



P - 57.590

HOE 73/F 171

Memoria descriptiva

Int. Cl. CO7C//A61K

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

42 pgs 1981

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
VORMALS MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

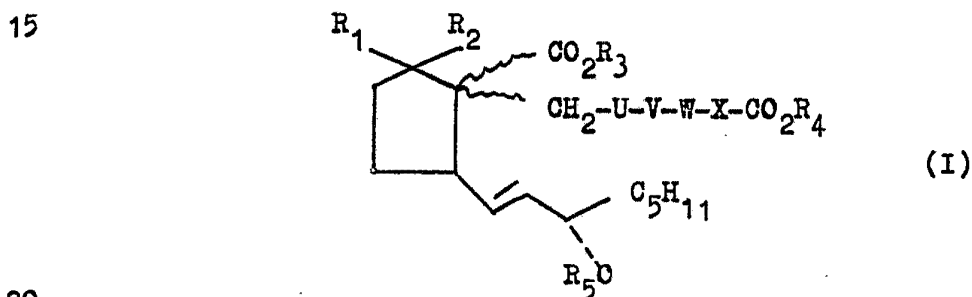
con domicilio en Frankfurt/Main, República
Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
DERIVADOS DE CICLOPENTANO"
(Clase Internacional CO7c)



Las prostaglandinas son un grupo de sustancias naturales que eran aisladas a partir de diferentes tejidos de animales. En mamíferos son responsables de un gran número de efectos farmacológicos, de los cuales se mencionará aquí sólo la influencia sobre las contracciones de la musculatura lisa y sobre la presión sanguínea. En lo que se refiere a otras propiedades farmacológicas, véase entre otras citas M.F. Cuthbert "The Prostaglandins", Pharmacological and Therapeutic Advances, William Heinemann Medical Books LTD Londres 1973.

El presente invento concierne a nuevos derivados de ciclopentano con estructura semejante a la de las prostaglandinas naturales, de la fórmula general I



en la cual:

R_1 y R_2 significan conjuntamente oxígeno o en cada caso hidrógeno o hidroxilo, siendo R_1 y R_2 diferentes;

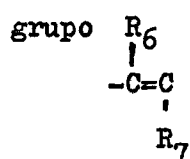
25 R_3 significa alcohol con 1 a 5 átomos de carbono;



R_4 significa hidrógeno, alcohol con 1 a 5 átomos de carbono o un catión monovalente o polivalente fisiológicamente compatible;

5 R_5 significa hidrógeno, un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 8 átomos de carbono, saturado o insaturado, eventualmente ramificado, en donde un grupo $-CH_2-$ puede estar reemplazado por oxígeno, por azufre o por un grupo carbonilo, un radical alcohol aralifático con hasta 8 átomos de carbono, un radical alcohol con 1 a 5 átomos
10 de carbono, que está sustituido con el grupo ciano o con alcóxicarbonilo de bajo peso molecular, un radical cicloalcohol con 5 a 8 átomos de carbono, en donde el grupo $-CH_2-$ en posición 2 está reemplazado por un átomo de O o de S, o un radical acilo alifático, cicloalifático, aromá
15 tico o aralifático con 1 a 20 átomos de carbono;

U significa un grupo $(CH_2)_m$, significando m 0 a 5, un



20 en donde R_6 y R_7 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcohol con 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo R_6 R_7 , en donde R_6 y R_7 son iguales o diferentes

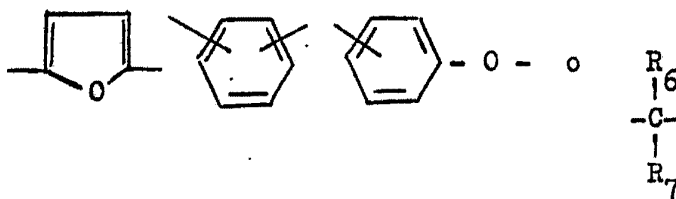


25 y significan hidrógeno o alcohol con 1 a 5 átomos de carbono, pero ambos no pueden ser hidrógeno al mismo tiempo,

cuando V y W = O y X = (CH₂)₃;

V significa un enlace simple, oxígeno o un radical de las fórmulas

5



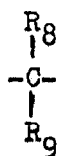
10

en donde R₆ y R₇ son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono;

W significa un enlace simple o un radical de la fórmula

la $\begin{array}{c} R_8 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_9 \end{array}$ en donde R₈ y R₉ son iguales o diferentes y sig

15



nifican hidrógeno o alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono;

X significa un grupo (CH₂)_m, en donde m significa 0 a 5.

El invento concierne además a un procedimiento para la preparación de los derivados de ciclopentano de la fórmula general I así como a preparados farmacéuticos que contienen a éstos en calidad de sustancia activa.

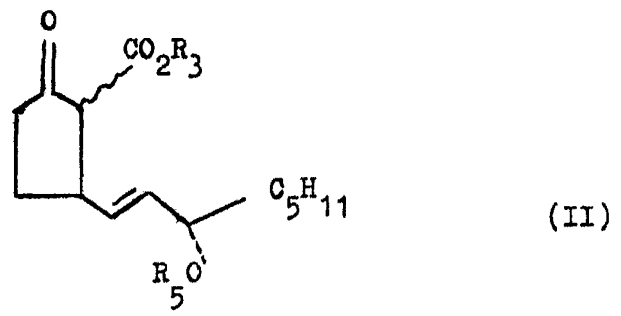
20

El procedimiento está caracterizado porque:

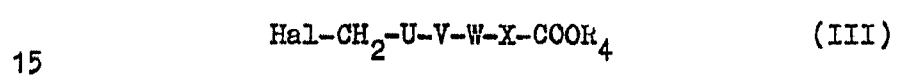
a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general

II

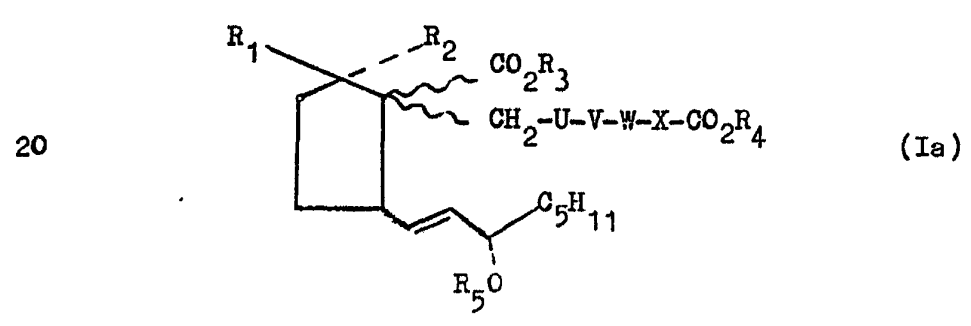
25



10 en donde R_3 tiene los significados antedichos, $R_5 =$ cicloalcoholo, estando reemplazado un grupo CH_2 por un átomo de oxígeno o de azufre, en un disolvente aprótico en presencia de bases, con un éster de ácido halogenocarboxílico de la fórmula general III, en donde Hal significa un átomo de halógeno, y preferiblemente significa yodo o bromo y U, V, W, X y R_4 tienen los significados antedichos



para formar compuestos de la fórmula Ia

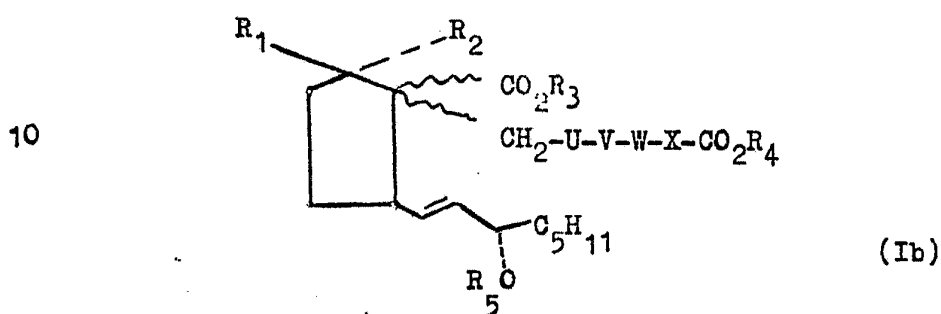


25 en donde U, V, W y X tienen los significados antedichos

12 JUN 1964

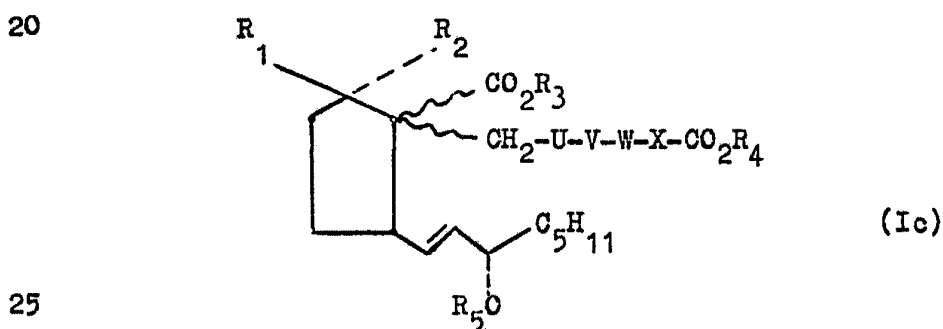


y R_1 y R_2 significan oxígeno, R_3 y R_4 significan alcoholo
 con 1 a 5 átomos de carbono y R_5 significa cicloalcoholo
 con 5 a 8 átomos de carbono, estando reemplazado un grupo
 CH_2 por oxígeno o azufre; y los productos de reacción son
 5 solvolizados eventualmente en presencia de un ácido orgá-
 nico para formar compuestos de la fórmula Ib



en donde U, V, W y X tienen los significados antedichos
 15 y R_1 y R_2 significan oxígeno, R_3 y R_4 significan alcoholo
 con 1 a 5 átomos de carbono y R_5 significa hidrógeno;

b) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula
 la Ib con un agente de alcoholación o de acilación para
 formar compuestos de la fórmula Ic

