

426340

F.C. 13-I-76

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: ICI CASE PH. 26131-SPAIN.

Int. Cl. C07D

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LACTONAS

=====

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa, residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres SW1P 3JF, Inglaterra.

=====

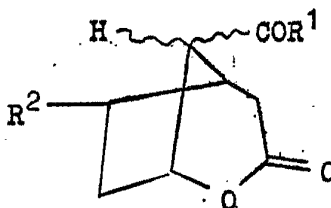
Esta invención se relaciona con un procedimiento de obtención de nuevos intermediarios que son útiles para la producción de prostaglandinas y compuestos del tipo de la prostaglandina.

5

Según la invención, se proporciona una lac-



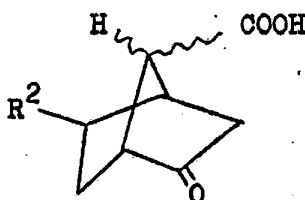
tona de fórmula:



10 en la que R¹ es un átomo de hidrógeno o un radical hidroxí y R² es un átomo de hidrógeno, bromo, cloro o yodo o un radical alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un radical acetoxi.

Según la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar una lactona de fórmula I, que comprende:

15 a) para aquellas lactonas en donde R¹ es un radical hidroxí, la oxidación, por ejemplo, con ácido peracético, de una cetona de fórmula:



25 en la que R² es un átomo de bromo, cloro o yodo, o un radical alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, tras lo cual, cuando se desea una lactona en donde R² es un átomo de hidrógeno, se hidrogenoliza la correspondiente lactona en donde R² es un átomo de bromo, cloro o yodo, por ejemplo con zinc y ácido acético; ó

30 b) para aquellas lactonas en donde R¹ es un átomo de hidróge-



no, la oxidación del correspondiente compuesto hidroximetil
lo, por ejemplo, con reactivo de Collins (trióxido de cro-
mo/piridina).

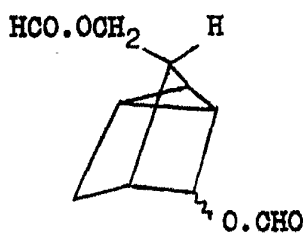
5 La cetona II empleada como material de partida en
el proceso anterior, puede prepararse por reacción de norbor
nadieno (III) con formaldehído en ácido fórmico (la reacción
de Prins), para dar IV junto con una cantidad menor del co-
rrespondiente compuesto 5-sin*-(formiloximetilo), el cual pue
de separarse por destilación del producto de reacción.

10 El compuesto 5-anti-(formiloximetil) IV se oxida,
por ejemplo con reactivo de Jones (ácido crómico en acetona)
para dar ácido 3-oxotriciclo[2,2,1,0^{2,6}]heptano-5-anti-car-
boxílico V (COOH anti). El correspondiente ácido sin-carbo-
xílico es un compuesto conocido. Se hace reaccionar enton-
ces un compuesto V con un agente hidrobromante, hidrocloran-
te o hidroyodante, por ejemplo bromuro de hidrógeno/ácido
15 acético o ácido clorhídrico concentrado, para dar el material
de partida II requerido (R¹ = hidroxil, R² = bromo, cloro o
yodo), o con una mezcla de ácido perclórico y un ácido alca-
noico de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo ácido acético,
20 para dar el material de partida II requerido (R¹ = hidroxil,
R² = alcanoiloxil).

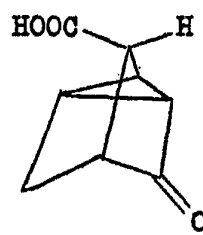
25 *anti se refiere a un sustituyente en el lado opues-
to de la cabeza de puente de la función 3-oxígeno, y sin se
refiere a un sustituyente en el mismo lado de la cabeza de
puente que el sustituyente 3-oxígeno.



