compuesto del epígrafe mm (CDCl₃) delta 0,88 (3xm, 9H), 3,68 - 3,8 (3xm, 9H), 5,5 (2xm, 4H).
20. Se adiciona una solución recién preparada de metóxido sódico (de 0,126 g de sodio y 6 cc de metanol absoluto) a una solución de cis-3-hepten-1,1,7-tricarboxilato de trimetilo (1,36 g), descrito en el ejemplo 42, en 3 cc de metanol. Se calienta la mezcla a 80°C. Se adiciona de forma gradual a la mezcla una solución de trans-(4,4-dimetil-3-hidroxi-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dimetilo (1,7 g) y se agita la mezcla resultante durante 15 minutos mas. Se separa el metanol por destilación a presión reducida. Luego se calienta el residuo a 100°C durante 45 minutos. A continuación se enfría la mezcla en un baño de hielo y se vuelve neutra con ácido acético (Na₂SO₄) y se concentra. Se seca el extracto (Na₂SO₄) y se concentra. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo-benceno (1:4) como eluyente, dá el compuesto del epígrafe mm (CDCl₃) delta 0,88 (3xm, 9H), 3,68 - 3,8 (3xm, 9H), 5,5 (2xm, 4H).

EJEMPLO 45.

- Cis,trans-3-(6-carboetoxi-2-hexenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-
-octenil)-2-oxo-1,3-ciclo-pentandicarboxilato de dietilo
(6, m = 2, n = 3, Z = -CH=CHCH₂-, R¹, R⁵ y R⁸ = C₂H₅, R² =
CH₃, R³, R⁴ y R⁷ = H)
25. Se adiciona, a la temperatura del ambiente, una solución de 1,27 g de sodio en 50 cc de metanol a una mezcla del compuesto de la fórmula 4, trans-2-√3-[(tetrahidro-

Se adiciona, a la temperatura del ambiente, una solución de 1,27 g de sodio en 50 cc de metanol a una mezcla del compuesto de la fórmula 4, trans-2-√3-[(tetrahidro-



piran-2-il)oxi]-3-metil-1-octenil/ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo (20,4 g), descrito en el ejemplo 41, y el compuesto de la fórmula 5, cis-3-hepten-1,1,7-tricarboxilato de trietilo (15,08 g). descrito en el ejemplo 42.

5. Se separa el metanol bajo presión ligeramente reducida. Se calienta el residuo a 135-140°C durante 1 hora mientras que se mantiene una presión ligeramente reducida en el matraz de la reacción. Se adiciona solución saturada de NaCl y se vuelve neutra la mezcla con ácido acético. Se extrae la mezcla con éter. Se seca el extracto (Na₂SO₄) y se concentra. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice [eluvente = acetato de etilo-benceno (1:4)] dá cis,trans-3-(6-carboetoxi-2-hexenil)-4- γ -[(tetrahidropiran-2-il)oxi]-3-metil-1-octenil-2-oxo-1,3-ciclopentandicarboxilato de dietilo, γ ^{EtOX} 291 nm, Epsilon = 13,400, en presencia de base (NaOH).
- 10.
- 15.

Se deja reposar a la temperatura del ambiente, durante 15 minutos, una solución de este último compuesto (10,5 g) en 80 cc de metanol-agua (9:1) y 1,0 g de monohidrato de p-toluensulfónico y luego se vuelve neutra con NaHCO₃ acuoso. Se evapora el metanol y después de la adición de NaCl saturado se extrae la mezcla con éter. Se seca la fase etérea (Na₂SO₄). La evaporación del disolvente dá un residuo que, después de purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, dá el compuesto del epígrafe,

- 20.
25. mm (CDCl₃) delta 0,84 (t, J = 6, 3H), 1,22 (2m, 6H), 4,16 (m 6H), 5,35 (m, 2H), 5,56 (m, 2H).

Siguiendo los procedimientos expuestos en los ejemplos 44 y 45 y utilizando los compuestos apropiados de



la fórmula 4 y 5 en calidad de materiales de partida, se obtienen otros triésteres de ciclopentanona de la fórmula 6.

- Por ejemplo, el empleo, según el procedimiento del ejemplo 45, del compuesto de la fórmula 4, trans-2- β -[(tetrahidropiran-2-il)oxi]-3-metil-1-octenil/ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo, descrito en el ejemplo 41 y el compuesto de la fórmula 5, hepten-1,1,7-tricarboxilato de dietilo, descrito en el ejemplo 42, dá trans-3-(6-carboetoxihexenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-2-oxo- γ -1,3-ciclopentandicarboxilato de dietilo, γ película \max 3500, 1725 cm^{-1} , nm (CDCl_3) delta 0,88 (t, 3H), 4,17 (m, 6H), 5,64 (m, 2H), a través del intermediario trans-3-(6-carboetoxihexenil)-4- β -[(tetrahidropiran-2-il)oxi]-3-metil-1-octenil/ γ -2-oxo-1,3-ciclopentandicarboxilato de dietilo, γ película \max 1730 cm^{-1} .
- Asímismo, el empleo de trans-2- β -[(tetrahidropiran-2-il)oxi]-4-metil-1-octenil/ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo y cis-3-hepten-1,1,7-tricarboxilato de trietilo dá cis,trans-3-(6-carboetoxi-2-hexenil)-4-(3-hidroxi-4-metil-1-octenil)-2-oxo- γ -1,3-ciclopentandicarboxilato de dietilo, γ película \max 3500 cm^{-1} , λ EtOH 291 nm ($\text{Epsilon} = 13,600$) en presencia de base (NaOH).
- Asímismo, el empleo de trans-2- β -[(tetrahidropiran-2-il)oxi]-3-metil-1-octenil/ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo y cis-4-hepten-1,1,7-tricarboxilato de trietilo, descrito en el ejemplo 43, dá cis,trans-3-(6-carboetoxi-3-hexenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-2-oxo-1,3-ciclopentandicarboxilato de dietilo, nm (CDCl_3) delta
5. del ejemplo 45, del compuesto de la fórmula 4, trans-2- β -[(tetrahidropiran-2-il)oxi]-3-metil-1-octenil/ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo, descrito en el ejemplo 41 y el compuesto de la fórmula 5, hepten-1,1,7-tricarboxilato de dietilo, descrito en el ejemplo 42, dá trans-3-(6-carboetoxihexenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-2-oxo- γ -1,3-ciclopentandicarboxilato de dietilo, γ película \max 3500, 1725 cm^{-1} , nm (CDCl_3) delta 0,88 (t, 3H), 4,17 (m, 6H), 5,64 (m, 2H), a través del intermediario trans-3-(6-carboetoxihexenil)-4- β -[(tetrahidropiran-2-il)oxi]-3-metil-1-octenil/ γ -2-oxo-1,3-ciclopentandicarboxilato de dietilo, γ película \max 1730 cm^{-1} .
10. Asímismo, el empleo de trans-2- β -[(tetrahidropiran-2-il)oxi]-4-metil-1-octenil/ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo y cis-3-hepten-1,1,7-tricarboxilato de trietilo dá cis,trans-3-(6-carboetoxi-2-hexenil)-4-(3-hidroxi-4-metil-1-octenil)-2-oxo- γ -1,3-ciclopentandicarboxilato de dietilo, γ película \max 3500 cm^{-1} , λ EtOH 291 nm ($\text{Epsilon} = 13,600$) en presencia de base (NaOH).
15. Asímismo, el empleo de trans-2- β -[(tetrahidropiran-2-il)oxi]-3-metil-1-octenil/ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo y cis-4-hepten-1,1,7-tricarboxilato de trietilo, descrito en el ejemplo 43, dá cis,trans-3-(6-carboetoxi-3-hexenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-2-oxo-1,3-ciclopentandicarboxilato de dietilo, nm (CDCl_3) delta
- 20.
- 25.



0,89 (t, J = 5, 3H), 1,13 a 1,4 (m, 6H), 2,33 (2H), 4,2 (m, 2H); 5,4 (m, 2H); 5,65 (m, 2H).

Ejemplos adicionales de los compuestos de la fórmula 6 se exponen en la tabla III junto con los materiales

5. de partida requeridos. Se apreciará que cuando se utiliza el procedimiento del ejemplo 45, el material de partida requerido de la fórmula 4, es el derivado de éter tetrahidropiran-2-ilico respectivo del compuesto de la fórmula 4 aquí indicado; preparándose el éter tetrahidropiran-2-ilico siguiendo el procedimiento expuesto en el ejemplo 41. La preparación de los materiales de partida de la fórmula 5, o sea los triésteres de la fórmula 5, se describe en los ejemplos 42 y 43.