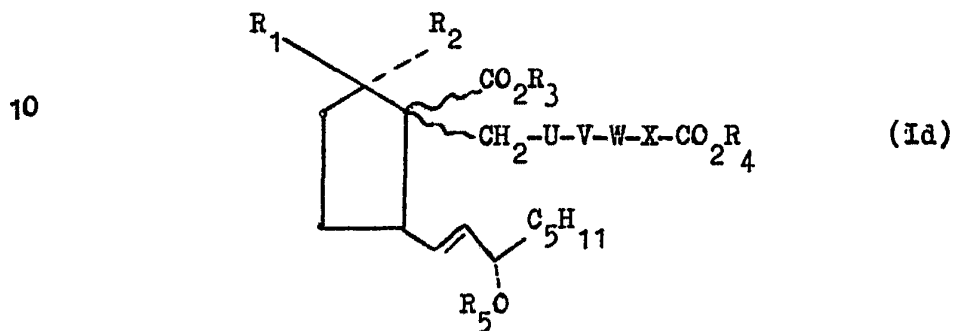


15.5.74



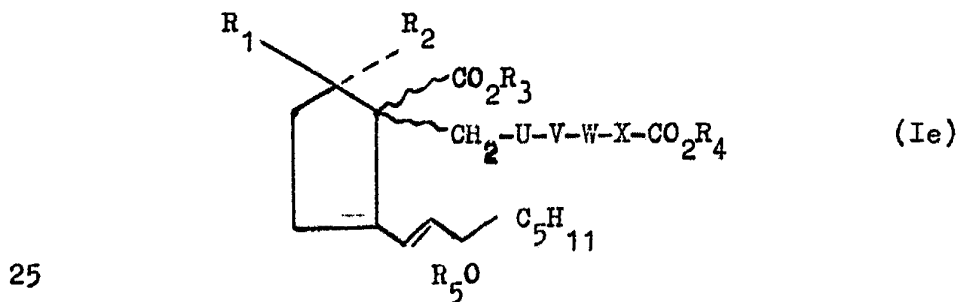
en donde U, V, W y X tienen los significados antedichos y R_1 y R_2 significan oxígeno, R_3 y R_4 significan alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono y R_5 tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula I;

5 c) se reducen compuestos de las fórmulas Ia, Ib y Ic con un hidruro metálico complejo para formar compuestos de la fórmula Id



15 en donde R_3 , R_5 , U, V, W y X tienen los significados antedichos y R_1 y R_2 significan hidrógeno o hidroxilo y R_4 significa alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono; o

20 d) se saponifican compuestos de la fórmula Id de modo parcial en un medio alcalino para formar compuestos de la fórmula Ie





en donde R_3 , R_5 , U, V, W y X tiene los significados antedichos y R_1 y R_2 significan hidrógeno o hidroxilo y R_4 significa hidrógeno o un catión monovalente o polivalente fisiológicamente compatible, y las sales así obtenidas se transforman eventualmente en el ácido libre o en otras sales.

La reacción de compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula III se efectúa de acuerdo con métodos en sí conocidos, convenientemente a temperaturas entre la temperatura ambiente y 140°C en atmósfera inerte. De modo especialmente ventajoso son preparados del siguiente modo:

Se disuelven compuestos de la fórmula general II, tal como se pueden obtener basándose en la memoria de patente belga número 766.521, por ejemplo el éster etílico de ácido (5 RS, 3' SR)-2-oxo-5- β '-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1'-octenil- γ -ciclopentancarboxílico, en un disolvente aprótico seco, absoluto, preferiblemente benceno, tolueno o xileno, y se agregan 1 a 1,5 moles de una base anhidra, preferiblemente etilato de sodio o ter.-butilato de potasio y se agita durante 30 minutos hasta 3 horas en atmósfera de gas inerte a la temperatura ambiente.

Después de esto se añaden 1 a 2 moles de un éster de ácido halogenocarboxílico de la fórmula general III y se agita a temperaturas entre 20 y 140°C dependiendo de

12 JU



la reactividad del compuesto halogenado empleado - entre 1 y 20 horas con exclusión de oxígeno (véase también memoria de patente belga número 766.521).

5 A continuación se efectúa el tratamiento de modo usual, purificándose por cromatografía los compuestos que la mayor parte de las veces resultan en forma de aceite.

Como ésteres de ácidos halogenocarboxílicos de la fórmula general III se pueden citar a modo de ejemplo:

- 10 éster etílico de ácido 7-yodo-heptanoico;
éster etílico de ácido 7-yodo-2-metilheptanoico;
éster etílico de ácido 7-yodo-3-metilheptanoico;
éster etílico de ácido 7-yodo-4-metilheptanoico;
éster etílico de ácido 7-yodo-5-metilheptanoico;
15 éster etílico de ácido 7-yodo-6-metilheptanoico;
éster etílico de ácido 7-yodo-2-etilheptanoico;
éster etílico de ácido 7-yodo-2-n-butilheptanoico;
éster etílico de ácido 6-yodo-hexanoico;
éster etílico de ácido 6-yodo-2-metilhexanoico;
20 éster etílico de ácido 6-yodo-2-n-butilhexanoico;
éster etílico de ácido 6-yodo-2-etilhexanoico;
éster etílico de ácido 5-yodopentanoico;
éster etílico de ácido 5-yodo-2-metil-pentanoico;
éster etílico de ácido 5-yodo-2-etil-pentanoico;
25 éster etílico de ácido 4-yodo-3-metilbutanoico;

15.5.74



- ácido 8-yodooctanoico;
- éster etílico de ácido 4-bromocrotónico;
- éster metílico de ácido 4-bromo-3-metilcrotónico;
- éster metílico de ácido 7-yodo-3-oxa-heptanoico;
- 5 éster etílico de ácido 7-yodo-3-oxa-heptanoico;
- éster etílico de ácido 7-yodo-2-metil-3-oxa-heptanoico;
- éster etílico de ácido 7-yodo-3-metil-4-oxa-heptanoico;
- éster metílico de ácido 7-bromo-3-oxa-cis-5-heptenoico;
- éster metílico de ácido 7-bromo-3-oxa-trans-5-heptenoico;
- 10 éster etílico de ácido 6-yodo-3-oxa-hexanoico;
- éster metílico de ácido 5-yodo-3-oxa-pentanoico;
- éster metílico de ácido 8-bromo-4-oxa-cis-6-octenoico;
- éster etílico de ácido 7-yodo-5,5-dimetil-heptanoico;
- éster etílico de ácido 7-yodo-6,6-dimetil-3-metil-2,4-
- 15 -heptadienoico;
- éster etílico de ácido 5-bromometil-2-furancarboxílico;
- éster etílico de ácido 4-(3-yodopropil)-benzoico;
- éster etílico de ácido 3-(3-yodopropil)-benzoico;
- éster etílico de ácido 2-(3-yodopropil)-benzoico;
- 20 éster etílico de ácido 2-(4-yodobutil)-benzoico;
- éster etílico de ácido 4-bromometilhidrocinámico;
- éster etílico de ácido 3-bromometilhidrocinámico;
- éster etílico de ácido 2-bromometilhidrocinámico;
- éster etílico de ácido 4-(3-bromometilfenil)-butírico;
- 25 éster etílico de ácido 4-(2-bromometilfenil)-butírico;

15.5.74

12 JUN.



- éster etílico de ácido 4-(2-yodoetoxi)-benzoico;
- éster etílico de ácido 4-(3-yodopropoxi)-benzoico;
- éster etílico de ácido 3-(2-yodoetoxi)-benzoico;
- éster etílico de ácido 2-(3-yodopropoxi)-benzoico;
- 5 éster etílico de ácido 4-bromometilbenzoico.

Los ésteres de la fórmula general Ia de acuerdo con el invento constituyen aceites, que son llevados a administración directamente o después de purificación por cromatografía, por ejemplo sobre gel de sílice, o pueden ser utilizados para las reacciones adicionales.

Para la administración farmacológica de los compuestos de acuerdo con el invento puede ser ventajosa la presencia de un grupo hidroxilo libre ($R_5 = H$, por ejemplo fórmula general Ib) o de un éster o éter apropiado (fórmulas generales Ia, Ic, Id).

Se obtienen compuestos de la fórmula general Ib, transformando compuestos de la fórmula general Ia, en los cuales R_5 significa cicloalcohilo, preferiblemente un cicloalcohilo interrumpido por oxígeno tal como el radical tetrahidropiraniilo, por solvólisis moderada, por ejemplo en un alcohol absoluto, preferiblemente metanol o etanol con catalizadores ácidos, tales como por ejemplo ácido para-toluensulfónico o un ácido carboxílico orgánico monovalente o polivalente, a temperaturas entre 0 y 60°C, en el alcohol libre (Ib).



Esteres o éteres de la fórmula general Ic son preparados de manera en sí conocida, por acilación, alcoholación o arilación de los alcoholes libres de la fórmula general Ib. Un agente de acilación apropiado es por ejemplo anhídrido de ácido acético en presencia de una base terciaria tal como piridina o cloruro de ciclopentilpropionilo en presencia de trietilamina. Eteres de la fórmula general Ic se obtienen de manera en sí conocida por reacción del alcohol de la fórmula general Ib con uno de los agentes de alcoholación o arilación usuales tales como yoduro de metilo o éster etílico de ácido bromoacético o 2,4-dinitrofluorobenceno en un disolvente aprótico en presencia de una base tal como por ejemplo carbonato de potasio.

Compuestos de la fórmula general Id son preparados de manera en sí conocida por reducción con un hidruro metálico complejo, convenientemente un boranato de metal, preferiblemente un boranato de metal alcalino, tal como por ejemplo borohidruro de sodio o borohidruro de zinc en solución etérea o alcohólica, preferiblemente en solución alcohólica absoluta. En este caso se puede trabajar a temperaturas entre -10°C y $+60^{\circ}\text{C}$; en general, se ha acreditado el margen de temperaturas entre 0 y 10°C .

Sorprendentemente, a partir de los ésteres de la fórmula general Id se pueden obtener semiésteres de la



fórmula general Ie, si se saponifican los ésteres de la fórmula general Id en solución acuosoalcohólica a temperaturas entre 0 y 60°C, preferiblemente a la temperatura ambiente, con una de las lejías usuales, tales como por ejemplo lejía de sosa. En este caso se transforma sólo el grupo éster con el radical R₄ de la fórmula general Id, en la correspondiente sal o, tras un tratamiento apropiado, en el ácido correspondiente o en otra sal (fórmula general Ie).

El sustituyente R₃ significa preferiblemente un grupo metilo o etilo. De los significados mencionados para los sustituyentes R₄ se prefieren los de hidrógeno, etilo así como los de los cationes de iones de metales alcalinos y alcalino-térreos. Para la formación de sales son apropiadas además, por ejemplo, bases orgánicas tales como bencilamina, morfolina, piperidina, piperazina o también ésteres de ácidos aminocarboxílicos tales como éster dietílico de ácido glutámico.