III



IV

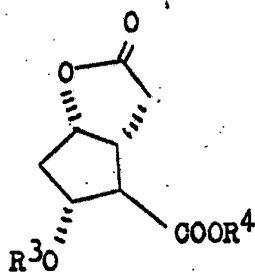


V

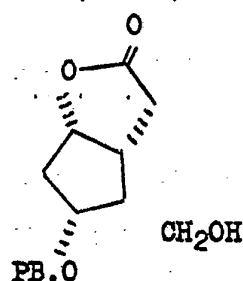


Un compuesto de la invención I, en donde R¹ es un átomo de bromo, cloro o yodo y R² es un radical hidroxilo, se puede emplear en la preparación de intermediarios conocidos de prostaglandinas, como sigue:

5 La reacción de I (R² = hidroxilo), con hidroxilamina en presencia de una base terciaria, por ejemplo colidina, o con bromuro de hidrógeno en ácido acético, seguido por hidróxido sódico, proporciona una lactona VI (R³ = R⁴ = hidrógeno). La lactona VI (R³ = R⁴ = hidrógeno) se trata con bromuro de fenacilo para dar la lactona VI (R³ = hidrógeno, R⁴ = fenacilo), el cual se hace reaccionar con cloruro de 4-fenilbenzoilo para dar la lactona VI (R³ = 4-fenilbenzoilo, R⁴ = fenacilo). El grupo fenacilo se separa entonces selectivamente, por ejemplo con zinc y ácido acético, para dar una 10 lactona VI (R³ = 4-fenilbenzoilo, R⁴ = hidrógeno) la cual se reduce, por ejemplo con diborano, al alcohol VII, cuya forma 4 β-hidroximetilo es un intermediario conocido de prostaglandina.



VI



VII

(PB = 4-fenilbenzoilo)

30 El correspondiente compuesto VII, en donde el sustituyente 4-hidroximetilo se encuentra en configuración α,



pueden transformarse a prostaglandinas y compuestos del tipo de prostaglandinas de la serie 12-epi, del mismo modo exactamente al conocido para transformar los compuestos 4 β VII a prostaglandinas y compuestos del tipo prostaglandina de la serie 12-natural.

Alternativamente, la lactona VI ($R^3 = 4$ -fenilbenzoilo, $R^4 =$ hidrógeno), se puede obtener directamente de la lactona VI ($R^3 = R^4 =$ hidrógeno) por reacción de la misma con cloruro de 4-fenilbenzoilo.

Alternativamente, las lactonas I ($R^1 =$ hidróxi) pueden convertirse también fácilmente en prostaglandinas o compuestos del tipo prostaglandina de la serie natural (a partir de lactonas I en donde R^2 es bromo, cloro o yodo y el radical carboxi es anti, de la serie 9-epi (a partir de lactonas I en donde R^2 es alcaniloxi y el grupo carboxilo es anti) o de la serie 9,12-bis-epi, la cual es la misma que la serie 8,11-bis-epi (a partir de lactonas I en donde R^2 es alcaniloxi y el grupo carboxi es sin) mediante transformaciones convencionales que son bien conocidas a los expertos en química orgánica. Por ejemplo, la transformación de una lactona I ($R^2 =$ bromo o cloro) a una prostaglandina o compuesto del tipo prostaglandina, puede conseguirse por las siguientes etapas:

1. Transposición bajo condiciones básicas a una lactona VI.
2. Conversión del radical carboxi a un radical formilo, bien directamente por reducción selectiva o bien por reducción al correspondiente compuesto hidroximetilo, por ejemplo con diborano, y oxidación de hidroximetilo a formilo, por ejemplo con ácido crómico.
3. Reacción del grupo formilo con un reactivo fosfonato



$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{PO}.\text{CH}_2.\text{COR}^5$, en donde R^5 es C-16 en adelante de una prostaglandina o de un compuesto de tipo prostaglandina, conocido, en presencia de una base fuerte, para dar una enona.