TABLA III

Ej.	Nº del ejemplo en que se describe el material de partida de la fórmula 4	Material de partida de la fórmula 5			Productos: (prefijo indicado a continuación)-2-oxo-1,3-ciclopentandicarbocilato	
		Z	m	R ¹ y R ⁸		
15.	46	18	(CH ₂) ₃	2	CH ₃	dimetil-trans-3-(6-carbometoxietil)-4-(4-etil-3-hidroxi-1-heptenil)
20.	47	19	CH=CHCH ₂	1	C ₂ H ₅	diethyl-cis,trans-3-(5-carboetoxi-2-pentenil)-4-(3-hidroxi-4-propil-1-nonenil)
	48	20	CH ₂ CH=CH	0	CH ₃	dimetil-cis,trans-3-(4-carbometoxi-3-butenil)-4-(4-etil-3-hidroxi-1-decenil)
	49	21	(CH ₂) ₃	1	C ₂ H ₅	diethyl-trans-3-(5-carboetoxipentil)-4-(3-hidroxi-4-metil-1-heptenil)
25.	50	22	CH=CHCH ₂	2	CH ₃	dimetil-cis,trans-3-(6-carbometoxi-2-hexenil)-4-(3-hidroxi-4-metil-1-nonenil)



TABLA III (Continuación)

Ej.	Nº del ejemplo en que se describe el material de partida de la fórmula 4	Material de partida de la fórmula 5			Productos: (prefijo indicado a continuación)-2-oxo-1,3-ciclopentandicarboxilato	
		Z	m	R ¹ y R ⁸		
5.	51	23	CH ₂ CH=CH	1	C ₂ H ₅	dietil- <u>cis,trans</u> -3-(5-carboetoxi-3-pentenil)-4- <u>etil</u> -3-hidroxi-1-octenil)
	52	24	(CH ₂) ₃	0	CH ₃	dimetil- <u>trans</u> -3-(4-carbometoxibutil)-4-(4- <u>etil</u> -3-hidroxi-1-decenil)
	53	25	CH=CHCH ₂	1	C ₂ H ₅	dietil- <u>cis,trans</u> -3-(5-carboetoxi-2-pentenil)-4-(3- <u>hidroxi</u> -4-propil-1-heptenil)
10.	54	26	CH ₂ CH=CH	2	CH ₃	dimetil- <u>cis,trans</u> -3-(6-carbometoxi-3-hexenil)-4-(3- <u>hidroxi</u> -4-propil-1-nonenil)
	55	27	(CH ₂) ₃	1	n-C ₃ H ₇	dipropil- <u>trans</u> -3-(5-carbopropoxipentil)-4-(3- <u>hidroxi</u> -4,4-dimetil-1-decenil)
	56	28	CH=CHCH ₂	0	n-C ₃ H ₇	dipropil- <u>cis,trans</u> -3-(4-carbopropoxi-2-butenil)-4-(4- <u>etil</u> -3-hidroxi-4-metil-1-decenil)
15.	57	29	CH ₂ CH=CH	1	CH ₃	dimetil- <u>cis,trans</u> -3-(5-carbometoxi-3-pentenil)-4-(3- <u>hidroxi</u> -4-metil-4-propil-1-heptenil)
	58	30	(CH ₂) ₃	2	C ₂ H ₅	dietil- <u>trans</u> -3-(6-carboetoxihexil)-4-(3- <u>hidroxi</u> -4,4-dipropil-1-nonenil)
	59	32	(CH ₂) ₃	2	CH ₃	dimetil- <u>trans</u> -3-(6-carbometoxihexil)-4-(3- <u>hidroxi</u> -3-metil-1-heptenil)
20.	60	33	CH=CHCH ₂	1	C ₂ H ₅	dietil- <u>cis,trans</u> -3-(5-carboetoxi-2-pentenil)-4-(3- <u>etil</u> -3-hidroxi-1-nonenil)



TABLA III (Continuación)

Ej.	Nº del ejemplo en que se describe el material de partida de la fórmula 4	Material de partida de la fórmula 5			Producto: (prefijo indicado a continuación)-2-oxo-1,3-ciclopentandicarboxilato
		Z	m	R ¹ y R ²	
61	34	CH ₂ CH=CH	0	CH ₃	dimetil- <u>cis,trans</u> -3-(4-carbometoxi-3-butenil)-4-(3-hidroxi-3-propil-1-decenil)
62	35	(CH ₂) ₃	1	C ₂ H ₅	diethyl- <u>trans</u> -3-(5-carboetoxipentil)-4-(3-hidroxi-3,4-dimetil-1-heptenil)
63	36	CH=CHCH ₂	2	CH ₃	dimetil- <u>cis,trans</u> -3-(6-carbometoxi-2-hexenil)-4-(3-etil-3-hidroxi-4-metil-1-nonenil)
64	37	CH ₂ CH=CH	1	C ₂ H ₅	diethyl- <u>cis,trans</u> -3-(5-carboetoxi-3-pentenil)-4-(4-etil-3-hidroxi-3-propil-1-octenil)
65	38	(CH ₂) ₃	0	CH ₃	dimetil- <u>trans</u> -3-(4-carbometoxibutil)-4-(4-etil-3-hidroxi-3-metil-1-decenil)
66	39	CH=CHCH ₂	1	C ₂ H ₅	diethyl- <u>cis,trans</u> -3-(5-carboetoxi-2-pentenil)-4-(3-etil-3-hidroxi-4-propil-1-heptenil)
67	40	CH ₂ CH=CH	2	CH ₃	dimetil- <u>cis,trans</u> -3-(6-carbometoxi-3-hexenil)-4-(3-hidroxi-3,4-dipropil-1-nonenil)

EJEMPLO 68.

Acido trans,cis-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-5-oxo-ciclopentil]-5-heptencico (l, m = 2, n = 3, X e Y = 0, Z = CH=CHCH₂, R¹, R³ y R⁴ = H y R² = CH₃)

Se calienta en reflujo, durante 1 hora, el triéster de ciclopentanona de la fórmula 6, cis,trans-3-(6-carboetoxi-2-hexenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-2-oxo-



5. -1,3-ciclopentandicarboxilato de dietilo (11,2 g) descrito en el ejemplo 45, en una solución de hidróxido sódico (13,4 g) en 80 cc de agua y 110 cc de metanol. Se enfría la mezcla, se ajusta a pH 5 con HCl 2N, se diluye con solución saturada de cloruro sódico y se extrae con éter. Se seca el extracto etéreo (Na₂SO₄) y se concentra. La cromatografía sobre gel de sílice da el compuesto del epígrafe
- gamma ^{CHCl₃} 3580, 1740, 1720 cm⁻¹, τ (CDCl₃) delta 0,88 (t, J = 3H), 1,28 (s, 3H), 5,3 - 5,75 (m, 4H), 6,3 (2xs, 2H).
- 10.

15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 68 y ajustando el ester de ciclopentanona de la fórmula 6, por ejemplo los descritos en los ejemplos 45 a 47, se obtienen otros compuestos de la fórmula I en donde X e Y juntos representan oxo y R¹ es hidrógeno.

20. Por ejemplo, el empleo del éster de ciclopentanona de la fórmula 6, trans-3-(6-carboetoxihexenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-2-oxo-1,3-ciclopentandicarboxilato de dietilo, descrito en el ejemplo 45, en el procedimiento del ejemplo 68, da ácido trans-7-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-5-oxociclopentil]-heptanoico, τ (CDCl₃) delta 0,88 (t, 3H), 5,52 (m, 2H), 6,6 (singlete ancho, 2H).

25. Asimismo, el empleo de cis,trans-3-(6-carboetoxi-2-hexenil)-4-(3-hidroxi-4-metil-1-octenil)-2-oxo-1,3-ciclopentandicarboxilato de dietilo, descrito en el ejemplo 45, da ácido trans, cis-7-[2-(3-hidroxi-4-metil-1-octenil)-5-oxociclopentil]-5-heptanoico, gamma ^{película} 3450, 1725, 1710 cm⁻¹ max.

Asimismo, el empleo de cis,trans-3-(6-carboeto-



xi-3-hexenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-2-oxo-1,3-ciclopentandicarboxilato de dietilo, descrito en el ejemplo 45, dá ácido trans,cis-7-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-5-oxociclopentil]-4-heptenoico, γ película γ_{max} 3620, 3000, 1740, 1720 cm^{-1} , mm (CDCl₃) delta 0,89 (t, J = 5, 3H), 2,4 (4H), 5,4 (m, 2H), 5,65 (m, 2H), 5,9 (singlete ancho, 2H).

Asímismo, el empleo de cis,trans-3-(6-carbometoxi-2-hexenil)-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil)-2-oxo-1,3-ciclopentandicarboxilato de dimetilo, descrito en el ejemplo 44, dá ácido trans,cis-7-[2-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil)-5-oxo-ciclopentil]-5-heptenoico, γ película γ_{max} 3400 - 3000, 1730, 1710 cm^{-1} , mm (CDCl₃) delta 0,85 (m, 9H), 3,9 (m, 1H), 5,43 (m, 2H), 5,68 (m, 2H), 6,75 (singlete ancho, 2H).