Como radicales para R₅ se prefieren en especial hidrógeno así como el radical tetrahidropiraniilo. Como preferentes entran en consideración además: los radicales metilo, heptilo, octilo, alilo, propargilo, bencilo, metoximetilo, tiometoximetilo, 1-metoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, acetoniilo, 3-oxobutilo y fenacilo, además los radicales cianometilo, cianoetilo, 2-cianopropilo, etoxi



carbonilmetilo así como el radical metoxicarboniletilo y finalmente los radicales acetilo, octanoílo, succinoílo, 2-carboxibenzoílo y el radical ciclopentilpropilcarbonilo.

5 Como radicales alcoholo con 1 a 20 átomos de carbono eventualmente sustituidos, se citarán a modo de ejemplo los radicales metilo, heptilo, bencilo, carboetoximetilo y 1-metil-1-metoxietilo.

10 U significa preferiblemente una cadena polimetileno con hasta 3 grupos CH_2 . De los restantes radicales mencionados para U se prefieren aquellos en los que R_6 o R_7 significan un radical alcoholo con hasta 3 átomos de carbono. Los miembros X, W y V forman conjuntamente de modo preferente una cadena eventualmente ramificada con hasta 10 miembros. Caso de que V represente un radical fenileno o fenoxi, las restantes partes de la molécula pueden encontrarse una con relación a la otra en posición orto, meta o para.

15 Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento pueden ser, para R_1 y $\text{R}_2 = \text{O}$, estereoisómeros en lo que se refiere a las posiciones 8 y 12, para R_1 y $\text{R}_2 = \text{H}$ u OH , estereoisómeros en lo que se refiere a las posiciones 8, 9 y 12. Se pueden utilizar los compuestos de acuerdo con el invento en forma de sus mezclas de isómeros, o se pueden enriquecer o aislar en for-

20

25



ma pura uno o varios isómeros, con ayuda de procedimientos de separación usuales, tales como cromatografía en capa delgada o en columna, tal como se especifica con detalle en el Ejemplo 2.

5 De acuerdo con el procedimiento del invento, aparte de los mencionados en los Ejemplos, pueden ser preparados también los siguientes compuestos:

Ester n-butílico de ácido (5 RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonilhexil)-2-oxo-5- \int 3"-(2"-tetrahidropirani-
10 -loxi)-trans-1"-
-octenil \int -ciclopentancarboxílico;

Ester metílico de ácido (5 RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonilhexil)-2-hidroxi-5- \int 3"-(2"-tetrahidropirani-
-1"-octenil \int -ciclopentancarboxílico;

Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-isobutiloxi-
15 bonilhexil)-2-oxo-5- \int 3"-(2"-tetrahidropirani-
-loxi)-trans-1"-
-octenil \int -ciclopentancarboxílico;

Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-n-pentiloxi-
nilhexil)-2-hidroxi-5-(3"-hidroxi-trans-1"-octenil)-ciclo-
20 pentancarboxílico;

Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-metoxicarbonil-
5'oxahexil)-2-hidroxi-5- \int 3"-metoxi-trans-1"-octenil \int -ci-
clopentancarboxílico;

Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonilhexil)-
2-oxo-5-(3"-cianometiloxi-trans-1"-octenil)-ciclopentancar-
25 boxílico;



- Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonilhexil)-
2-hidroxi-5-(3"-metoxicarbonilmetiloxi-trans-1"-octenil)-
ciclopentancarboxílico;
- 5 Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonilhexil)-
2-oxo-5-(3"-metoximetoxi-trans-1"-octenil)-ciclopentancar
boxílico;
- Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonilhe
xil)-2-oxo-5-[3'-(2"-metoxi-prop-2"-oxi)-trans-1"-octe
nil]-ciclopentancarboxílico;
- 10 Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonilhexil)-
-2-hidroxi-5-[3'-(2"-, 4"-difluorofenoxi)-trans-1"-octenil]-
-ciclopentancarboxílico;
- Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-carboxi-2-metil-
-trans-2'-hexenil)-2-hidroxi-5-[3'-(2"-tetrahidropirani
loxi)-trans-1"-octenil]-ciclopentancarboxílico;
- 15 Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-metoxicarbonilhexil)-
-2-oxo-5-(3"-n-pentilcarboniloxi-trans-1"-octenil)-ciclope
ntancarboxílico;
- Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonilhexil)-
20 -2-hidroxi-5-(3"-n-heptadecanilcarboniloxi-trans-1"-octenil)-
-ciclopentancarboxílico.

Sorprendentemente, los compuestos de la fórmula I,
que, tal como se ha establecido al comienzo, son muy afines
estructuralmente a las prostaglandinas naturales, tienen un
25 intenso efecto antiprostaglandínico. Por ejemplo, si al ileon



12.10

o al útero de cobaya aislado se añade una solución de los compuestos según el invento en agua y a esta solución se agrega por ejemplo prostaglandina E_2 o $F_2\alpha$ en concentraciones que excitan o estimulan al íleon aislado o al útero aislado normalmente a intensas concentraciones, entonces
5 dependiendo de las concentraciones utilizadas sólo se puede comprobar un efecto espasmógeno debilitado o no se puede comprobar ningún efecto espasmógeno de las prostaglandinas E_2 y $F_2\alpha$. El efecto antiprostaglandínico de los
10 compuestos de acuerdo con el invento se pudo demostrar con ayuda de la siguiente disposición de ensayo.

Como animales de ensayo sirvieron cobayas pardos, con aproximadamente 300 a 400 gramos de peso, de ambos sexos. Los animales fueron sacrificados con un golpe en la
15 nuca, se retiró rápidamente el íleon terminal y se dispuso en una cubeta de Petri con solución de Tyrode previamente calentada. El intestino fue dividido en cuatro tramos de igual tamaño (de 2 a 3 cm). Los tramos individuales fueron colocados en un baño de órganos lleno con solución de Tyrode y atravesado por borboteo con oxígeno. La temperatura
20 del baño fue de 37°C . Composición de la solución de Tyrode : 0,8 g de NaCl, 0,2 g de KCl, 0,55 g de CaCl_2 , 0,2 g de MgCl_2 , 1,0 g de glucosa, 1,0 g de NaHCO_3 hasta 1.000 ml de agua destilada. El extremo libre fue unido por medio de
25 un hilo con la palanca escritora. La carga previa fue de



1 g. Después de un tiempo de reposo de 30 minutos se comenzó con el ensayo propiamente dicho. La investigación consistió en tratar previamente con el agente antagonista a ensayar y en administrar el agente agonista después de 3 minutos. La contracción que se produjo fue comparada con la contracción lograda inicialmente, mediante sola administración del agente agonista. Esta contracción fue empleada como 100% y las amplitudes de ensayo fueron expresadas en % con relación a ésta. Todas las sustancias fueron disueltas en alcohol absoluto y fueron diluídas adicionalmente con tampón de fosfato (pH 7,4) hasta sus concentraciones finales. Como agente agonista sirvieron prostaglandina E₂ (UPJOHN) en el íleon aislado y prostaglandina F_{2α} en el útero aislado.

La concentración media fue determinada mediante análisis Probit. A partir de la recta trazada en este procedimiento se puede interpretar la concentración inhibitoria media (Tabla I).

La disposición de ensayo en el útero aislado se diferencia sólo por la utilización de la solución de deJalon como solución nutritiva (composición 9,0 g de NaCl, 1,0 g de NaHCO₃, 0,45 g de KCl, 0,06 g de CaCl₂, glucosa 1,0 g y hasta 1.000 ml agua destilada (Tabla I).

Agentes antagonistas de la prostaglandina, que son similares estructuralmente a las prostaglandinas naturales, han sido descritos hasta ahora solamente por J. Fried en



"Prostaglandins", Annals of the New York Academy of Sciences, volumen 180, Abril 1971. No obstante, los compuestos según el invento son claramente diferentes de los citados en cuanto al procedimiento de preparación y a la estructura de los compuestos.

En la bibliografía se atribuyeron enfermedades con diferentes características a un nivel acrecentado de prostaglandinas naturales. Las prostaglandinas desempeñan un cierto papel en procesos dolorosos y febriles inflamatorios (véase, por ejemplo, J. R. Vane "Inhibition of Prostaglandinbiosynthesis as the Mechanism of Action of Aspirin like Drugs" (inhibición de la biosíntesis de prostaglandina como el mecanismo de acción de drogas del tipo de Aspirina en "Advance in the Bioscience" 9, International Conference on Prostaglandins, Pergamon Press Vieweg, 1973). Además de ello, el espasmo patológico de la musculatura lisa puede provocar por ejemplo perturbaciones de la movilidad del estómago y de los intestinos y perturbaciones en la circulación sanguínea (véase por ejemplo E. W. Horton y otros, Lancet I, página 648, (1969) y Nakanoj, Proc. Soc. Ex.Biol. Med., volumen 127, página 1160 (1968)).

Las prostaglandinas toman parte en la regulación de los procesos reproductivos en mamíferos (véase por ejemplo J. A. McCracken y otros, Nature New Biology, volumen 238, página 129 (1972)).



Por esta razón los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser utilizados como medicamentos a causa de su efecto antiprostaglandínico. Especialmente es muy deseable efectuar la inhibición o represión de una o varias de las muchas propiedades farmacológicas de las prostaglandinas - por ejemplo el efecto espasmógeno sobre determinados músculos lisos - .

Por lo tanto los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser utilizados como medicamentos por ejemplo en los casos de dismenorrea, aborto inminente, glaucoma, osteoporosis y en estados de Shock. Son eficaces también como inhibidores de la ovulación.

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento pueden ser administrados en forma de sus soluciones o suspensiones acuosas o también en forma de soluciones en disolventes orgánicos farmacológicamente inocuos, tales como por ejemplo alcoholes monovalentes o polivalentes, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, también en presencia de excipientes polímeros farmacológicamente inocuos tales como por ejemplo polivinilpirrolidona. Como preparados, además de las soluciones para infusión o inyección galénicas usuales, pueden encontrar utilización también formas de administración orales, tales como tabletas, grageas o cápsulas enchufables, para las cuales se pueden utilizar los excipientes farmacéuticos usuales tales como, por ejem

123



5 plo, almidón, lactosa, tragacanto y carbonato de magnesio con adición de otras sustancias apropiadas, tales como por ejemplo estearato de magnesio. Como dosis entran en consideración, por ejemplo, las de 5 a 500 mg, preferiblemente de 5 a 100 mg por día.