- 5 4. Reducción de la enona al correspondiente enol, para dar la cadena lateral "de fondo" $-\text{CH}=\text{CH}.\text{CHOH}.\text{R}^5$ de una prostaglandina o de un compuesto de tipo prostaglandina, conocido.
5. Hidrólisis del anillo lactona a un diol-ácido.
- 10 6. Protección de los grupos hidroxilo del diol-ácido.
7. Reducción del grupo carboxilo a un grupo formilo.
8. Reacción del grupo formilo con bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio y una base fuerte, para dar la cadena lateral "superior" 6-carboxi-1-cis-hexenilo de una prostaglandina o de un compuesto de tipo prostaglandina.
- 15 9. Separación de los grupos hidroxilo-protectores.

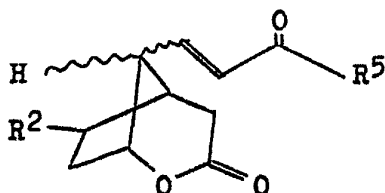
Naturalmente, podrá entenderse que las etapas se pueden realizar en distintos órdenes, a condición de que la etapa 3 debe continuar a la etapa 2, la etapa 4 a la 3, la etapa 6 a la 5, la etapa 7 a la 6, la etapa 8 a la 7 y la etapa 9 debe ser la última. Igualmente, podrá apreciarse, por los expertos en química orgánica, que si el orden de las etapas es alterado, puede ser necesario proteger ciertos sustituyentes reactivos del material de partida para una reacción particular y separar a continuación el grupo protector una vez completada la reacción.

Una lactona de la invención (I) en la que R^2 es un átomo de hidrógeno, se puede emplear en la preparación de intermediarios conocidos de prostaglandinas, como sigue:

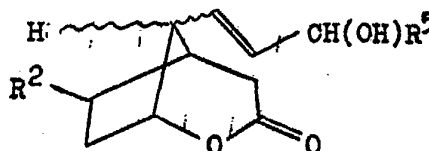
30 Una lactona I ($\text{R}^1 = \text{bromo o cloro}$, $\text{R}^2 = \text{hidrógeno}$)



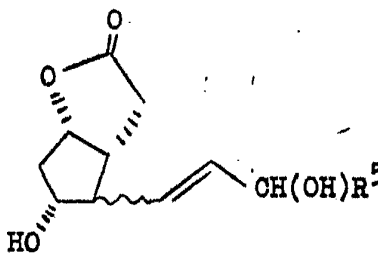
se hace reaccionar con un fosfonato $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{PO}\cdot\text{CH}_2\text{COR}^5$, en donde R^5 es C-16 en adelante de un análogo conocido de prostaglandina, en presencia de una base fuerte, para dar una enona VIII, la cual se reduce, por ejemplo con borohidruro sódico, borohidruro de zinc, tri-isopropóxido de aluminio o isopropóxido de di-isoborniloxi-aluminio, a un enol IX. El enol IX se transpone, por ejemplo bajo condiciones básicas, usando hidróxido sódico y peróxido de hidrógeno o usando hidroxilamina, para dar un diol X, el cual es un intermediario conocido de prostaglandina.



VIII



IX



X

Debe entenderse que la invención se relaciona con ambos enantiómeros mostrados en la fórmula I, los cuales constituyen un intermediario para las prostaglandinas opticamente activas de la serie natural y para compuestos análogos de tipo prostaglandinas químicamente activas, así como a la forma racémica, que comprende el enantiómero de fórmula I



y su imagen en el espejo, cuya forma racémica es un intermedio para las prostaglandinas y compuestos de tipo prostaglandinas racémicas, constituyendo una materia de general conocimiento la forma de resolución del racemato.