Otros ejemplos de estos compuestos de la fórmula I se exponen en la tabla IV junto con el material de partida de tri esterés de ciclopentanona, anotándose este compuesto con el ejemplo descrito para su preparación

TABLA IV

Ejemplo	Nº del ejemplo en el que se prepara el éster de ciclopentanona de la fórmula 4	Producto
69	46	ácido <u>trans-7</u> -[2-(4- <u>etil-3-hidroxi-1-heptenil</u>)-5-oxociclopentil]-heptenoico
70	47	ácido <u>trans,cis-6</u> -[2-(3-hidroxi-4-propil-1-nonenil)-5-oxociclopentil]-4-hexenoico



TABLA IV (Continuación)

Ejem plo	Nº del ejemplo en el que se prepara el éster de ciclo- pentanona de la fórmula 4	Producto	
	71	48	ácido <u>trans,cis</u> -5-[2-(4- -etil-3-hidroxi-1-dece- nil)-5-oxociclopentil]- -2-pentenoico
5.	72	49	ácido <u>trans</u> -6-[2-(3-hi- droxi-4-metil-1-hepte- nil)-5-oxociclopentil]- -hexenoico
	73	50	ácido <u>trans,cis</u> -7-[2-(3- -hidroxi-4-metil-1-none- nil)-5-oxociclopentil]- -5-heptenoico
	74	51	ácido <u>trans,cis</u> -6-[2-(4- -etil-3-hidroxi-1-octe- nil)-5-oxociclopentil]- -3-hexenoico
10.	75	52	ácido <u>trans</u> -5-[2-(4-etil- -3-hidroxi-1-decenil)-5- -oxociclopentil]-penta- noico
	76	53	ácido <u>trans,cis</u> -6-[2-(3- -hidroxi-4-propil-1-hep- tenil)-5-oxociclopentil]- -4-hexenoico
	77	54	ácido <u>trans,cis</u> -7-[2-(3- -hidroxi-4-propil-1-no- nenil)-5-oxociclopentil]- -4-heptenoico
15.	78	55	ácido <u>trans</u> -6-[2-(4,4-di- metil-3-hidroxi-1-dece- nil)-5-oxociclopentil] hexenoico
	79	56	ácido <u>trans,cis</u> -5-[2-(4- -etil-4-metil-3-hidroxi- -1-decenil)-5-oxociclo- pentil]-3-pentenoico
20.	80	57	ácido <u>trans,cis</u> -6-[2- (4-metil-3-hidroxi-4- propil-1-heptenil)-5- -oxociclopentil]-3-he- xenoico



TABLA IV (Continuación)

Ejemplo	Nº del ejemplo en el que se prepara el éster de ciclopentanona de la fórmula 4	Producto	
	81	58	ácido <u>trans</u> -7-[2-(3-hidroxi-4,4-dipropil-1-nonenil)-5-oxociclopentil]-heptanoico
	82	59	ácido <u>trans</u> -7-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-heptenil)-5-oxociclopentil]-heptenoico
5.	83	60	ácido <u>trans,cis</u> -6-[2-(3-etil-3-hidroxi-1-nonenil)-5-oxociclopentil]-4-hexenoico
	84	61	ácido <u>trans,cis</u> -5-[2-(3-hidroxi-3-propil-1-decenil)-5-oxociclopentil]-2-pentenoico
10.	85	62	ácido <u>trans</u> -6-[2-(3-hidroxi-3,4-dimetil-1-heptenil)-5-oxociclopentil]-hexenoico
	86	63	ácido <u>trans,cis</u> -7-[2-(3-etil-3-hidroxi-4-metil-1-nonenil)-5-oxociclopentil]-5-heptenoico
	87	64	ácido <u>trans,cis</u> -6-[2-(4-etil-3-hidroxi-3-propil-1-octenil)-5-oxociclopentil]-3-hexenoico
15.	88	65	ácido <u>trans</u> -5-[2-(4-etil-3-hidroxi-3-metil-1-decenil)-5-oxociclopentil]-pentanoico
	89	66	ácido <u>trans,cis</u> -6-[2-(3-etil-3-hidroxi-4-propil-1-heptenil)-5-oxociclopentil]-4-hexenoico



TABLA IV (Continuación)

Ejemplo	Nº del ejemplo en el que se prepara el éster de ciclopentanona de la fórmula 4	Producto
5. 90	67	ácido <u>trans,cis-7-[2-(3-hidroxi-3,4-dipropil-1-nonenil)-5-oxociclopentil]-4-heptenoico</u>

EJEMPLO 91.

Trans,cis-7-[2-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil)-5-oxociclopentil]-5-heptenoato de metilo (I; m = 2, n = 3, X e Y = O, Z = CH=CHCH₂, R¹, R³ y R⁴ = CH₃, y R² = H).

10. Se disuelve el compuesto de la fórmula I; ácido trans,cis-7-[2-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil)-5-oxociclopentil]-5-heptenoico (11,1 g), descrito en el ejemplo 68, en 44 cc de metanol absoluto conteniendo ácido perclórico al 2%. Se mantiene la solución de la temperatura del ambiente durante 30 minutos. A continuación la mezcla se vuelve neutra con Na₂CO₃ al 10% y se concentra. Se diluye el residuo con agua y se sacude con éter. Se lava la fase etérea con agua, se seca (MgSO₄) y se concentra, lo que da el compuesto del epígrafe, gamma ⁴ película 3600 - 3400, max 1730, 1710 cm⁻¹.
- 15.
- 20.

Este último compuesto es una mezcla de epímeros con respecto al carbono asimétrico al que está enlazado el grupo hidroxílico, siendo cada epímero un racemato constituido por un par d l de isómeros estereoquímicos. Sometien-



do el producto precedente a cromatografía sobre gel de sílice con el empleo de acetato de etilo-benceno (1:4) en calidad de eluyente, se separa el producto en sus dos formas epiméricas que se designan arbitrariamente isómero A (isómero menos polar) e isómero B (isómero más polar); determinándose la polaridad por el orden que se eluyen estos epímeros.

5. Isómero A: γ ^{película} 3470, 1730 cm^{-1} , mm
(CDCl_3) δ 0,85 (9H), 3,68 ^{max} (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 5,4 - 5,7 (m, 4H), $R_f = 0,88$ sobre placas de capa delgada de gel de sílice cuando se utiliza acetato de etilo-benceno (2:3) en calidad de fase móvil.

10. Isómero B: γ ^{película} 3470, 1730 cm^{-1} , mm
(CDCl_3) δ 3,67 (s, 3H), 3,82 ^{max} (m, 1H), 5,41 (m, 2H), 5,66 (m, 2H), $R_f = 0,69$ sobre placas de capa delgada de gel de sílice cuando se utiliza, en calidad de fase móvil, acetato de etilo-benceno (2:3).

20. Procediendo de igual modo, pero utilizando el compuesto de la fórmula I elegido en forma apropiada y alcohol inferior se preparan otros ésteres respectivos de la fórmula I ($R^1 =$ alquilo inferior) por ejemplo, los ésteres de alquilo inferior respectivos de los productos de la tabla IV. Según un ejemplo mas concreto, la elección de ácido trans-7-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-5-oxociclopentil]heptanoico, descrito en el ejemplo 68, como el compuesto de la fórmula I, y metanol en calidad de alcohol inferior, en el procedimiento de este ejemplo, dá trans-7-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-5-oxo-ciclopentil]heptanoato de metilo, γ ^{película} 3475, 1730 cm^{-1} , mm (CDCl_3) δ ^{max}



ta 0,89 (t, 3H), 3,64 (s, 3H), 5,61 (m, 2H).

5. Asimismo, la elección del ácido trans,cis-7-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-5-oxociclopentil]-5-heptenoico, descrito en el ejemplo 68, y metanol, dá trans,cis-7-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-5-oxociclopentil]-5-heptenoato de metilo, γ ^{película} \max 1738, 1730 cm^{-1} .

10. Asimismo, la elección de ácido trans,cis-7-[2-(3-hidroxi-4-metil-1-octenil)-5-oxociclopentil]-5-heptenoico y metanol dá trans,cis-7-[2-(3-hidroxi-4-metil-1-octenil)-5-oxo-ciclopentil]-5-heptenoato de metilo, γ ^{película} \max 1732 cm^{-1} , mm (CDCl₃) delta 3,65 (s, 3H), 5,25 - 5,75 (m 4H).

15. Asimismo, la elección de ácido trans,cis-7-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-5-oxociclopentil]-4-heptenoico y etanol dá trans,cis-7-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-5-oxo-ciclopentil]-4-heptenoato de etilo, γ ^{película} \max 1740, 1732 cm^{-1} .