Una unidad de dosificación contiene preferiblemente 5 mg a 50 mg de un compuesto de acuerdo con el invento.

10 Para la administración terapéutica son apropiados además preparados administrables por vía local tales como cremas, emulsiones, supositorios o aerosoles.

15 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden pasar a utilizarse por sí solos o conjuntamente con otras sustancias activas farmacológicas, tales como por ejemplo inhibidores de prostaglandinsintetasa tal como la sal sódica del ácido acetilsalicílico.

Además de ello, los compuestos arriba descritos constituyen valiosos productos intermedios en la síntesis de prostaglandinas nuevas.

20

Tabla I.

Tabla : Inhibición de la contracción con prostaglandina E_2 (PGE_2) y prostaglandina $F_2\alpha$ ($PGF_2\alpha$) en el íleon o en el útero aislados de un cobaya

25



Tabla I (Cont.)

	Preparado de acuerdo con el Ejemplo N°	PGE ₂	
		200 ng/ml	CI ₅₀ ug/ml
5	4	1,2	
	8	10 (80 %)	
	10	> 10 (10 %)	+
	11	< 10 (80 %)	
10	13	~ 5	
	30	< 5 (80 %)	
	32	~ 5	
	35	2,3	
	36	4,6	
15	37	< 10 (65 %)	
	44	< 10 (40 %)	
	45	~ 10	
	46	< 10 (80 %)	
20		PGF _{2α}	
		40 ng/ml	IC ₅₀ ug/ml
	3	2	
	5	10	

25 +) Entre paréntesis = indicación de la inhibición en % para la correspondiente dosis.

12 JUN 1974



Ejemplo:

1) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil hexil)-2-oxo-5- \int 3"-(2"'-tetrahidropirani-loxi)-trans-1"-
-octenil 7-ciclopentancarboxílico

5 3,66 g (10 milimoles) de éster etílico de ácido
(5RS, 3'SR)-2-oxo-5- \int 3'-2"-tetrahidropirani-loxi)-trans-
-1'-octenil 7-ciclopentancarboxílico fueron agitados bajo
argón durante 1 hora en 30 ml de tolueno a la temperatura
ambiente con 1,35 g (12 milimoles) de ter. butilato de po
10 tasio y tras añadirse 4 g (14 milimoles) de éster etílico
de ácido 7-yodoheptanoico se calentaron a 110°C durante
14 horas. Después de este tiempo, una muestra de la solu
ción ya no proporcionó ninguna reacción de enol con solu
ción de cloruro férrico. La mezcla de reacción fue diluí
15 da con 200 ml de dietiléter, fue lavada con 25 ml de solu
ción al 25% de dihidrógenofosfato sódico y con agua, fue
secada sobre sulfato de sodio y el disolvente fue separa
do por destilación en vacío. Se obtuvieron 6,2 g de resi
20 du oleoso, que fue cromatografiado sobre 200 g de gel de
sílice (Merck, mallas 70-230 ASTM). Se eluyó con 1 litro
de mezcla de disolventes a base de 95 partes de ciclohexa
no y 5 partes de acetato de etilo y a continuación con 1
litro de mezcla de disolventes a base de 90 partes de ci
clohexano y 10 partes de acetato de etilo, y con ayuda de
25 un colector de fracciones se dividió en 500 fracciones en



total. Las fracciones 209 hasta 280 contenían 3,04 g de la sustancia deseada.

Cromatograma en capa delgada sobre placas de gel de sílice (Merck) : $R_F = 0,28$ (ciclohexano/éter 1:1).

5 RMN multiplete : 5,4 - 5,7 ppm
4,6 - 4,7 ppm
4 - 4,2 ppm

2) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil
hexil)-2-hidroxi-5- Δ^3 -(2"-tetrahidropirani-
10 loxi)-trans-1"-octenil 7-ciclopentancarboxílico.

450 mg de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-
-(6'-etoxicarbonilhexil)-2-oxo-5- Δ^3 -(2"-tetrahidropira-
niloxi)-trans-1"-octenil 7-ciclopentancarboxílico fueron
disueltos en 20 ml de etanol absoluto y a 0°C, a interva-
15 los de 30 minutos, se añadieron 2 veces 100 mg de borohi-
druro de sodio sólido. Después de una hora más se dividió
la carga. Para la mitad B véase el Ejemplo 3. Para la mi-
tad A: la solución fue mezclada a 0°C con ácido acético
glacial hasta pH 7, el etanol fue concentrado por evapora-
20 ción en vacío, el residuo fue extraído por agitación con
un poco de agua y con mucho dietiléter, la capa en éter
fue lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y el
dietiléter fue separado por destilación en vacío. El acei-
te remanente fue cromatografiado sobre gel de sílice (Merck,
25 mallas 70 - 230 ASTM); altura del relleno de la columna 15 cm,



12 JUN. 1974

diámetro 1,8 cm.

Se eluyó con las siguientes mezclas de disolventes:

	Ciclohexano/acetato de etilo			
5	250 ml	95	a	5
	100 ml	92,5	a	7,5
	100 ml	90	a	10
	150 ml	85	a	15
	200 ml	80	a	20

10 Con ayuda de un colector de fracciones se dividió en 200 fracciones en total : las fracciones 71 - 101 contenían 101 mg de un aceite, que en el cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice (tinción por rociado con una solución al 15% de fosfomolibdato y calentamiento durante tres minutos a 120°C) dió una mancha homogénea ($R_F = 0,19$, agente eluyente : ciclohexano/éter 1:1).

15 Las fracciones 101 a 170 contenían 111 mg más de aceite, que proporcionó el mismo espectro de RMN que las fracciones 71 - 101, el cual espectro se desplazó en parte algo más lentamente en el cromatograma en capa delgada.

Rendimiento total: 212 mg.

20 RMN = multipletes a 5,4 - 5,7 ppm; 4,6 - 4,7 ppm; 4 - 4,3 ppm.

25

3) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-carboxihexil)-
-2-hidroxi-5-(3"-hidroxi-trans-1"-octenil)-ciclopentan-car
boxílico.

5 La mitad de la carga del Ejemplo 2 fue agitada a la temperatura ambiente durante 6 horas con 0,6 ml de NaOH 1 N, después de ello la solución de reacción fue concentra
da bajo presión reducida, mezclada con solución saturada de sal común, y acidificada a pH 1 - 2 con HCl 2 N. Se extra
10 jo 2 veces con 200 ml de dietiléter, los extractos en - - - éter reunidos fueron lavados con agua, secados y concentra
dos. Se obtuvieron 180 mg de aceite, que fue disuelto en 5 ml de etanol y agitado a la temperatura ambiente duran
te 6 horas con 4 ml de solución al 2% de ácido oxálico. El etanol fue separado por destilación a presión reducida,
15 la solución acuosa remanente fue mezclada con solución satu
rada de sal común y extraída por agitación dos veces, cada vez con 200 ml de dietiléter. La solución en éter fue la-
vada a neutralidad, secada y concentrada. Se obtuvieron 155 mg de un aceite de color claro, que fueron cromatogra
20 fiados sobre SiO₂. Altura del relleno de la columna 14 cm, diámetro de la columna 1,8 cm.

Se eluyó con las siguientes mezclas de disolven
tes y en este caso se retiraron en total 320 fracciones.

25 Ciclohexano/acetato de etilo en cada caso con 1% de ácido acético glacial

12 JUN 1974

200 ml	92,5	a	7,5	
200 ml	90	a	10	
200 ml	80	a	20	} después de concentración de estas fracciones por evaporación se obtienen 84 mg de producto.
200 ml	70	a	30	

5

RF = 0,19 (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 40:60:1).

RMN multiplete 5,4 - 5,7 ppm singulete 5,3 ppm.

4) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-
 10 -3'-metilhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"tetrahidropiraniiloxi)-trans-
 -1"-octenil 7-ciclopentancarboxílico

a) Ester dietílico de ácido (5-bromo-3-metilpentil)-malónico

A 88 g (0,55 moles) de éster de ácido malónico en
 200 ml de tolueno absoluto y 50 ml de dimetilformamida se
 15 añaden con agitación y exclusión de la humedad, en porcio-
 nes, 15 g (0,5 moles) de una suspensión al 80% de hidruro
 de sodio en aceite mineral. Hasta la terminación del despren-
 dimiento de hidrógeno se calienta a 50°C y luego se añaden
 de una sola vez 125 g (0,51 moles) de 1,5-dibromo-3-metilpen-
 20 tano (JACS 85, 3604 (1963)). La mezcla de reacción es calen-
 tada a ebullición, hasta que reacciona de modo neutro fren-
 te a fenolftaleína.

Después del enfriamiento se lava tres veces con
 agua y se seca la fase orgánica, se la libera del disolven-
 25 te y se destila.



P. de eb. $0,2$ $120-121^{\circ}\text{C}$.

b) Acido 7-bromo-5-metilheptanoico

5 30 g de éster dietílico de ácido (5-bromo-3-me
tilpentil)-malónico son calentados a ebullición con agita
ción con 15 ml de HBr al 48% y 15 ml de HBr/ácido acético
glacial, siendo separados por destilación los productos
de bajo punto de ebullición. Después de 7 horas, la solu
10 ción de reacción enfriada es repartida entre benceno y
agua, y la fase orgánica, tras el secado con MgSO_4 , es
concentrada por evaporación y destilada.

P. de eb. 1 = $119 - 121^{\circ}\text{C}$.

c) Ester etílico de ácido 7-bromo-5-metilheptanoico

15 14,0 g de ácido 7-bromo-5-metilheptanoico, 26
ml de etanol absoluto y 1 ml de H_2SO_4 concentrado son ca
lentados a ebullición durante 10 horas con exclusión de
la humedad. Después del enfriamiento se vierte la mezcla
de reacción con agitación e intenso enfriamiento sobre
una mezola de 50 ml de éter, 20 ml de H_2O y 6 g de NaHCO_3 .
20 Una vez terminado el desprendimiento de CO_2 se separa la
fase orgánica y se extrae con éter todavía dos veces más
la fase acuosa. Las fases orgánicas reunidas son lavadas
con solución saturada de NaHCO_3 , secadas, concentradas por
evaporación y destiladas.