5 La invención se ilustra, pero no se limita, por los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

10 Se añaden 60 ml de una solución al 40 % de ácido peracético a una solución de 22,03 g de ácido 5-exo-bromo-2-oxobiciclo[2,2,1]heptano-7-anti-carboxílico en 220 ml de ácido acético glacial y la mezcla se agita hasta que la cromatografía de capa delgada (sobre sílice, empleando como agente de desarrollo benceno:éter:ácido acético, 4:2:1) indica la ausencia de material de partida (12 horas). Se añade entonces una solución de metabisulfito sódico para destruir el exceso de ácido peracético y la mezcla se diluye con agua y se extracta 6 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con agua y se secan y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se tritura con éter y se enfría en un refrigerador para dar el ácido 6-exo-bromo-3-oxo-2-oxabiciclo[3,2,1]octano-8-anti-carboxílico. Una muestra cristalizada en una mezcla de acetona y éter de petróleo (p.e. 60-80°C) tiene un punto de fusión de 178-182°C (descomposición).

25 El ácido 5-exo-bromo-2-oxotriciclo[2,2,1]heptano-5-anti-carboxílico empleado como material de partida en el proceso anterior, se puede preparar como sigue:

30 Se agita vigorosamente una suspensión de 60 g de paraformaldehído en 900 ml de ácido fórmico al 98-100 % y se enfría a la vez que se añaden, gota a gota, 60 g de norbornadieno

426340

- 9 -



no. Después de completarse la adición, se elimina la
ración y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante
12-15 horas. El ácido fórmico se evapora bajo presión reduci
da y el residuo se diluye con éter y se filtra a través de
5 Celite (marca registrada) para separar el paraformaldehído.
El filtrado se lava sucesivamente con agua, dos veces con so
lución de bicarbonato sódico y de nuevo con agua, tras lo
cual se seca. El disolvente se evapora para dar un líquido
de color amarillo oro que se destila, constituyendo la frac
10 ción de p.e. 92-102°C/0,05 mm de Hg, el compuesto diformilo,
3-formiloxi-5-anti-(formiloximetil)-tríciclo[2,2,1,0^{2,6}]hep
tano.

Una solución de 10,28 g de 3-formiloxi-5-anti-(for
miloximetil)-tríciclo[2,2,1,0^{2,6}]heptano en 100 ml de aceto
15 na, se agita y se enfría con hielo mientras se añade gota a
gota, por debajo de 25°C, reactivo de Jones, hasta que la cro
matografía de capa delgada indica la ausencia del compuesto
diformilo de partida, aproximadamente en unas 4 horas. Se añ
de una solución de metabisulfito sódico para destruir el exce
20 so de agente oxidante, se evapora la acetona bajo presión re
ducida y el residuo se extrae 4 veces con acetato de etilo.
Los extractos se combinan y se secan, tras lo cual se evapora
el disolvente para dar un sólido, que se cristaliza en una
mezcla de acetona y éter de petróleo (p.e. 60-80°C) para dar
25 el cetoácido, ácido 3-oxotriciclo[2,2,1,0^{2,6}]heptano-5-anti-
carboxílico, p.f. 146-147,5°C.

Se disuelven 6,86 g de ácido 3-oxotriciclo[2,2,1,0^{2,6}]
2,6]heptano-5-anti-carboxílico en ácido acético glacial me
diante calentamiento, y a la solución se añade, de una sola
30 vez, bromuro de hidrógeno al 45 % en 20 ml de ácido acético.



La mezcla de reacción se mantiene a 35-40°C hasta que la cromatografía de capa delgada del sistema descrito anteriormente indica la desaparición del ceto-ácido de partida (aproximadamente 2 horas). La mezcla de reacción se vierte en hielo-agua y se extracta cuatro veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con agua y se secan y se evapora el disolvente, siendo separadas las últimas trazas por codestilación con tolueno, para dar el ácido 5-exo-bromo-2-oxobicyclo[2,2,1]heptano-7-anti-carboxílico. Este material es adecuado para emplearse como material de partida en el proceso anterior, pero si se desea puede cristalizarse en una mezcla de acetona y éter de petróleo (p.e. 60-80°C) para dar material de p.f. 183,5-185,5°C.