EJEMPLO 92

20. Trans,cis-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil) ciclopentil]-5-heptenoato de metilo (I; m = 2, n = 3, X = OH, Y = H, Z = CH=CHCH₂, R¹, R³ y R⁴ = CH₃ y R² = H)

25. Se adiciona una solución de borano (11 cc de solución IM) en THF a una solución de pineno (2,99 g) en diglima seca (8,0 cc) a -10°C (temperatura del baño) en atmósfera de N₂. Se agita la mezcla durante 10 minutos; luego se enfría a -78°C. A esta mezcla se le adiciona, lentamente, tercibutil-litio (5,5 cc, 2,1 molar en penteno), manteniendo la temperatura de la reacción a -78°C. Después de agitar durante 10 minutos, se adiciona a la mezcla una solución de



- trans, cis-7-[2-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil)-5-oxo-ciclopentil]-5-heptenoato de metilo, isómero B (1,37 g) descrito en el ejemplo 91, en diglima-THF (8,8 cc, 1:07). Se mantiene la temperatura a -78°C durante una hora. Se separa el baño refrigerante y se enfría la solución con la adición de solución de hidróxido sódico al 10% (8 cc) y solución de peróxido de hidrógeno al 30% (8 cc). Luego se diluye la mezcla con agua y se extrae con éter. Se lava el extracto etéreo con agua y solución de HCl al 3% para hacerlo neutro, se seca (MgSO₄) y se concentra, lo que da el compuesto del epígrafe (isómero B) gamma ^{película} 3600 - 3440, 1730 - 1720 cm⁻¹. Este producto es una mezcla de epímeros con respecto al carbono asimétrico del anillo de ciclopentano al que está enlazado el grupo hidroxílico, siendo cada epímero un racemato constituido por un par d l de isómeros esteroquímicos. El producto se separa en estos dos epímeros sometiénolo a cromatografía sobre gel de sílice (135 g) con el empleo de acetato de etilo-benceno (1:4) en calidad de eluente. De este modo se separa el producto en un primer epímero (menos polar) y un segundo epímero (mas polar):
5. Epímero menos polar: gamma ^{película} 3400, 1730 - 1720 cm⁻¹, mmn (CDCl₃) delta 0,88 (m, 9H), 3,68 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 4,2 1H), 5,5 (m, 4H), Rf = 0,52 sobre placas de capa delgada de gel de sílice cuando se utiliza acetato de etilo-benceno (2:3) en calidad de fase móvil.
10. Epímeros mas polar: gamma ^{película} 3400, 1726 cm⁻¹, mmn (CDCl₃) delta 0,88 (m, 9H), 3,67 - 3,95 (m, 5H), 5,52 (m, 4H), Rf = 0,41 sobre placas de capa delgada de
- 15.
- 20.
- 25.



gel de sílice cuando se utiliza acetato de etilo-benceno (2:3) en calidad de fase móvil.

5. Los datos comparativos con el espectro de rnm de derivados de hidroxiprostaglandina conocidos, véase, por ejemplo, J.F. Bagli y T. Bogri, Tetrahedron Letters, 1639 (1969), y el orden de elución de derivados de hidroxiprostaglandina conocidos, véase, por ejemplo, J.E. Pike y colaboradores, J. Org. Chem., 34, 3552 (1969), indican que el grupo hidroxílico C-2 y la cadena lateral de ácido C-1 del epímero anterior menos polar tiene una relación cis, mientras que el grupo hidroxílico C-2 y la cadena lateral de ácido C-1 del epímero mas polar anterior tiene una relación trans.
- 10.

15. Dicho de otro modo, los datos indican que el epímero menos polar es el trans,cis-7-[2alfa-hidroxi-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptanoato de metilo racémico y el isómero mas polar es el trans,cis-7-[2beta-hidroxi-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptanoato de metilo racémico.

20. De igual modo, pero substituyendo el trans,cis-7-[2-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil)-5-oxociclopentil]-5-heptanoato de metilo, isómero B, por el isómero A respectivo, descrito en el ejemplo 91, se obtiene el isómero A del compuesto del epígrafe, $\gamma_{\text{película}}^{\text{max}}$ 3600, 1732 - 1720 cm^{-1} , que a su vez puede separarse en su epímero menos polar y mas polar. El epímero menos polar del isómero A, trans,cis-7-[2alfa-hidroxi-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptanoato de metilo racémico [rnm (CDCl₃) delta 4,2] tiene una Rf = 0,68 sobre placas de capa
- 25.



5. delgada de gel de sílice utilizando acetato de etilo-benceno (2:3) en calidad de fase móvil y elepímero mas polar del isómero A, trans,cis-7-[2beta-hidroxi-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptanoato de metilo racémico [rmm (CDCl₃) delta 3,7 - 3,9] tiene una Rf = 0,47 sobre placas de gel de sílice, utilizando, en calidad de fase móvil, acetato de etilo-benceno (2:3).

10. Procediendo de igual modo, pero utilizando el compuesto oxo apropiado de la fórmula I, se preparen otros compuestos hidroxílicos respectivos de la fórmula I, en donde X es hidroxilo, Y es hidrógeno y R¹ es alquilo inferior; por ejemplo, los ésteres alquílicos inferiores de los compuestos hidroxílicos de los productos de la Tabla IV.

15. Según un ejemplo mas concreto, la elección del compuesto oxo de la fórmula I, trans-7-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-5-oxociclopentil]heptanoato de metilo, descrito en el ejemplo 91, en el procedimiento de este ejemplo dá trans-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]-heptanoato de metilo, gamma ^{película} max 3410, 1730 cm⁻¹.

25. Asimismo, la elección de trans,cis-7-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-5-oxociclopentil]-5-heptenoato de metilo, dá trans,cis-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoato de metilo, gamma ^{película} max 3600, 1735 cm⁻¹, que puede separarse en sus epímeros menos polar y mas polar. El epímero menos polar, el trans,cis-7-[2alfa-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoato de metilo racémico [rmm (CDCl₃) delta



- 4,28] tiene una $R_f = 0,36$ sobre placas de capa delgada de gel de sílice, utilizando, en calidad de fase móvil, acetato de etilo-benceno (3:7) y el epímero mas polar, el trans, cis-7-[2-beta-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoato de metilo racémico [$\text{mm} (\text{CDCl}_3)$ delta 3,90] tiene una $R_f = 0,28$ sobre placas de capa delgada de gel de sílice utilizando la misma fase móvil.
5. Asimismo, la elección de trans,cis-7-[2-(3-hidroxi-4-metil-1-octenil)-5-oxociclopentil]-5-heptenoato de metilo descrito en el ejemplo 91, da trans,cis-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-4-metil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoato de metilo, $\gamma_{\text{película}}^{\text{max}} 3600, 1732 \text{ cm}^{-1}$.
10. Asimismo, la elección de trans,cis-7-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-5-oxociclopentil]-4-heptenoato de metilo, descrito en el ejemplo 91, da trans,cis-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]-4-heptenoato de metilo, $\gamma_{\text{película}}^{\text{max}} 3600, 1730 \text{ cm}^{-1}$, que puede separarse en sus epímeros menos polar y mas polar. El epímero menos polar, trans,cis-7-[2alfa-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]-4-heptenoato de metilo racémico tiene una $\text{mm} (\text{CDCl}_3)$ delta 2,38 (4H), 4,28 (1H), 5,5 (4H) y el epímero mas polar, trans,cis-7-[2beta-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]-4-heptenoato de metilo tiene una $\text{mm} (\text{CDCl}_3)$ delta 2,4 (4H), 3,98 (1H), 5,57 (4H).
15. EJEMPLO 93.
20. Acido trans,cis-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoico (I). $I: m = 2, n = 3, X = \text{OH}, Y = \text{H}, Z = \text{CH}=\text{CHOH}_2, R^1 \text{ y } R^2 = \text{H} \text{ y } R^3 \text{ y } R^4 = \text{CH}_3$
- 25.

Se adiciona una solución de hidróxido sódico (al



- 10%, 1,32 cc) a una solución de trans,cis-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoato (0,536 g, isómero B, epímero menos polar), descrito en el ejemplo 92, en metanol (5 cc). Se agita la mezcla durante
5. 18 horas. Se separa el disolvente bajo presión reducida y se recoge el residuo en agua y se extrae con éter. Luego se vuelve ácida la fase acuosa con HCl (10%, 1,32 cc). Se recoge el precipitado con éter. Se lava el extracto etéreo con agua, se seca (Na_2SO_4) y se separa el disolvente para
10. obtener el compuesto del epígrafe, epímero menos polar del isómero B, mm (CDCl_3) delta 0,84 (m, 9H), 3,80 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 5,27 (ancho, 3H), 5,5 (m, 4H), (o sea, el ácido trans,cis-7-[2alfa-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoico racémico.
15. Procediendo de igual modo, el epímero mas polar del isómero B, el epímero mas polar del isómero A y el epímero menos polar del isómero A del trans,cis-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoato de metilo, descrito en el ejemplo 92, se convierte
20. en el epímero mas polar del isómero B, epímero mas polar del isómero A y el isómero menos polar del isómero A respectivos del compuesto del epígrafe.
- Procediendo de igual modo, pero utilizando el éster apropiado, se preparan los compuestos de la fórmula I en donde X es hidroxilo, Y es hidrógeno y R^1 es hidrógeno; por ejemplo los compuestos hidroxílicos respectivos de los
25. productos de la Tabla IV.
- Según un ejemplo mas concreto, la elección del trans-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoato



- til]-heptanoato de metilo, descrito en el ejemplo 92, en el procedimiento de este ejemplo, da ácido trans-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-ciclopentil]heptanoico, τ mm (CDCl₃) delta 0,9 (t, 3H), 4,0 - 4,3 (m, 1H), 5,5 (m, 2H).
- 5.
- Asímismo, la elección de trans-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]heptanoato de metilo, epímero mas polar o menos polar, descrito en el ejemplo 94, dá el epímero mas polar [τ mm (CDCl₃) delta 3,95] y el epímero menos polar [τ mm (CDCl₃) delta 4,35] del ácido trans-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]heptanoico. Dicho de otro modo, se obtiene el ácido trans-7-[2beta-hidroxi- y el trans-7-[2alpha-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]heptanoico, respectivamente (véase el ejemplo 92 para el significado de los picos de la τ mm).
- 10.
- Asímismo, la elección de trans,cis-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoato de metilo, descrito en el ejemplo 92, dá el ácido trans,cis-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoico, γ película τ max 3610, 3450, 1718 cm⁻¹.
- 15.
- Asímismo, la elección de trans,cis-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoato de metilo, epímero mas polar y menos polar, descrito en el ejemplo 92, dá el respectivo epímero más polar [τ mm (CDCl₃) delta 3,95 (1H), 5,55 (2H)] y el epímero menos polar [τ mm (CDCl₃) delta 4,27 (1H), 5,5 (2H)], o sea ácido trans,cis-7-[2beta-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoico y trans,cis-7-[2alpha-hidroxi-5-(3-hidroxi-
- 20.
- 25.



xi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoico, respectivamente.

5. Asimismo, la elección de trans,cis-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-4-metil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoato de metilo, descrito en el ejemplo 92, dá el ácido trans,cis-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-4-metil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoico.

10. Asimismo, la elección del epímero menos y mas polar de trans,cis-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-ciclopentil]-4-heptenoato de metilo, descrito en el ejemplo 92, da el respectivo epímero mas y menos polar del ácido trans,cis-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]-4-heptenoico. Dicho de otro modo, se obtienen, respectivamente, el ácido trans,cis-7-[2alfa-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]-4-heptenoico [ν_{max} (CDCl₃) delta 4,28] y el ácido trans,cis-7-[2beta-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]-4-heptenoico [ν_{max} (CDCl₃) delta 3,98].

EJEMPLO 94.

20. Trans-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]heptenoato de metilo (I; m = 2, n = 3, X = OH, Y = H, Z = (CH₂)₃, R¹ y R² = CH₃, R³ y R⁴ = H)

25. El compuesto de la fórmula 3, trans-7-[2-(3-oxo-1-octenil)-5-(trimetilsiloxi)ciclopentil]heptenoato de metilo [3; R³ y R⁴ = H, n = 3 y L = radical B, en donde Z = (CH₂)₃, m = 2, R¹ = CH₃ y R⁶ = Si(CH₃)₃], γ_{max} película
1737, 1678, 1625 cm⁻¹, ν_{max} (CDCl₃) delta 0,12 (9H), 0,9 (3H), 3,68 (3H), 4,24 (1H), 6,5 (2H), se prepara tratando



el precursor del aldehído de la fórmula I-CHO, donde L es el radical B, 2-(6-carboxihexil)ciclopentan-1-ol-3-al, preparado como se ha descrito en la patente estadounidense dependiente nº 259.896, antes referida, con 1,2 equivalentes

5. de trimetilclorosilano y hexametildisilazano en THF a 60°C durante una hora, seguido del tratamiento del aldehído resultante de la fórmula I-CHO con dimetil-2-oxo-heptilfosfato, según el procedimiento del ejemplo 2. Alternativamente, el compuesto últimamente citado de la fórmula 3, se prepara tratando de igual modo trans-7-[2-(3-oxo-1-octenil)-5-hidroxiciclopentil]heptanoato de metilo, descrito en la patente estadounidense nº 3.455.992, expedida el 15 de julio de 1969, con trimetilclorosilano y hexametildisilazano.

- Este compuesto de la fórmula 3, últimamente citado (18,76 g) en éter seco (80 cc) se enfría a -5°C y se adiciona a una solución de yoduro de metil-magnesio (preparada a partir de 1,23 g de doladuras de magnesio y 7,63 g de yoduro de metilo) en 100 cc de éter seco a -5°C. Después de agitar durante 15 minutos la mezcla reaccional, se enfría con 10 cc de cloruro amónico saturado (10 cc) mientras que se mantiene la temperatura a -5°C. Se diluye la mezcla con éter, se lava con agua, se seca (Na₂SO₄) y se concentra, lo que da trans-7-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-5-(trimetilsiloxi)ciclopentil]-heptanoato de metilo
25. [4; R² = CH₃, R³, R⁴ y R⁷ = H, n = 3 y L = radical B, donde Z = (CH₂)₃, m = 2, R¹ = CH₃ y R⁶ = Si(CH₃)₃], gamma^{pe-} lícula
3400, 1740, 1712, 1250, 848 cm⁻¹, rnm (CDCl₃)^{max}
ta 0,1 (9H), 0,92 (3H), 1,3 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 5,5 (m, 2H).



Se agita a la temperatura del ambiente, durante 2 horas, este último compuesto (18,85 g) en THF (16,8 cc), agua (47,2 cc) y ácido acético (25 cc). Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se vuelve neutra adicionándole con cuidado carbonato sódico (20 g). Se extrae la mezcla con éter. Se lava el extracto etéreo con agua, se seca (Na_2SO_4) y se concentra, lo que da el compuesto del epígrafe, $\gamma_{\text{max}}^{\text{película}}$ 3410, 1730 cm^{-1} , idéntico al producto denominado de igual forma y descrito en el ejemplo 92. Este producto es una mezcla de epímeros con respecto al carbono asimétrico del anillo ciclopentánico al que está enlazado el grupo hidroxílico. De igual modo que para el compuesto del epígrafe del ejemplo 92, el presente producto se separa para obtener su primer epímero (menos polar) y su segundo epímero (mas polar).

15. Epímeros menos polar: $\gamma_{\text{max}}^{\text{película}}$ 3430, 1730, cm^{-1} mm (CDCl_3) delta 0,90 (t, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,2 (m, 1H), 5,5 (m, 2H).
20. Epímero mas polar: $\gamma_{\text{max}}^{\text{película}}$ 3350, 1730 cm^{-1} , mm (CDCl_3) delta 0,88 (t, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 5,55 (m, 2H).

25. Según se ha expuesto en el ejemplo 92, los datos comparativos con el espectro de derivados de hidroxiprostaglandina conocidos indican que el epímero precedente menos polar es una mezcla racémica de trans-7-[2alfa-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]heptanoato de metilo y que el isómero precedente mas polar es una mezcla racémica de trans-7-[2beta-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]heptanoato de metilo



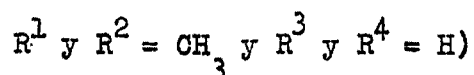
Las Rf respectivas de estas dos mezclas racémicas son 0,44 y 0,29 sobre placas de capa delgada de gel de sílice cuando se utiliza acetato de etilo-benceno (1;4) en calidad de fase móvil.

5. De igual modo, pero substituyendo el yoduro de metil-magnesio con una cantidad equivalente de bromuro de etil-magnesio o bromuro de propil-magnesio, se obtiene trans-7-[2-(3-hidroxi-3-propil-1-octenil)-5-hidroxi-ciclopentil]-5-heptenoato de metilo y trans-7-[2-(3-hidroxi-3-propil-1-octenil)-5-hidroxiciclopentil]-5-heptenoato de metilo respectivamente.

10. Procediendo de igual modo, pero substituyendo el compuesto de la fórmula 3, trans-7-[2-(3-oxo-1-octenil)-5-(trimetilsililoxi)-ciclopentil]-5-heptenoato de metilo, por el compuesto apropiado de la fórmula 3, en donde L, es el radical B, se obtiene el otro compuesto de la fórmula I, en donde m, n, Z, R², R³ y R⁴ tienen el significado indicado en primer lugar, X es hidroxilo, Y es hidrógeno y R¹ es alquilo inferior; por ejemplo, los productos de la fórmula I en donde R² es metilo, descritos en el ejemplo 92. Según un ejemplo más concreto, la substitución del compuesto de la fórmula 3 por trans,cis-7-[2-(3-oxo-1-octenil)-5-(tetrahidropiran-2-il)oxi]ciclopentil]-5-heptenoato de metilo, da trans,cis-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoato de metilo, descrito en el ejemplo 92.

EJEMPLO 95.

Trans-7-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-5-oxo-ciclopentil]heptenoato de metilo (I; m = 2, n = 3, X e Y = O, Z = (CH₂)₃)



5. Se adiciona ácido crómico (4 g), a 15°C, a una solución de piridina seca (5,85 cc) en cloruro de metileno (135 cc purificada por sacudimiento con H_2SO_4 y secada sobre CaO y destilada). Se agita la mezcla durante 20 minutos. Se adiciona a esta mezcla una solución del compuesto de la fórmula I, en donde R^2 es metilo, trans-7-[2-hidroxi-5-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)ciclopentil]heptanoato de metilo, descrito en el ejemplo 92, en cloruro de metilo (50 cc). Se agita la mezcla durante una hora. Se filtra la mezcla reaccional y se lava el filtrado recogido sobre la almohadilla filtrante con mas cloruro de metileno. Se combinan la fase orgánica del filtrado y las lavazas y se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se concentra el disolvente, lo que dá el producto bruto. La cromatografía del producto sobre una columna de gel de sílice dá el compuesto del epígrafe que resulta idéntico al producto de igual denominación descrito en el ejemplo 91.
- 10.
- 15.