25 P. de eb. $0,65$ $89 - 90^{\circ}\text{C}$.



RMN : 4,15 ppm (2H, cuadruplete); 3,46 ppm (2H, triplete);
2,30 ppm (2H, triplete); 0,92 ppm (3H, duplete).

d) Ester etílico de ácido 7-yodo-5-metilheptanoico

5 12,3 g de éster etílico de ácido 7-bromo-5-metil
heptanoico y 18 g de NaI son calentados a reflujo durante
10 horas en 250 ml de acetona. El disolvente es eliminado
en el evaporador rotatorio y el residuo es repartido entre
éter de petróleo y agua. La fase orgánica es destilada des
pués del secado.

10 P. de eb. 0,4 85 - 88°C.

e) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-
-3'-metilhexil)-2-oxo-5- \sphericalangle 3"-(2"-tetrahidropiraniloxi)-
-trans-1"-octenil 7-ciclopentancarboxílico

15 A 2,0 g (5,5 milimoles) de éster etílico de ácido
(5RS, 3'SR)-2-oxo-5- \sphericalangle 3"-(2"-tetrahidropiraniloxi)-trans-1'-
-octenil 7-ciclopentancarboxílico en 20 ml de tolueno anhi
dro se añaden, con agitación y bajo atmósfera de argón, 720
mg (6,4 milimoles) de ter.-butilato de potasio sublimado y
se agita durante 20 minutos a la temperatura ambiente. Des
20 pués de ello se agregan 3,0 g (10 milimoles) de éster etí
lico de ácido 7-yodo-5-metil-heptanoico a la mezcla de reac
ción y se calienta a reflujo en una atmósfera de argón, has
ta que el análisis por cromatografía en capa delgada (en ci
25 clohexano/éter 1:1 sobre placas de Al₂O₃) indica el final

12 JUN 1974

de la reacción. Esto ocurre después de aproximadamente 9 horas. Con intenso enfriamiento se lleva luego a pH 6 - 7 con solución 2 N de NaH_2PO_4 y la mezcla de reacción se reparte entre tolueno y agua. La fase orgánica, después del lavado, es secada con MgSO_4 y concentrada por evaporación. El aceite amarillo remanente es cromatografiado sobre 120 g de SiO_2 (Merck, mallas 70 - 230 ASTM) con 2 litros de una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 9:1.

El eluato es dividido en 180 fracciones de igual magnitud. Las fracciones 59 a 95 proporcionaron después de la evaporación del disolvente 1,75 g de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-metilhexil)-2-oxo-5- γ -3"-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1"-octenil- γ -ciclopentancarboxílico en forma de aceite incoloro. $R_f = 0,28$ (en ciclohexano/acetato de etilo 85:15 sobre placas de gel de sílice).

RMN : 5,74 - 5,40 ppm (2H, multiplete); 4,70 ppm (1H, señal ancha), 4,4 - 3,3 ppm (7H, cuadruplete cubierto por un multiplete); grupo de señales entre 2,5 y 0,7 ppm (42 H).

5). Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-carboxi-3'-metilhexil)-2-hidroxi-5- γ -3"-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1"-octenil- γ -ciclopentancarboxílico.



Una solución de 1,02 g (2 milimoles) de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-metilhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2''-tetrahidropirani-oxi)-trans-1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico en 25 ml de etanol absoluto se mezcla en porciones con 250 mg (6,6 milimoles) de NaBH₄ seco. Después de agitar durante 1 $\frac{1}{2}$ horas está terminada la reducción. A la solución de reacción se añaden 7 ml de NaOH 0,7 N (4,9 milimoles) y se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente. Luego se elimina el disolvente en vacío a una temperatura del baño de 25°C, se vierte éter y agua en el residuo y se lleva a pH 2 con HCl diluido con intenso enfriamiento. La fase acuosa es extraída con éter todavía dos veces más, la fase orgánica es lavada con agua, secada y concentrada. El residuo oleoso se cromatografía sobre 60 g de SiO₂ con una mezcla de ciclohexano/acetona 7:3. De esta manera se obtiene un aceite viscoso incoloro (520 mg).

$R_f = 0,38$ (ciclohexano/acetona 1:1).

KMN : 5,55 ppm (2 protones); 4,67 (1 protón);
4,5-3,3 ppm (5 protones); 2,6 - 0,7 ppm (40 protones).

6) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-carboxi-3'-metilhexil)-2-hidroxi-5-(3"-hidroxi-trans-1"-octenil)-ciclopentancarboxílico.

504 mg (1 milimol) de éster etílico de ácido
(5RS, 3"SR)-1-(6'-carboxi-3'-metilhexil)-2-hidroxi-5-

12 JUN



5 Δ^3 "-(2''-tetrahidropirani-loxi)-trans-1"-octenil-7-ciclo-
pentancarboxílico, 6,5 ml de etanol y 4,2 ml de ácido
oxálico acuoso al 2% son calentados a 60°C con agita-
ción durante 1 hora. La porción principal del disolven-
te es eliminada en vacío, el residuo es repartido entre
éter y agua, la fase orgánica es lavada con agua, seca-
da y concentrada por evaporación. En la cromatografía so-
bre 40 g de SiO₂ con una mezcla de ciclohexano/acetato
de etilo/ácido acético glacial 60:40:1 se retiran frac-
10 ciones de 5 ml cada una. A partir de las fracciones 47
a 65 se obtienen 251 mg de aceite incoloro.

$R_F = 0,13$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido
acético glacial 40:60:1).

15 RMN : 5,54 ppm (2 protones); 5,10 ppm (3 pro-
tones); 4,15 - 3,9 ppm (4 protones); 2,4-0,7 ppm (33 pro-
tones).

7) Ester etílico de ácido (5 RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbo-
nil-4'-metilhexil)-2-oxo-5- Δ^3 "-(2''-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico.

a) Dinitrilo de ácido 4-metilpimélico

20 127 g (2,6 moles) de NaCN seco en 600 ml de di-
metilsulfóxido seco son calentados a una temperatura in-
terna de 90°C y se añaden gota a gota con agitación y
con exclusión de la humedad 173 g (1,1 moles) de 1,5-di-
cloro-3-metilpentano en el espacio de 15 minutos. La tem-
25 peratura interior sube de este modo a 125°C y es manteni-



12 .III. 1974

5 da en este valor durante 30 minutos más. Se deja enfriar y se reparte entre benceno y agua/solución saturada de NaCl 1:1. La fase orgánica es lavada dos veces más con solución saturada de NaCl, luego es secada y concentrada por evaporación en vacío, y el residuo es destilado.

P. de eb. _{0,8} = 118-120°C

b) Acido 4-metilpimélico.

10 123 g de dinitrilo de ácido 4-metilpimélico son calentados a ebullición durante 8 horas con 500 ml de HCl concentrado, agitándose vigorosamente. La mezcla de reacción enfriada se satura con NaCl y se extrae varias veces con éter. Los extractos etéreos reunidos son secados y concentrados por evaporación, obteniéndose 145 g de ácido 4-metilpimélico bruto, que es hecho reaccionar sin purificación adicional.

15 c) Ester monoetílico de ácido 4-metilpimélico.

20 145 g de ácido 4-metilpimélico bruto, 68 ml de etanol absoluto y 12 ml de H₂SO₄ concentrado son puestos en ebullición a reflujo durante 5 horas. Se vierte sobre hielo y se extrae varias veces con éter. Las soluciones en éter reunidas se extraen, hasta la terminación del desprendimiento de CO₂, con solución saturada de NaHCO₃. Los extractos acuosos son cubiertos luego con éter y, con agitación con H₂SO₄ diluido, son llevados a pH 2-3.

25 La capa en éter es separada y la fase acuosa es satura-



12 JUN 1972

da con $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ y todavía son extraídos 3 veces más con éter.

Tras secar y concentrar la fase orgánica se obtiene un aceite incoloro, que es destilado en alto vacío.

5

P. de eb. 0,8 133-136°C.

d) Ester etílico de ácido 7-hidroxi-4-metilheptanoico.

En una solución de 35,4 g (0,175 moles) de éster monoetílico de ácido 4-metilpimélico en 130 ml de tetrahidrofurano absoluto se introduce diborano gaseoso, que es generado por adición gota a gota de una solución de 13,2 g (0,35 moles) de NaBH_4 en 270 ml de dietilenglicoldimetiléter absoluto a una solución de 52,5 g (0,37 moles) de ésterato de trifluoruro de boro en 80 ml de dietilenglicoldimetiléter. Se agita durante 3 horas más a la temperatura ambiente y luego se vierten 50 ml de etanol. La mezcla de reacción es dejada reposar durante la noche, el disolvente es eliminado en el evaporador rotatorio y el residuo es repartido entre éter y solución saturada de NaHCO_3 . Después del secado, al concentrar por evaporación la fase orgánica, se obtiene un aceite, que es destilado en alto vacío.

10

15

20

P. de eb. 0,2 81-84°C.

e) Ester etílico de ácido 7-bromo-4-metilheptanoico.

27 g de éster etílico de ácido 7-hidroxi-4-metilheptanoico, 50 ml de cloroformo y 27 g de tribromu

25



12 JUN 1974

ro de fósforo son agitados durante 2 horas a la temperatura ambiente y durante 1 hora a 50°C. Con enfriamiento a 5-10°C de temperatura interior se añaden gota a gota 50 ml de etanol, los componentes volátiles se evaporan en vacío y el residuo se destila.

P. de eb. 0,2 85 - 87°C.

f) Ester etílico de ácido 7-yodo-4-metilheptanoico.

Ensayo análogamente al Ejemplo 4 d) P. de eb. 0,3 115 - 120°C.

RMN : 4,15 ppm (2 H, cuadruplete); 3,20 ppm (2 H, triplete); 2,30 ppm (2H, triplete), 0,9 ppm (3H, duplete).

g) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonyl-4'-metilhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1"-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico.

Ensayo análogamente al Ejemplo 4 e) a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3'SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2"-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1'-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico y éster etílico de ácido 7-yodo-4-metilheptanoico (temperatura de reflujo durante 6 horas).

$R_f = 0,55$ (SiO₂ ciclohexano/acetato de etilo 6:4).

El espectro de RMN es en lo esencial idéntico al del producto del Ensayo 4 e).

8) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-carboxi-4'-

metilhexil)-2-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico

5 Ensayo análogamente al Ejemplo 5 a partir de
 éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-
 4'-metilhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-
 loxi)-
 trans-1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico.

$R_F = 0,29$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido
 acético glacial 40:60:1).