El ácido 6-exo-bromo-3-oxo-2-oxabicyclo[3,2,1]octano-8-anti-carboxílico, se puede usar en la preparación de un intermediario de prostaglandina conocido, como sigue:

Se disuelven 6,1 g de ácido 6-exo-bromo-3-oxo-2-oxabicyclo[3,2,1]octano-8-anti-carboxílico y 6,82 g de hidrocloreuro de hidroxilamina en 200 ml de 2,4,6-colidina y la solución se agita a temperatura ambiente durante media hora y a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría, se acidifica a pH 1 con ácido clorhídrico al 50 % y se extracta continuamente con éter durante 48 horas. El extracto se evapora hasta sequedad y se tritura con una mezcla de acetona y cloroformo para dar un sólido en bruto que se filtra y cristaliza en acetona/petróleo ligero para dar el ácido 2,3,3a β , 6a β -tetrahidro-5 α -hidroxi-2-oxociclopenteno[b]furan-4 β -carboxílico, p.f. 150-152°C.

Se disuelven 739 mg de 2,3,3a β , 6a β -tetrahidro-5 α -hidroxi-2-oxociclopenteno[b]furano en 10 ml de agua contien

426340

- 11 -



do dos gotas de indicador de fenolftaleina, se añade una solución al 5 % de hidróxido sódico hasta obtener una coloración rosa permanente, tras lo cual se añaden unos cuantos mg del derivado ciclopentenofurano para cambiar el color. Se añade
5 una solución de 1,22 g de bromuro de p-bromofenacilo recientemente recristalizado, en metanol, junto con metanol adicional suficiente para dar una solución, y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 1 hora y cuarto. La mezcla de reacción se enfría y el material sólido, cristalizado, se recristaliza en
10 una mezcla de metanol y cloroformo, para dar 2,3,3a β ,6a β -tetrahydro-5 α -hidroxi-2-oxociclopenteno**[b]**/furan-4 β -carboxilato de 4-bromofenacilo, p.f. 158-160°C. La ulterior recristalización en acetona/éter de petróleo, eleva el p.f. a 159-160,5°C.

15 Este producto (344 mg), 365 mg de cloruro de 4-fenilbenzoilo en 6 ml de piridina, se agita a temperatura ambiente durante 2,5 horas y se vierte en agua, extractándose la mezcla tres veces con cloroformo. Los extractos se combinan, se lavan con salmuera y se secan. El disolvente se evapora
20 bajo presión reducida y el residuo se cristaliza primero en cloroformo/petróleo ligero y luego en acetona/petróleo ligero, para dar el éster 4-fenilbenzoato, 2,3,3a β ,6a β -tetrahydro-2-oxo-5 α -(4-fenilbenzoiloxi)ciclopenteno**[b]**/furan-4 β -carboxilato de 4-bromofenacilo, p.f. 161-163°C.

25 Se disuelven 104 mg de este producto en 10 ml de ácido acético glacial, se añaden 0,96 g de polvo de zinc y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y cuarto. La mezcla se diluye con éter y se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo
30 se distribuye entre solución de bicarbonato sódico y éter, de



sechándose el éter. La solución acuosa se lava dos veces con éter, se acidifica a pH 1 con ácido sulfúrico diluido y se extrae cuatro veces con dicloruro de metileno. Los extractos combinados se secan y el disolvente se evapora para dar un sólido cristalino. La cristalización en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (p.e. 60-80°C) proporciona el ácido 2,3,3aβ,6aβ-tetrahidro-2-oxo-5α-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopenteno**[b]**furan-4β-carboxílico, p.f. 174,5 - 175,5°C.