20. De igual modo se oxidan otros compuesto de la fórmula I, en donde X es hidroxilo, Y es hidrógeno y R^2 es alquilo inferior, por ejemplo los otros compuestos de la fórmula I donde R^2 es metilo del ejemplo 92, para formar sus compuestos respectivos de la fórmula I donde R^2 es alquilo inferior, por ejemplo metilo.

25. EJEMPLO 96.

Trans, cis-7-[2-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil)-5-oxociclopentil]-5-heptenoato de metilo (I; m = 2, n = 3, X e Y = O, Z = $(CH_2)_3$, R^1 y $R^2 = CH_3$ y R^3 y $R^4 = H$).



- Se calienta en reflujo durante 2 horas y media una mezcla del compuesto de la fórmula 3, en donde I es el radical C, trans-7-[2-(4,4-dimetil-3-oxo-1-octenil)-5-oxo-ciclopentil]-5-heptenoato de metilo (2,5 g), γ película
5, 1730 - 1725, 1667, 1620 cm^{-1}), etilenglicol (360 mg) y ácido p-toluensulfónico (35 mg) en 50 cc de benceno. A continuación se extrae la mezcla con éter. Se lava el extracto etéreo con agua, se seca (MgSO_4) y se concentra bajo presión reducida. Se recoge el residuo que contenga trans,
10, cis-7-[2-(etilendioxi)-5-(4,4-dimetil-3-oxo-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoato de metilo, γ película
1730, max
1667, 1620 cm^{-1} , en 20 cc de metanol y se trata con borohidruro sódico (350 mg) en pequeñas porciones y al tiempo que se agita, cuya agitación se prosigue durante 30 minutos.
15, Se evapora el disolvente bajo presión reducida, se recoge el residuo en éter, se lava hasta neutralidad con agua, se seca (MgSO_4) y se concentra el disolvente bajo presión reducida. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (140 g). La elución con acetato de etilo-benceno (4:1) y la concentración del eluyente da trans,cis-7-[2-(etilendioxi)-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil)ciclopentil]-5-heptenoato de metilo γ película
20, 3460, 1740, 950 cm^{-1} .
max

- 25, Se disuelve este último compuesto (50 mg) en metanol-agua (9:1) conteniendo 20 mg de ácido p-toluensulfónico. Se deja en reposa esta mezcla a la temperatura del ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla con éter y se lava con agua. Se seca el extracto etéreo (MgSO_4) y se evapora el disolvente bajo presión reducida, lo que da el com-



puesto del epígrafe, idéntico al producto de igual denominación descrito en el ejemplo 91.

5. Procediendo de igual modo y con el empleo del compuesto respectivo apropiado de la fórmula 3, en donde L es el radical C, se obtienen otros compuestos de la fórmula I, donde X e Y juntos son oxo, R¹ es alquilo inferior y R² es hidrógeno, por ejemplo, los ésteres de alquilo inferior respectivos de los ejemplos 69 a 81.

10. Los compuestos requeridos de la fórmula 3, en donde L es el radical C, se preparan haciendo reaccionar el aldehído apropiado de la fórmula LCHO, donde L es el radical C, preparado según el procedimiento descrito en la patente estadounidense copendiente serial n^o 259.896, antes referida, con el reactivo Wittig apropiado de la fórmula

15. $(\text{alqO})_2\text{POCH}_2\text{-COR}^3\text{R}^4(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, en donde uno, por lo menos, de R³ y R⁴ es alquilo inferior, antes referido, según el procedimiento del ejemplo 2. Por ejemplo, el trans,cis-7-2-(4,4-dimetil-3-oxo-1-octenil)-5-oxociclopentil]-5-heptanoato de metilo, antes utilizado, se prepara tratando 2-(6-carboxi-2-hexenil)ciclopentan-1-on-3-al con el reactivo de Wittig, 3,3-dimetil-2-oxoheptil-fosfonato de dimetilo, descrito en el ejemplo 1, según el procedimiento del ejemplo 3.

20. EJEMPLO 97.

25. Trans-2-(3-oxo-1-butenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo(12; L = radical A en donde R⁵ = C₂H₅ y R⁹ = CH₃)

Se adiciona lentamente (durante unas 5 horas una solución de 2-formilciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo (14 g) en acetona (40 cc) a una mezcla hirviente de pipe-



- ridina (3 cc) y acetona (140 cc). Después de esta adición se calienta la mezcla reaccional en reflujo durante una hora más. Se separa el exceso de acetona bajo presión reducida. Se diluye el residuo con agua y se extrae con benceno. Se seca el extracto (Na_2SO_4) y se evapora hasta sequedad. Se disuelve el residuo en acetona-hexano (1:9) y se vierte la solución a través de una columna de gel de sílice. Se concentra el eluato para obtener el compuesto del epígrafe, γ película δ 1,26 (t, $J = 8$, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,2 (3H), 2,6 (1H), 4,25 (q, 2H), 6,23 y 6,28 (2H).

- Procediendo de igual forma, pero sustituyendo el 2-formilciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo por el 2-formilciclopropan-1,1-dicarboxilato de dimetilo, se obtiene el éster metílico respectivo del compuesto del epígrafe, trans-2-(3-oxo-1-butenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dimetilo.

- A continuación, siguiendo el procedimiento del ejemplo 31, pero sustituyendo el trans-2-(3-oxo-1-octenil)-ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo y yoduro de metilmagnesio por cantidades equivalentes del compuesto del epígrafe y bromuro de pentil magnesio, respectivamente, se obtiene trans-2-(3-hidroxi-3-metil-1-octenil)-ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo, idéntico al producto de igual denominación descrito en el ejemplo 31. De modo análogo el empleo del compuesto del epígrafe o de su éster metílico respectivo y el haluro de alquilmagnesio inferior, en donde la porción alquílica es $\text{CR}^3\text{R}^4-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ donde R^3 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno o alquilo inferior y n tiene el signi



ficado antes expuesto, da el compuesto respectivo de la fórmula 4 por ejemplo, el empleo del éster metílico respectivo del compuesto del epígrafe y yoduro de butil-magnesio da trans-2-(3-hidroxi-3-metil-1-heptenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dimetilo, descrito en el ejemplo 32.

5.

Procediendo de igual forma, pero sustituyendo la acetona por una cantidad equivalente de 2-butanona ó 2-pentanona, se obtiene trans-2-(3-oxo-1-pentenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo y trans-2-(3-oxo-1-hexenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo, respectivamente.

10.

A continuación, tratando, asimismo, uno de los dos últimos compuestos, elegido en forma apropiada, con haluro de alquil-magnesio inferior apropiado, en donde la porción alquímica es $CR^3R^4-(CH_2)_nCH_3$, en la que R^3 , R^4 y n tienen el significado indicado en el último caso, da el compuesto respectivo de la fórmula 4.

15.

EJEMPLO 98.

Trans-2-(3-oxo-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo (12; L = radical A en donde $R^5 = C_2H_5$ y $R^9 = n-C_5H_{11}$)

20.

Se calientan, durante 2 a 5 horas, cantidades equivalentes del aldehído de la fórmula 2, 2-formilciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo, 2-heptanona y piperidina en benceno (2,6 cc por cada gramo de aldehído). Se recoge la mezcla azeotrópica, lo que da alrededor de un mol de agua. Se diluye la mezcla con benceno reciente. Se lava la fase bencénica con agua, se seca (Na_2SO_4) y se concentra. Se somete el residuo a cromatografía [eluyente = acetona-hexano (1:4)] para obtener el compuesto del epígrafe que es idéntico

25.



o al producto de igual denominación descrito en el ejemplo 3.

5. Procediendo de igual modo, pero sustituyendo la 2-heptanona por la metil-cetona apropiada de la fórmula CH_3COR^9 , donde R^9 es $\text{CR}^3\text{R}^4-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ antes definida, se obtienen otros compuestos respectivos de la fórmula 12; por ejemplo, esta sustitución de 2-heptanona por 3-metil-2-heptanona o 2-nonanona da trans-2-(4-metil-3-oxo-1-octenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo, descrito en el ejemplo 3, y trans-2-(3-oxo-1-decenil)ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo, respectivamente.

EJEMPLO 99.