$R_F = 0,31$ (ciclohexano/acetona 6:4).

10 El espectro de RMN no se diferencia práctica-
 mente del descrito en el Ejemplo 5.

9) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-carboxi-4'-
 metilhexil)-2-hidroxi-5-(3"-hidroxi-trans-1"-octenil)-
ciclopentancarboxílico

15 Ensayo análogamente al Ejemplo 6 a partir de
 éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-carboxi-4'-metil-
 hexil)-2-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-
 loxi)-trans-
 1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico.

20 $R_F = 0,18$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido
 acético glacial 40:60:1).

El espectro de RMN es casi idéntico al descri-
 to en el Ejemplo 6.

25 10) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbo-
 nil-5'-metilhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-
 loxi)-
trans-1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico.



12 JUN 1974

a) Ester dietílico de ácido metil-(4-fenoxibutil)-malónico.

5 A 191 g (1,1 moles) de éster dietílico de ácido metilmalónico en 300 ml de tolueno absoluto y 50 ml de dimetilformamida seca se añaden en porciones 30 g (1 mol) de suspensión al 80% de hidruro de sodio en aceite mineral, después de terminación del desprendimiento de agua, seguido por 252 g (1,1 moles) de 4-fenoxi-1-bromobutano (J.O.C. 27, 1.290 (1962)). A reflujo se calienta hasta reacción neutra del medio (aproximadamente 13 horas).

Se somete a tratamiento como en 4 a).

P. de eb. 0,08 137°C

b) Acido 2-metil-6-fenoxihexanoico.

15 242 g de éster dietílico de ácido metil-(4-fenoxibutil)-malónico, 1.000 ml de NaOH al 20% y 100 ml de etanol son calentados a reflujo durante 12 horas.

20 El etanol es evaporado en vacío y la solución acuosa es acidificada con H_2SO_4 al 20%, precipitando el ácido dicarboxílico. Este, después de la filtración con succión, es disuelto en cloruro de metileno, lavado con agua y concentrado por evaporación y el residuo es calentado a 185°C durante 5 horas. Al enfriar se separa el producto por cristalización. Este se puede recrystalizar en ciclohexano. P. de f.: 74,5 - 75,5°C.



12 JUN 1974

c) 1-hidroxi-2-metil-6-fenoxihexano

5 Con exclusión de la humedad se añade gota a gota a 32 g (0,84 moles) de LiAlH_4 en 1,2 litros de éter absoluto, una solución de 129 g de ácido 2-metil-6-fenoxihexanoico en 200 ml de éter absoluto y 100 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después de reflujo durante 5 horas y agitación, el LiAlH_4 en exceso es destruido con acetato de etilo y después de ello por adición gota a gota de H_2O y H_2SO_4 al 10%. La capa orgánica es lavada con 10 solución saturada de NaHCO_3 , es secada y concentrada por evaporación. El producto bruto es hecho reaccionar ulteriormente de igual modo.

d) 1-cloro-2-metil-6-fenoxihexano

15 A 100 g de 1-hidroxi-2-metil-6-fenoxihexano en 200 ml de CHCl_3 y 0,5 ml de dimetilformamida se añade gota a gota una solución de 60 g de cloruro de tionilo en 50 ml de CHCl_3 . Se pone en ebullición a reflujo hasta la terminación del desprendimiento de gases y luego se vierte sobre hielo. La fase acuosa es extraída dos veces con 20 CHCl_3 y las fases orgánicas reunidas son lavadas con H_2O y finalmente con solución saturada de NaHCO_3 , son secadas con MgSO_4 , son concentradas por evaporación y el residuo es destilado.

P. de eb. 0,5 117-120°C.

e) Nitrilo de ácido 3-metil-7-fenoxiheptanoico

25 A una mezcla calentada a 100°C de 17 g de NaCN

12 J



y 90 ml de dimetilsulfóxido seco se añaden gota a gota en el espacio de 15 minutos 63 g de 1-cloro-2-metil-6-fenoxihexano. La temperatura sube a 140°C. Después de 20 minutos la reacción está terminada según el análisis por cromatografía en capa delgada (en benceno). La mezcla es repartida entre agua y éter. Por secado, concentración y destilación de la fase orgánica se obtienen 56,7 g de compuesto clorado con el p. de eb. $0,4$ 131 - 134°C.

5 f) Acido 7-bromo-3-metilheptanoico

10 39,2 g de nitrilo de ácido 3-metil-7-fenoxiheptanoico se ponen en ebullición a reflujo durante 5 horas con 160 ml de HBr al 48%. Después de repartir entre benceno y agua se obtienen por destilación de la fase orgánica 27,8 g de ácido bromocarboxílico de p. de eb. $0,2$ 108-110°C.

15 g) Ester etílico de ácido 7-bromo-3-metilheptanoico

Ensayo análogamente al Ejemplo 4 c) con ácido 7-bromo-3-metilheptanoico.

P. de eb. $0,1$ 62-65°C.

20 h) Ester etílico de ácido 7-yodo-3-metilheptanoico

Ensayo análogamente al Ejemplo 4 d) con éster etílico de ácido 7-bromo-3-metilheptanoico.

P. de eb. $0,6$ 92-94°C.

25 i) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-5'-metilhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-oxi)-

12 JUN 1974



trans-1"-octenil7-ciclopentancarboxílico

5 Ensayo análogamente al Ejemplo 4 e) a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3'SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2"-tetrahidropiraniloxi)-trans-1'-octenil7-ciclopentancarboxílico y éster etílico de ácido 7-yodo-3-metil-heptanoico (6 horas a 110°C).

$R_F = 0,61$ (SiO₂, ciclohexano/acetato de etilo 1:1).

10 El espectro de RMN se diferencia sólo insigni-
ficativamente del espectro del Ejemplo 4 e).

11). Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-carboxi-5'-metilhexil)-2-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropiraniloxi)-trans-1"-octenil7-ciclopentancarboxílico

15 Ensayo análogamente al Ejemplo 5 a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-5'-metilhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropiraniloxi)-trans-1"-octenil7-ciclopentancarboxílico.

$R_F = 0,29$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 40:60:1).

20 El espectro de RMN es casi idéntico al descri-
to en el Ejemplo 5.

12) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-carboxi-5'-metilhexil)-2-hidroxi-5-(3"-hidroxi-trans-1"-octenil)-ciclopentancarboxílico

25 Ensayo análogamente al Ejemplo 6 a partir de



éster etílico de ácido (5kS, 3"Sk)-1-(6'-carboxi-5'-
metilhexil)-2-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico.

5 $R_F = 0,20$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido
acético glacial 40:60:1).

El espectro de RMN es casi idéntico al descri-
to en el Ejemplo 6.

13). Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbo-
nilheptil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico.

15 Ensayo análogamente al Ejemplo 4 e) a partir de
éster etílico de ácido (5kS, 3'SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetra-
hidropirani-
loxi)-trans-1'-octenil-7-ciclopentancarboxílico
y éster etílico de ácido 7-yodo-2-metilheptanoico (5 ho-
ras, 110°C).

$R_F = 0,51$ (ciclohexano/acetato de etilo: 6:4 so-
bre placas de SiO₂).

El espectro de RMN es casi idéntico al del Ejem-
plo 4 e).

20 El éster etílico de ácido 7-yodo-2-metilhepta-
noico se puede preparar a partir de éster dietílico de
ácido metilmalónico y 1,5-dibromopentano análogamente a
los datos descritos en los Ejemplos 4 a) hasta 4 d).

P. de eb. 0,2 80°C.

25 RMN : 4,18 ppm (2H, cuadruplete); 3,43 ppm



(2H, triplete); 1,26 ppm (3H, triplete); 1,14 ppm (3H, duplete).

14) Ester etílico de ácido (5 RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbo
niloctil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"'-tetrahidropirani-
loxi)-trans-
5 -1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico

Ensayo análogamente al Ejemplo 4 e) a partir
de éster etílico de ácido (5RS, 3'SH)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2"-te-
trahidropirani-
loxi)-trans-1'-octenil-7-ciclopentancarbo-
xílico y éster etílico de ácido 2-etil-7-yodo-heptanoico
10 (6 horas, 110°C).

$R_f = 0,30$ (ciclohexano/acetato de etilo 85:15,
placa de gel de sílice).

El espectro de RMN se diferencia del descrito
en el Ejemplo 4 e) sólo en pequeño grado en la zona de
15 los protones alifáticos.

El éster etílico de ácido 2-etil-7-yodohepta-
noico fue preparado de modo correspondiente a los datos
de los Ejemplos 4 a) hasta 4 d) a partir de éster de
ácido etilmalónico y 1,5-dibromopentano.

20 P. de eb. 0,4 92-94°C.

15) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbo-
nildeci-
l)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"'-tetrahidropirani-
loxi)-trans-
1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico.

Ensayo análogamente al Ejemplo 1 a partir de
25 2,2 g (6 milimoles) de éster etílico de ácido (5 RS,



12 JUN 1974

3'SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2"-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1'-
octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico, 900 mg (8 milimoles)
de ter.butilato de potasio y 3,4 g (10 milimoles) de é-
ster etílico de ácido 7-yodo-2-n-butilheptanoico en 20
5 ml de tolueno (8 horas a 110°C). La cromatografía sobre
100 g de SiO₂ proporciona 1,8 g de producto puro.

R_F = 0,4 (ciclohexano/éter: 1:1).

El éster etílico de ácido 7-yodo-2-n-butil
heptanoico fue preparado de modo correspondiente a la
10 sucesión de reacciones 4a) - 4d) a partir de éster die-
tílico de ácido n-butil-malónico y 1,5-dibromopentano.

P. de eb. 0,2 125 - 128°C.

16) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(5'-etoxicarbo-
nilpentil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"'-tetrahidropirani-
loxi)-trans-
15 1"-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico.

Ensayo análogamente al Ejemplo 4 e) a partir
de éster etílico de ácido (5RS, 3'SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2"-
tetrahidropirani-
loxi)-trans-1'-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancar-
boxílico y éster etílico de ácido 6-yodohexanoico (tem-
20 peratura de reflujo durante 5 horas).

R_F = 0,23 (ciclohexano/acetato de etilo 85:15;
placa de gel de sílice). El espectro de RMN se diferencia
del espectro del Ejemplo 4e) sólo en la zona de los pro-
tones alcalinos.

25 El éster etílico de ácido 6-yodohexanoico fue

12 JUN 1964



preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos 4a) hasta 4b) a partir de 1,4-dibromobutano y éster dietílico de ácido malónico.