Una solución de 366 mg de este producto en 5 ml de tetrahidrofurano, se enfría a 0°C al mismo tiempo que se burbujea a su través, en una corriente de nitrógeno, diborano generado de la adición de una solución de 50 mg de borohidruro sódico en diglima a una solución agitada de etarato de trifluoruro de boro en diglima. La solución tetrahidrofuránica se mantiene a 0°C durante 3/4 de hora, añadiéndose entonces agua y extractándose la solución seis veces con acetato de etilo. Los extractos se combinan, se lavan sucesivamente con una solución de bicarbonato sódico y agua, y a continuación se secan. Los disolventes se evaporan bajo presión reducida para dar un residuo que solidifica eventualmente, para dar 2,3,3aβ,6aβ-tetrahidro-4β-hidroximetil-2-oxo-5α-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopenteno**[b]**furano, p.f. 150-152°C, después de la cristalización en acetato de etilo, p.f. mezclado con una muestra auténtica 149,5-151,5°C.

Alternativamente, el ácido 2,3,3aβ,6aβ-tetrahidro-5α-hidroxi-2-oxociclopenteno**[b]**furan-4β-carboxílico, uno de los intermediarios en la secuencia de reacción anterior, se puede preparar como sigue:

Se calienta a 75-80°C durante 2 horas, una solución de 4,58 g de ácido 6-exo-bromo-3-oxo-2-oxabicyclo**[3,2,1]**-oc-



tano-8-anti-carboxílico en 15 ml de ácido acético g-acial y 35 ml de bromuro de hidrógeno al 45 % en ácido acético. La solución se enfría y se vierte en agua, extractándose la mezcla 5 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con agua y se secan, evaporándose el disolvente bajo presión reducida para dar el derivado de ciclopentano, ácido 3 α -acetoxi-5 β -bromo-2 β -carboxiciclopent-1 α -ilacético, como un aceite.

Se disuelve en agua ácido 3 α -acetoxi-5 β -bromo-2 β -carboxiciclopent-1 α -ilacético (en bruto, a partir de 4,58 g de ácido 6-exo-bromo-3-oxo-2-oxabicyclo[3,2,1]octano-8-anti-carboxílico) y se añade, con enfriamiento, una solución de hidróxido sódico al 8 %, para dar un pH de 14. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, la solución se acidifica a pH 1 con ácido clorhídrico diluido y se extrae continuamente con éter durante 48 horas. El extracto etéreo se evapora hasta sequedad y el residuo se tritura con éter para dar el derivado de ciclopentenofurano, ácido 2,3,3a β ,6a β -tetrahidro-5 α -hidroxi-2-oxo-ciclopenteno[b]furan-4 β -carboxílico (una sola mancha en el cromatograma de capa delgada). Se cristaliza una muestra en una mezcla de acetona y éter de petróleo (p.e. 60-80°C) para dar material de p.f. 150-152°C.

Alternativamente, el ácido 2,3,3a β ,6a β -tetrahidro-2-oxo-5 α -(4-fenilbenzoiloxi)ciclopenteno[b]furan-4 β -carboxílico, uno de los intermediarios en la secuencia de reacción anterior, se puede preparar por estenificación directa del correspondiente compuesto 5 α -hidroxi, como sigue:

Se disuelven 37 mg de ácido 2,3,3a β ,6a β -tetrahidro-5 α -hidroxi-2-oxociclopenteno[b]furan-4 β -carboxílico en 1 ml de sulfolano en una atmósfera de nitrógeno. Se añade a



temperatura ambiente n-butil-litio (0,28 ml de una solución 1,43 M en pentano), seguido 15 minutos más tarde por una solución de 56 mg de cloruro de 4-fenilbenzoilo en 0,5 ml de sulfolano. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora, se acidifica con ácido clorhídrico N y se diluye con 10 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se lava con agua y se seca y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de capa delgada preparativa sobre gel de sílice, desarrollada con 3 % de ácido acético en acetato de etilo, $R_F = 0,5$. El R_F y el espectro rmi fueron idénticos en todos los aspectos a los del producto previamente descrito.

EJEMPLO 2

Se repite el procedimiento del ejemplo 1 empleando ácido 5-exo-cloro-2-oxobicyclo[2,2,1]heptano-7-anti-carboxílico en lugar del material de partida 5-exo-bromo, para obtener el ácido 6-exo-cloro-3-oxo-2-oxabicyclo[3,2,1]octano-8-anti-carboxílico, p.f. 178,5-182°C, después de la cristalización en acetona/petróleo ligero.