15. Se obtiene el derivado de tetrahidropiran-2-ilo respectivo tratando trans-2-(4-etil-3-hidroxi-1-octenil)-ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo, descrito en el ejemplo 23, con dihidropirano y ácido p-toluensulfónico según el procedimiento del ejemplo 41. El tratamiento de este último derivado con cis-3-hepten-1,1,7-tricarboxilato de trimetilo seguido de tratamiento ácido del producto según el procedimiento del ejemplo 45, da, cis,trans-3-
20. -(6-carbometoxi-2-hexenil)-4-(4-etil-3-hidroxi-1-octenil)-2-oxo-1,3-diclopentan-dicarboxilato de dimetilo (6, m = 2, n = 3, Z = $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, R^1 , R^5 y $\text{R}^8 = \text{CH}_3$, R^2 , R^4 y $\text{R}^7 = \text{H}$ y $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$), $\tau_{\text{m}} (\text{CDCl}_3)$ delta 0,9 (t, 6H), 3,75 (9H) y 5,5 (m, 4H).

25. El tratamiento de este último compuesto, según el procedimiento del ejemplo 68, da ácido trans,cis-7-[2-(4-etil-3-hidroxi-1-octenil)-5-oxociclopentil-5-heptenoico (I, m = 2, n = 3, X e Y = O, Z = $\text{CH}=\text{CHCH}_2$, R^1 , R^2 y



R⁴ = H y R³ = C₂H₅ en forma de una mezcla de isómeros esteroquímicos, gamma^{max}_{CHCl₃} 3450 - 3420, 1740, 1710. La esterificación de este último producto, según el procedimiento del ejemplo 91, da trans, cis-7-[2-(4-etil-3-hidroxi-

5. -1-octenil)-5-oxociclopentil]-5-heptenoato de metilo (I, m = 2, n = 3, X e Y = 0, Z = CH=CHCH₂, R¹ = CH₃, R² y R⁴ =

H y R³ = C₂H₅), gamma^{max}_{CHCl₃} 3450 - 3420, 1770, 1710. La cromatografía de este último producto sobre gel de sílice (véase el ejemplo 91) da dos mezclas isoméricas estereo-

10. químicas conteniendo, cada una, un par de racematos; el éster de isómero A tiene gamma^{max}_{CHCl₃} 3.500, 1.728 cm⁻¹;

mm (CDCl₃) delta 0,88 (t, 6H), 3,67 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 5,58 (m, 4H); R_f = 0,48 sobre placas de gel de sílice de capa delgada utilizando, en calidad de fase móvil, acetato de etilo-benceno (1:4); el éster de isómero B tiene gamma^{max}_{CHCl₃} 3450, 1730 cm⁻¹;

15. mm (CDCl₃) delta 0,9 (t, 6H) 3,68 (s, 3H), 4,17 (m, 1H), 5,55 (m, 4H); R_f = 0,28 sobre placas de capa delgada de gel de sílice utilizando, en calidad de fase móvil, acetato de etilo-benceno (1:4). La

20. hidrólisis substituyente de los isómeros A y B, según el procedimiento del ejemplo 93, da los isómeros respectivos de la fórmula I; el isómero A tiene gamma^{max}_{CHCl₃} 3450 - 3200,

1730, 1710; mm (CDCl₃) delta 0,9 (t, 6H), 4,17 (m, 1H), 5,60 (m, 4H) y el isómero B tiene gamma^{max}_{CHCl₃} 3450 - 3200,

25. 1730, 1710, 0,9 (t, 6H), 4,20 (m, 1H), 5,58 (m, 4H).

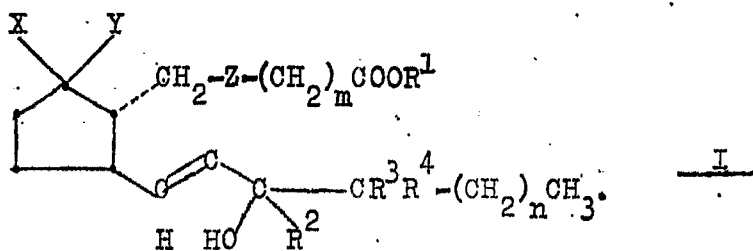
La subsiguiente reducción, según el procedimiento del ejemplo 92, de la mezcla de isómeros esteroquímicos de ácido trans, cis-7-[2-(4-etil-3-hidroxi-1-octenil)-5-oxociclopentil]-5-heptenoico, antes descrito, da ácido trans,

cis-7-[2-hidroxi-5-(4-etil-3-hidroxi-1-octenil)ciclopentil]
-5-heptenoico de metilo (I, m = 2, n = 3, X = OH, Y = H,
Z = CH=CHCH₂, R¹, R² y R⁴ = H y R³ = C₂H₅), mm (CDCl₃)
delta 0,9 (t, 6H), 3,9 - 4,2 (m, 1H), 5,5 (m, 4H).

NOTA

Se declaran nuevas y de propia invención las si-
guientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud
de patente estadounidense serial nº 351.381 del 16.4.73.

5. 1. Un procedimiento para preparar derivados alquil-
10. cos de ácidos prosténoicos de la fórmula general I



15.

en la que

m es un número entero comprendido entre cero y
dos,

n es un número entero comprendido entre dos y
cinco,

20.

X o Y juntos, representan oxo, o

X representa hidroxilo o

Y es hidrógeno,

Z representa el radical $-(CH_2)_3$ -cis-CH=CH-CH₂-
o cis-CH₂-CH=CH-

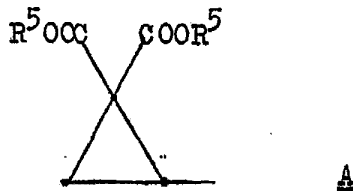
25.

R¹ es hidrógeno o alquilo inferior y

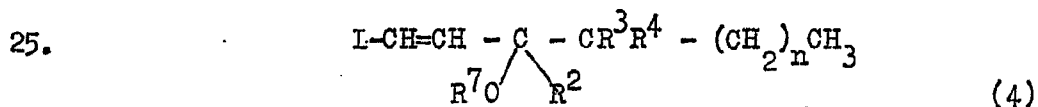
R², R³ y R⁴ son cada uno hidrógeno o alquilo

inferior con la condición de que uno, por lo

- menos de R^2 , R^3 o R^4 sea alquilo inferior y uno, por lo menos, de R^2 , R^3 o R^4 sea hidrógeno, caracterizado porque su realización se verifica en una sucesión de fases que comprenden tratar un aldehído de la fórmula I-CHO (2), en donde I es el radical A,



- en la que R^5 es alquilo inferior,
10. con un reactivo de Wittig de la fórmula $(alqO)_2POCH_2COR^3R^4-(CH_2)_nCH_3$, donde alq es un alquilo con uno a tres átomos de carbono y R^3 , R^4 y n tienen el significado aquí indicado, o con una metilcetona de la fórmula CH_3COR^9 , en donde R^9 es alquilo inferior ó $CR^3R^4-(CH_2)_nCH_3$, en la que R^3 , R^4 y n tienen el significado aquí definido, en presencia de una base, para obtener el compuesto respectivo de la fórmula I-CH=CHCO-R⁹ en que R^3 , R^4 , R^9 y n tienen el significado dado antes; y cuando R^9 es alquilo inferior tratar el compuesto anterior con un alquil-haluro de magnesio
20. en que la porción alquímica es $CR^3R^4-(CH_2)_nCH_3$, donde R^3 , R^4 y n son como se ha definido antes, ó cuando R^9 es $CR^3R^4-(CH_2)_nCH_3$, tratar dicho compuesto último con boro-hidruro de sodio ó con un alquilo inferior-haluro de magnesio formándose el compuesto de fórmula

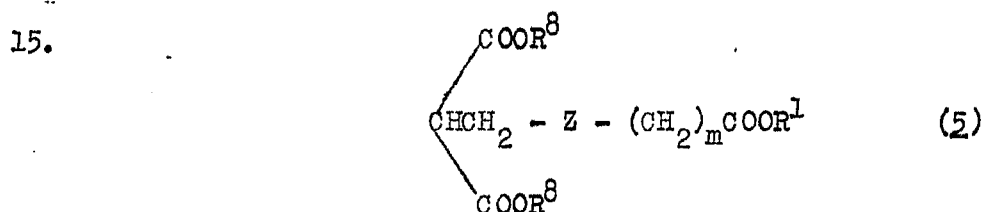


en la que

I es el radical A, tal como se ha expuesto aquí,

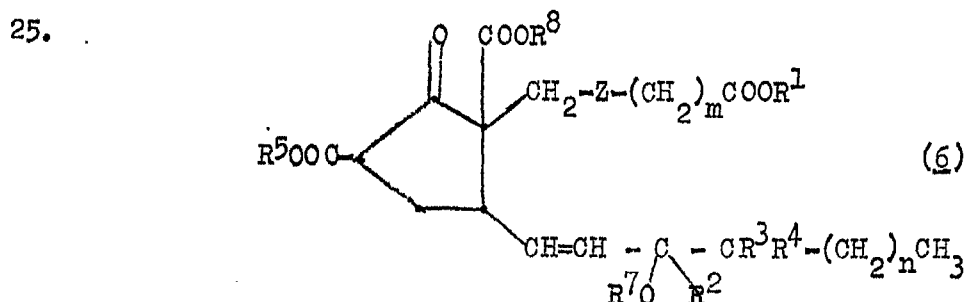
R^3 , R^4 y n tienen el significado aquí expuesto,
 R^7 es hidrógeno y
 R^2 es hidrógeno o alquilo inferior respectivamente;

5. tratar a continuación, opcionalmente, este compuesto últimamente citado con un reactivo conocido por su efectividad para convertir un grupo hidroxílico de un compuesto conocido en un grupo hidroxílico protegido, con el fin de obtener el compuesto respectivo de la fórmula 4, en donde L es dicho radical A , R^2 , R^3 , R^4 y n tienen el significado aquí expuesto y R^7 es un radical apropiado para proteger un grupo hidroxílico; tratar seguidamente este compuesto de la fórmula 4 con un derivado de éster malónico de la fórmula 5,



en donde

20. R^1 y R^8 son, cada uno, alquilo inferior y
 Z y m tienen el significado aquí expuesto,
en presencia, de una base con lo que los compuestos de la fórmula 4 y 5 sufren una condensación catalizada por base para proporcionar el éster de ciclopentanona respectivo de la fórmula 6,



en la que

m, n, Z, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁸ tienen el significado

expuesto antes,

R¹ es alquilo inferior y

5.