P. de eb. $0,15$ 72-73°C.

5 17) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(5'-etoxicarbonylhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"'-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1"-octenil7-ciclopentancarboxílico.

Ensayo análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2,2 g (6 milimoles) de éster etílico de ácido (5 RS, 3'SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1'-octenil7-ciclopentancarboxílico, 900 mg (8 milimoles) de ter.-butilato de potasio y 3,26 g (10 milimoles) de éster etílico de ácido 6-yodo-2-metilhexanoico en 30 ml de tolueno (durante 6 horas a 110°C). La cromatografía sobre SiO₂ (columna 25 x 3,2 cm) proporciona 2,54 g de compuesto puro.

$R_F = 0,50$ (ciclohexano/éter 1:1).

El éster etílico de ácido 6-yodo-2-metilhexanoico fue obtenido de manera análoga a los Ejemplos 4a) - 4d) a partir de éster dietílico de ácido metilmalónico y 1,4-dibromobutano.

P. de eb. $0,15$ 74 - 75°C.

18). Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(5'-etoxicarbonylheptil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"'-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1"-octenil7-ciclopentancarboxílico.



5 Ensayo análogamente al Ejemplo 4 e) a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3'SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2"-tetrahidropirani $\overline{\text{loxi}}$)-trans-1'-octenil $\overline{7}$ -ciclopentancarboxílico y éster etílico de ácido 2-etil-6-yodohexanoico (6,5 horas a la temperatura de reflujo).

$R_F = 0,55$ (ciclohexano/acetato de etilo 6 : 4).

El espectro de RMN se diferencia sólo limitadamente del descrito en el Ejemplo 4 e).

10 El éster etílico de ácido 2-etil-6-yodohexanoico necesario fue preparado de acuerdo con la sucesión de reacciones indicadas en los Ejemplos 4a) hasta 4d) a partir de éster dietílico de ácido etilmalónico y 1,4-dibromobutano.

15 El éster etílico de ácido 2-etil-6-yodohexanoico hierve a 80-82°C/0,3 Torr.

19) Ester etílico de ácido (5KS, 3"SR)-1-(5'-etoxicarbonilnonil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani $\overline{\text{loxi}}$)-trans-1"-octenil $\overline{7}$ -ciclopentancarboxílico.

20 Ensayo análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2,2 g (6 milimoles) de éster etílico de ácido (5KS, 3'SK)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2"-tetrahidropirani $\overline{\text{loxi}}$)-trans-1'-octenil $\overline{7}$ -ciclopentancarboxílico, 900 mg (8 milimoles) de ter. butilato de potasio y 3,26 g (10 milimoles) de éster etílico de ácido 6-yodo-2-n-butylhexanoico en 30 ml de tolueno (durante 6 horas a 110°C). Por cromatografía en columna so-

25



JUN. 1974

bre SiO_2 (columna con 20,5 x 4,3 cm) se obtienen 1,9 g de producto puro y 610 mg de producto débilmente impurificado.

$R_F = 0,45$ (ciclohexano/éter 1:1).

5 El éster etílico de ácido 6-yodo-2-n-butilhexanoico fue preparado, tal como se describe en los Ejemplos 4a) hasta 4d), a partir de éster dietílico de ácido n-butilmalónico y 1,4-dibromobutano.

P. de eb. $0,9 = 118-120^\circ\text{C}$.

10 20) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(4'-etoxicarbonilbutil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropiranioloxi)-trans-1"-octenil7-ciclopentancarboxílico.

15 Ensayo análogamente al Ejemplo 4 e) a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3'SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2"-tetrahidropiranioloxi)-trans-1'-octenil7-ciclopentancarboxílico y éster etílico de ácido 5-yodovalérico (temperatura de reflujo durante 5 horas).

$R_F = 0,54$ (ciclohexano/acetato de etilo 1:1).

$= 0,23$ (ciclohexano/acetato de etilo 85:15).

20 El éster etílico de ácido 5-yodovalérico fue preparado análogamente a la prescripción del Ejemplo 4d) a partir de éster etílico de ácido 5-bromoalérico (Helv. 1949, 540; véase también JACS 50, 1967 (1928)).

P. de eb. $0,2 = 62-65^\circ\text{C}$.

25 21) Ester etílico de ácido (5kS, 3"SR)-1-(4'-etoxicarbo-



nilpentil)-2-oxo-5- γ -(2''-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1''-octenil γ -ciclopentancarboxílico.

5 Ensayo análogamente al Ejemplo 4 e) a partir
de éster etílico de ácido (5RS, 3'SR)-2-oxo-5- γ -(2''-
tetrahidropirani-
loxi)-trans-1''-octenil γ -ciclopentancarbo-
xílico y éster etílico de ácido 5-yodo-2-metilvalérico
(temperatura de reflujo durante 6 horas).

$R_f = 0,22$ (ciclohexano/éter 1:1, Al_2O_3).

10 El éster etílico de ácido 5-yodo-2-metilvalé-
rico fue preparado de modo correspondiente a los Ejem-
plos 4 a) hasta 4 b) a partir de éster dietílico de áci-
do metilmalónico y 1,3-dibromopropano.

P. de eb._{0,5} 70 - 71°C.

15 22) Ester etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-(4'-etoxicarbo-
nilhexil)-2-oxo-5- γ -(2''-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1''-octenil γ -ciclopentancarboxílico.

20 Ensayo análogamente al Ejemplo 1 a partir de
2,2 g (6 milimoles) de éster etílico de ácido (5RS,
3'SR)-2-oxo-5- γ -(2''-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1''-
octenil γ -ciclopentancarboxílico, 900 mg (8 milimoles)
de ter.butilato de potasio y 2,84 g (10 milimoles) de
éster etílico de ácido 2-etil-5-yodovalérico en 20 ml de
tolueno (durante 7 horas a 110°C). La cromatografía so-
bre 120 g de SiO_2 proporcionó 2,08 g del compuesto desea-
do.

25



$R_F = 0,50$ (ciclohexano/éter 1:1).

El éster etílico de ácido 2-etil-5-yodovaléri
co fue preparado de modo correspondiente a los datos de
los Ejemplos 4 a) hasta 4 d) a partir de éster dietílico
de ácido etilmalónico y 1,3-dibromopropano.

P. de eb. 0,4 74-75°C.

23) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(3'-etoxicarbo
nil-trans-2'-propenil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani
oxi)-trans-1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico.

10 Ensayo análogamente al Ejemplo 4 e) a partir de
éster etílico de ácido (5RS, 3'SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2"-tetra
hidropirani-oxi)-trans-1'-octenil-7-ciclopentancarboxílico
y éster etílico de ácido 4-bromocrotónico. La reacción es
tá terminada después de 3 horas a 50°C.

15 $R_F = 0,59$ (ciclohexano/acetato de etilo 1:1).

RMN : protones olefínicos a 6,6 ppm (1H, multi
plete); 5,74 ppm (1H, duplete); 5,41 ppm (2H, multiplete).

20 24) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(3'-etoxicarbo
nil-2'-metilpropil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani
oxi)-trans-1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico.

25 Ensayo análogamente al Ejemplo 1 a partir de
2,84 g (8 milimoles) de éster etílico de ácido (5RS,
3'SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1'-
octenil-7-ciclopentancarboxílico, 1,12 g (10 milimoles)
de ter.butilato de potasio y 3,03 g (12 milimoles) de



éster etílico de ácido 4-yodo-3-metilbutírico en 17 ml de xileno (durante 15 horas a 115°C). Cromatografía en columna sobre SiO₂ (altura de la columna 25 cm, diámetro de la columna 3,2 cm).

5 Se obtienen 2,55 g de sustancia pura y 170 mg de compuesto ligeramente impurificado.

$R_f = 0,25$ (ciclohexano/éter 1:1).

El éster etílico de ácido 4-yodo-3-metilbutírico fue preparado del siguiente modo:

10 El éster metílico de ácido 4-bromo-3-metil-2-butenico fue saponificado con NaOH acuoso-alcohólico para formar ácido 4-hidroxil-3-metil-trans-2-butenico y el producto bruto recuperado por acidificación fue transformado en la 3-metilbutirolactona por hidrogenación con
15 óxido de platino en calidad de catalizador. Por puesta en ebullición durante 6 horas con tribromuro de fósforo a 110°C y subsiguiente etanolisis se obtuvo el éster etílico de ácido 4-bromo-3-metilbutírico, el cual por puesta en ebullición con yoduro de sodio en acetona fue transformado en el éster etílico de ácido 4-yodo-3-metilbutírico.
20

25) Ester etílico de ácido (5kS, 3"Sk)-1-(3'-etoxicarbonil-2'-metil-trans-2'-propenil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirraniloxi)-trans-1"-octenil]-ciclopentancarboxílico.

25 Ensayo análogamente al Ejemplo 1 a partir de

1,83 g (5 milimoles) de éster etílico de ácido (5RS, 3'SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2"-tetrahidropirani-loxi)-trans-1'-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico, 616 mg (5,5 milimoles) de ter. butilato de potasio y 1,13 g (10 milimoles) de éster etílico de ácido 4-bromo-3-metilcrotonico (purificado por cromatografía gaseosa) en 20 ml de benceno absoluto (14 horas a la temperatura ambiente, 4 horas a 70°C). La cromatografía en columna sobre 100 g de SiO₂ proporciona 2,07 g de producto puro.

10 RMN: señales a 5,7 - 5,4 ppm (multiplete); 4,65 ppm (señal ancha); 3,7 ppm (singulete); 2,05 ppm (singulete).

26) e) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(7'-etoxi carbonilheptil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2""-tetrahidropirani-loxi)-trans-1"-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico

15 Ensayo análogamente al Ejemplo 4 e) a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3'SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2"-tetrahidropirani-loxi)-trans-1'-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico y éster etílico de ácido 8-yodooctanoico (temperatura de reflujo durante 5 horas).

20 R_F = 0,28 (SiO₂, ciclohexano/acetato de etilo 85 : 15).

El éster etílico de ácido 8-yodooctanoico fue preparado de acuerdo con la sucesión de reacciones descritas en los Ejemplos 4 a) hasta 4 d) a partir de 1,6-



-dibromohexano y éster dietílico de ácido malónico.