De forma similar, empleando ácido 2-oxobicyclo[2,2,1]heptano-7-anti-carboxílico en lugar de material de partida 5-exo-bromo, se obtiene el ácido 3-oxo-2-oxabicyclo[2,2,1]octano-8-anti-carboxílico, p.f. 130-133°C, después de la cristalización en acetona/petróleo ligero y tras la sublimación bajo presión reducida.

EJEMPLO 3

Una solución de 1,135 g de 6-exo-cloro-8-anti-hidroximetil-3-oxo-2-oxabicyclo[3,2,1]octano en 5 ml de dicloruro de metileno seco, a una solución de 3,575 g de trióxido de cromo en 5,744 ml de piridina y 100 ml de dicloruro de metile



no. La mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y la solución se decanta de un residuo alquitranoso. El residuo se lava con éter el cual se combina con la solución decantada y se diluye con acetato de etilo. La solución se lava sucesivamente con ácido clorhídrico N, solución de bicarbonato sódico y salmuera, y se seca. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se cristaliza tras la trituración con éter, para dar 6-exo-cloro-3-oxo-2-oxabicyclo[3,2,1]octano-8-anti-carbaldehído, rnm en deuterocloroformo (valores δ):

2,4-3,3, 6H, multiplete, C-1, 4, 7 y 8 protones

4,37, 1H, singlete amplio, C-6 protón

5,25, 1H, singlete amplio, C-1 protón

9,8, 1H, singlete, -CHO

El 6-exo-cloro-3-oxo-2-oxabicyclo[3,2,1]octano-8-anti-carbaldehído, se puede usar en la producción de un intermediario conocido de prostaglandina, como sigue:

Se añaden 29 mg de hidruro sódico (dispersión al 50 % en aceite) a una solución de 169 mg de 2-oxoheptilfosfato de dimetilo en 2 ml de 1,2-dimetoxietano seco y la mezcla se agita y enfría a -60°C . Se añaden de una sola porción una solución de 57 mg del producto del ejemplo 3 en 2 ml de 1,2-dimetoxietano seco y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se lava sucesivamente con agua, solución de bicarbonato sódico y salmuera, y se seca. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con éter, para dar 6-exo-cloro-3-oxo-8-anti-(3-oxo-oct-1-trans-enil)-2-oxabicyclo[3,2,1]octano, p.f. $65-67^{\circ}\text{C}$ después de la cristalización en benceno/petróleo ligero.



Una solución de 279 mg de este producto en 15 ml de etanol, se agita y enfría a -20°C y se añaden, de una sola vez, 124,5 mg de borohidruro sódico. La mezola se agita a -20 hasta -25°C durante 2 horas, se descompone el hidruro en exceso por adición de agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con salmuera saturada y se seca y el disolvente se evapora bajo presión reducida, para dar 6-exo-cloro-8-anti-(3-hidroxi-oct-1-trans-enil)-2-oxabicyclo[3,2,1]octano como un aceite incoloro, rmn en deuterocloroformo (valores δ):

- | | | |
|----|---|----------------------|
| 10 | 0,9, 3H, triplete | } protones n-pentilo |
| | 1,1-1,8, 8H, multiplete | |
| | 1,9, 1H, singlete amplio, OH | |
| | 2,2-3,1, 6H, multiplete, C-4, 5, 7 y 8 protones | |
| | 4,1, 1H, multiplete, $-\text{CH}(\text{OH})-$ | |
| 15 | 4,3, 1H, multiplete, $-\text{CHCl}-$ | |
| | 4,84, 1H, singlete amplio, $-\text{CH}_2\text{O.CO}-$ | |
| | 5,8, 2H, triplete, $-\text{CH}=\text{CH}-$ | |