R⁷ es hidrógeno o un radical apropiado para proteger un grupo hidroxílico;

tratar a continuación este éster de ciclopentanona últimamente citado de la fórmula 6, cuando R⁷ es un radical apropiado para proteger un grupo hidroxílico, con un agente conocido por su efectividad para separar dicho grupo protector para obtener el compuesto respectivo de la fórmula 6

10.

en donde R⁷ es hidrógeno; y tratar este compuesto de la fórmula 6 con una base en presencia de agua para obtener el compuesto respectivo de la fórmula I, en la que m, n, Z, R², R³ y R⁴, tienen el significado aquí expuesto, X e Y juntos son oxo y R¹ es hidrógeno;

15.

y tratar, si se desea, el compuesto últimamente citado con un alcohol inferior conteniendo de uno a tres átomos de carbono, en presencia de un catalizador de ácido, para obtener su derivado de éster respectivo de la fórmula I, en donde m, n, Z, R², R³ y R⁴ tienen el significado aquí expuesto, X e Y juntos son oxo y R¹ es alquilo inferior; y trata, si se desea, el compuesto últimamente citado de la fórmula I, en donde R¹ es hidrógeno o alquilo inferior, con un borohidruro complejo para obtener el compuesto respectivo de la fórmula I, en donde m, n, Z, R², R³ y R⁴ tienen el significado aquí expuesto, X es hidrógeno, Y es hidrógeno y R¹ es hidrógeno o alquilo inferior.

20.

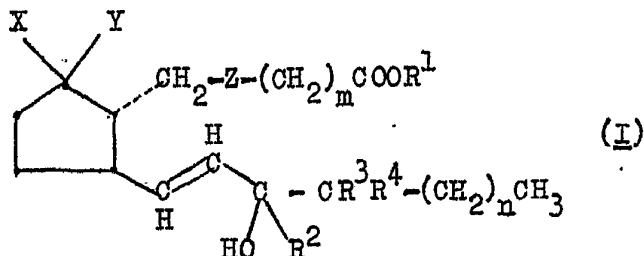
25.

2.

Un procedimiento según la reivindicación 1,

que en una forma particular de realización para preparar un compuesto de la fórmula

5.



cuando

10.

m es un número entero comprendido entre cero y dos,

n es un número entero comprendido entre dos y cinco,

X representa hidroxilo e

Y es hidrógeno,

15.

Z representa el radical $-(CH_2)_3-$, $cis-CH=CH-CH_2-$ o $cis-CH_2-CH=CH-$,

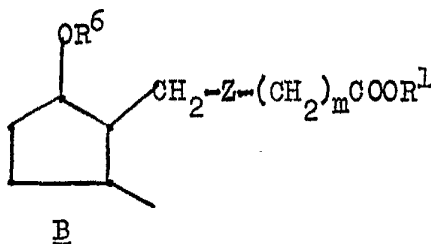
R¹ es alquilo inferior y

R², R³ y R⁴ son, cada uno, hidrógeno o alquilo inferior, con la condición de que uno, por lo menos, de R², R³ o R⁴ sea alquilo inferior y uno, por lo menos, de R², R³ o R⁴ sea hidrógeno,

20.

que comprende tratar un aldehído de la fórmula L-CHO (2) donde L es el radical B,

25.



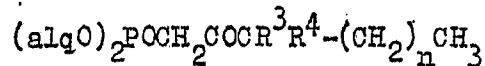
en la que

R^1 es alquilo inferior,

R^6 es un radical apropiado para proteger un grupo hidroxílico y

Z y m tienen el significado aquí expuesto,

5. con un reactivo de Wittig de la fórmula

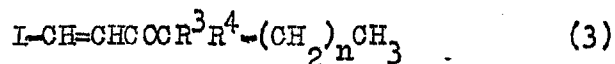


en donde

Alq es un alquilo conteniendo de uno a tres átomos de carbono y

10. R^3 , R^4 y n tienen el significado aquí expuesto,

para obtener el compuesto respectivo de la fórmula



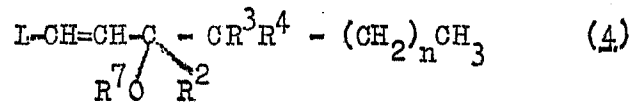
en donde

I , R^3 , R^4 y n tienen el significado aquí expuesto,

15. tratar este compuesto últimamente citado de la fórmula 3

con un borohidruro metálico o un haluro de alquil-magnesio

inferior para obtener el compuesto respectivo de la fórmula 4,



20. en la que

I es el radical B que tiene el significado aquí expuesto,

R^3 , R^4 y n tienen el significado aquí expuesto,

R^7 es hidrógeno y

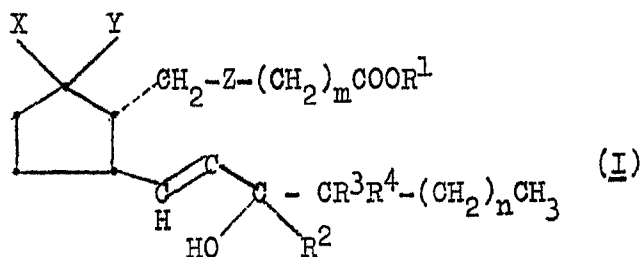
25. R^2 es hidrógeno o alquilo inferior, respectivamente;

tratar este compuesto últimamente citado con un agente conocido por su efectividad para separar el radical apropiado

para proteger un grupo hidroxílico de un compuesto conocido, con el fin de obtener el compuesto respectivo de la fórmula I, en donde m, n, Z, R², R³ y R⁴ tienen el significado aquí expuesto, X es hidroxilo, Y es hidrógeno y R¹ es alquilo inferior.

3. Un procedimiento, según la reivindicación 1, que en otra forma particular de realización para preparar un compuesto de la fórmula I,

10.



en la que

15.

m es un número entero comprendido entre cero y dos,
n es un número entero comprendido entre dos y cinco,

X e Y representan, juntos, oxo,

Z representa el radical $-(CH_2)_3-$, $cis-CH=CH-CH_2-$
o $cis-CH_2-CH=CH-$,

20.

R¹ es alquilo inferior,

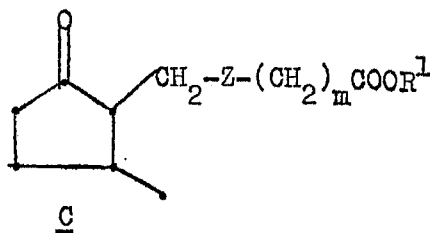
R² es hidrógeno,

R³ y R⁴ son, cada uno, hidrógeno o alquilo inferior, con la condición de que uno, por lo menos, de R³ o R⁴

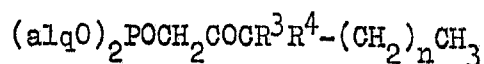
25.

sea alquilo inferior,

que comprende tratar un aldehído de la fórmula L-CHO (2) en donde L es el radical C,

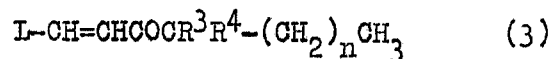


5. en donde R^1 es alquilo inferior y
 Z y m tienen el significado aquí expuesto, con
 un reactivo de Wittig de la fórmula



en la que

10. alq es un alquilo con uno o tres átomos de carbono,
 R^3 y R^4 son, cada uno, hidrógeno o alquilo inferior,
 con la condición de que uno, por lo menos,
 de R^3 o R^4 sea alquilo inferior y
15. n tiene el significado aquí expuesto,
 para obtener el compuesto respectivo de la fórmula



en la que

- L , R^3 , R^4 y n tienen el significado aquí expuesto,
20. tratar dicho compuesto últimamente citado con etilenglicol
 en presencia de un catalizador de ácido para obtener el
 compuesto cetálico respectivo de la fórmula 3 en donde L
 es el radical