A una solución de 101 mg de este producto en 3 ml de tetrahidrofurano, se añade una solución de 22 mg de hidróxido sódico en 2,5 ml de agua y 0,75 ml de peróxido de hidrógeno de 100 volúmenes. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 1,25 horas, se vierte en una solución de metabisulfito sódico, se acidifica y se extrae con acetato de etilo (4 veces). Los extractos se combinan, se lavan con salmuera saturada y se secan y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dar 2,3,3a β ,6a β -tetrahidro-5 α -hidroxi-4 β -(3-hidroxi-oct-1-trans-enil)-2-oxociclopenteno[b]furano, idéntico por cromatografía de capa delgada y espectroscopía rmn con material auténtico preparado por métodos publicados.

30 Alternativamente se disuelven 100 mg de 6-exo-cloro-

426340

- 17 -

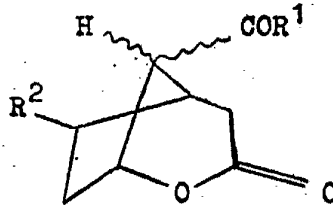
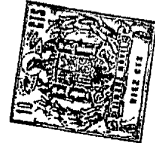


8-anti-(3-hidroxi-oct-1-trans-enil)-2-oxabicyclo[3,2,1]octano,
121 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina y 143 mg de acetato
sódico anhidro en una mezcla de 4 ml de agua e isopropanol.
La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora,
5 tras lo cual se calienta bajo reflujo durante 12 horas. La so-
lución se enfría, se acidifica a pH 1 con ácido clorhídrico
diluido, se diluye con agua y se extrae 4 veces con acetato
de etilo. Los extractos se combinan, se lavan con salmuera
saturada y se secan, evaporándose el disolvente bajo presión
10 reducida. La cromatografía de capa delgada demuestra que el
residuo consiste en material de partida sin cambiar, 2,3,3a β ,
6a β -tetrahidro-5 α -hidroxi-4 β -(3-hidroxi-oct-1-trans-enil)-
2-oxociclopenteno[5]furano idéntico mediante R_F con material
auténtico, y otro compuesto.

15 - N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacer-
se constar que las disposiciones anteriormente indicadas son
susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alte-
20 ren su principio fundamental. También se hace constar que el
invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en
Inglaterra con el número 23045/73, de 15 de mayo de 1.973;
acogiéndose por lo tanto los beneficios que conceden los Con-
venios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la
25 esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente
de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA
LA OBTENCIÓN DE LACTONAS; caracterizándose por lo siguiente:

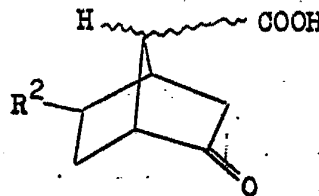
1º.- Procedimiento para la obtención de lactonas, de
fórmula:



5

en la que R^1 es un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo y R^2 es un átomo de hidrógeno, bromo, cloro o yodo o un radical alcanciloxi de 1 a 6 átomos de carbono; caracterizado porque cuando R^1 es un radical hidroxilo comprende oxidar una cetona de fórmula:

10



15

en la que R^2 es un átomo de bromo, cloro o yodo o un radical alcanciloxi de 1 a 6 átomos de carbono, tras lo cual y cuando se desee una lactona en la que R^2 sea un átomo de hidrógeno, se hidrogenoliza la correspondiente lactona en la que R^2 es un átomo de bromo, cloro o yodo.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando R^1 es un átomo de hidrógeno, se oxida el correspondiente compuesto hidroximetilo.

25

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la oxidación se efectúa con ácido peracético.

30

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la hidrogenólisis se efectúa con zinc y ácido acético.

426340



- 19 -

18 NOV. 1975

5^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la oxidación se efectúa con reactivo de Collins (trióxido de cromo/piridina).

5 6^a.- Procedimiento para la obtención de lactonas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 19 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

18 NOV. 1975

10 IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

J. GOMEZ AGUIRRE Y MORA
Firmador: L. García Fernández