P. de eb. $0,1$ 84-86°C.

27) Ester etílico de ácido (5RS, 3"Sk)-1-(6'-etoxicarbo
nil-1'-oxahexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-
loxi)-
5 trans-1"-octenil7-ciclopentancarboxílico.

a) Ester etílico de ácido 3-(3-hidroxiprop-1-oxi)-propio-
nico

A 152 g (2 moles) de propandiol-1,3 se añaden
0,5 g de NaH y después de terminado el desprendimiento
10 de hidrógeno se vierten en ellos 200 g (2 moles) de éster
etílico de ácido acrílico. La temperatura sube lentamente
a 35°C. Después de 4 horas a la temperatura ambiente se
deja reposar durante la noche en la nevera a 5°C. Se aci-
difica con 1,5 ml de ácido acético glacial y se reparte
15 entre cloruro de metileno y agua. La fase acuosa es ex-
traída varias veces con cloruro de metileno, las fases
orgánicas reunidas son lavadas dos veces con solución sa-
turada de sal común, secadas y concentradas por evapora-
ción. El residuo es fraccionado en alto vacío.

P. de eb. $0,4$ 105°C.

b) Ester etílico de ácido 3-(3-bromoprop-1-oxi)-propiónico

A 35,2 g (0,2 moles) de éster etílico de ácido
3-(3-hidroxipropil-1-oxi)-propiónico en 200 ml de éter de
petróleo se añaden gota a gota con agitación, exclusión
25 de la humedad y enfriamiento con agua, 29,8 g (0,11 moles)



de tribromuro de fósforo en el espacio de 15 minutos.

Después de 1 hora se añaden gota a gota, con enfriamiento con hielo, 5 ml de etanol y la mezcla de reacción se reparte entre hielo-agua y benceno. La fase orgánica es lavada con solución saturada de NaHCO_3 , se-
5 cada, concentrada por evaporación y destilada.

P. de eb. ^{0,4} 80-82°C.

c) Ester etílico de ácido 3-(3-yodoprop-1-oxi)-propiónico

Reacción análogamente al Ejemplo 4 d) a partir
10 de éster etílico de ácido 3-(3-bromoprop-1-oxi)-propióni-
co.

P. de eb. ^{0,9} 105-106°C.

RMN: 4,19 ppm (2 protones, cuadruplete); 3,84 -
3,40 ppm (4 protones 2 tripletes); 3,26 ppm (2 protones,
15 triplete); 2,57 ppm (2 protones, triplete); 2,10 ppm
(2 protones, sextete); 1,26 ppm (3 protones, triplete).

d) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-
4'-oxahexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-
1"-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico.

Ensayo análogamente al Ejemplo 4e) a partir de
20 éster etílico de ácido (5RS, 3'Sk)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2"-tetra-
hidropirani-oxi)-trans-1'-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico
y éster etílico de ácido 3-(3-yodoprop-1-oxi)-propiónico
(temperatura de reflujo durante 5,5 horas).

$R_F = 0,52$ (ciclohexano/acetato de etilo 1:1).

25 RMN: 5,40 ppm (2 protones, multiplete); 4,63 ppm



12 JUN. 1974

(1 protón); 4,39 - 3,06 ppm (11 protones); 2,50-0,70 ppm (34 protones).

28) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonyl-5'-metil-4'-oxahexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-
5 raniloxi)-trans-1"-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico

Ensayo análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2,2 g (6 milimoles) de éster etílico de ácido (5RS, 3'SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-
10 oxil)-trans-1"-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico, 900 mg (8 milimoles) de ter. butilato de potasio y 3 g (10 milimoles) de éster etílico de ácido 7-yodo-3-metil-4-oxa-heptanoico en 25 ml de tolueno (durante 6 horas a 110°C). Cromatografía en columna sobre 120 g de SiO₂.

Se obtuvieron 1,57 g de compuesto puro y 544
15 mg de producto ligeramente impurificado.

R_F = 0,4 (ciclohexano/éter 1:1).

El éster etílico de ácido 7-yodo-3-metil-4-octaheptanoico fue obtenido de la siguiente manera:

Se hizo reaccionar por adición 3-cloropropanol
20 en presencia de hidruro de sodio con éster etílico de ácido crotónico para formar el éster etílico de ácido 7-cloro-3-metil-4-oxa-heptanoico. (P. de eb. 74-82°C). A continuación se obtuvo, en acetona con yoduro de sodio, de acuerdo con Finkenstein, el éster etílico de ácido
25 7-yodo-3-metil-4-oxaheptanoico de p. de eb. 0,05 62-65°C.



12 JUN. 1974

29) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-metoxicarbo
nil-5'-oxahexil)-2-oxo-5- β -(2"-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1"-octenil-ciclopentancarboxílico.

5 Ensayo análogamente al Ejemplo 1 a partir de
735 mg (2 milimoles) de éster etílico de ácido (5RS,
3'SR)-2-oxo-5- β -(2"-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1"-oc
tenil-7-ciclopentancarboxílico, 300 mg (2,7 milimoles)
de ter.butilato de potasio y 740 mg de éster metílico de
ácido 7-yodo-3-oxaheptanoico en 18 ml de tolueno (duran-
te 8 horas a 100°C).

$$R_F = 0,23$$

RMN: 5,5 - 5,7 ppm 2 protones olefínicos

4,65 ppm 1 protón

4,1 ppm 2 protones

15 3,75 ppm 2 protones

El éster metílico de ácido 7-yodo-3-oxa-hepta
noico se obtuvo a partir de 1,4-diyodobutano y éster me
tílico de ácido glicólico en tetrahydrofurano en presen-
cia de hidruro de sodio.

20 P. de eb. $0,1$ 76-82°C.

30). Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-carboxi-5'-
oxahexil)-2-hidroxi-5- β -(2"-hidroxi-trans-1"-octenil)-ciclo
pentancarboxílico

25 250 mg de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-
1-(6'-etoxicarbonil-5'-oxahexil)-2-oxo-5- β -(2"-tetrahi



12 JUN 1974

dropiranioloxi)-trans-1"-octenil⁷-ciclopentancarboxílico
fueron mezclados en 10 ml de metanol a 0°C dos veces con
125 mg de borohidruro de sodio, después de una hora se
agregó 1 ml de NaOH 0,5 N y se agitó a la temperatura am
5 biente durante 6 horas, a continuación se acidificó a pH
1-2 con HCl 2 N y se extrajo con dietiléter. Tras lavar
con agua y secar sobre sulfato de sodio se separó el di-
solvente por destilación en vacío y se obtuvieron 170 mg
de residuo oleoso, que fue disuelto en 8 ml de etanol y
10 fue agitado con 4 ml de ácido oxálico al 2% durante 8 ho-
ras a 40°C y durante 12 horas a la temperatura ambiente.
El etanol fue separado por destilación en vacío y el re-
siduo, tras mezclar con solución saturada de sal común,
fue extraído con éter. El éter fue lavado con agua, seca
15 do y concentrado. El producto bruto fue cromatografiado
sobre gel de sílice.

(Altura del relleno 8 cm, diámetro 2 cm). Se
eluyó primero con 200 ml de ciclohexano/éter 1:1 y luego
con 200 ml de una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo
20 en la proporción 1:9 y se retiraron en total 140 fraccio-
nes. Las fracciones 40-100 contenían 78 mg de la sustan-
cia deseada en forma pura.

$R_F = 0,11$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido
acético glacial 40:60:1).

25 31) Ester etílico de ácido (5RS, 3"Sk)-1-(6'-etoxicarbonil-

12 JUN 1974

-5'-oxa-cis-2'-hexenil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-
niloxi)-trans-1"-octenil7-ciclopentancarboxílico.

Ensayo análogamente al Ejemplo 1 a partir de 900 mg (2,5 milimoles) de éster etílico de ácido (5RS, 3'SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2"-tetrahidropirani-
5 3'SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2"-tetrahidropirani-
 niloxi)-trans-1"-og
 tenil7-ciclopentancarboxílico, 430 mg (3,3 milimoles)
de ter. butilato de potasio y 1,1 g (4,6 milimoles) de
éster etílico de ácido 7-bromo-3-oxa-cis-5-heptenoico en
22 ml de tolueno (durante 6 horas a 80°C). Cromatografía
10 sobre 70 g de gel de sílice (Merck mallas 70-230 ASTM).
864 mg de sustancia pura.

R_f = 0,25 (ciclohexano/éter 1:1).

RMN 5,4 - 5,8 ppm 4 protones olefínicos
4,65 ppm 1 protón (protón de la agru-
15 pación tetrahidro-
 piraniléter).

3,9 - 4,2 ppm multiplete

El éster etílico de ácido 7-bromo-3-oxa-5-cis-
heptenoico fue preparado del siguiente modo: se sometió
20 a alcoholación al cis-butendiol en tetrahidrofurano en
presencia de NaOH con éster etílico de ácido bromoacético,
el éster etílico de ácido 7-hidroxi-3-oxa-5-cis-heptenoico
fue purificado por filtración sobre gel de sílice y fue
sometido a bromación con tribromuro de fósforo en pentano
25 a -58°C. El producto bruto fue cromatografiado sobre gel



de sílice. El producto deseado se obtuvo por elución con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 85:15.

RMN: multiplete 5,7 - 6,0 ppm triplete 1,35 ppm
multiplete 4,0 - 4,4 ppm

5 32) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SK)-1-(6'-carboxi-5'-oxa-cis-2'-hexenil)-2-hidroxi-5- Δ^3 "-hidroxi-trans-1"-octenil]-ciclopentancarboxílico

10 Ensayo análogamente al Ejemplo 30 a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3"SK)-1-(6'-etoxicarbonil-5'-oxa-cis-2'-hexenil)-2-oxo-5- Δ^3 "-(2"-tetrahidropiraniloxi)-trans-1"-octenil]-ciclopentancarboxílico.

$R_f = 0,13$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 40 : 60 : 1).

15 33) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SK)-1-(6'-metoxicarbonil-5'-oxa-trans-2'-hexenil)-2-oxo-5- Δ^3 "-(2"-tetrahidropiraniloxi)-trans-1"-octenil]-ciclopentancarboxílico

20 Ensayo análogamente al Ejemplo 1 a partir de 735 mg (2 milimoles) de éster etílico de ácido (5RS, 3"SK)-2-oxo-5- Δ^3 "-(2"-tetrahidropiraniloxi)-trans-1"-octenil]-ciclopentancarboxílico, 300 mg (2,7 milimoles) de ter.-butilato de potasio y 740 mg (3,1 milimoles) de éster metílico de ácido 7-bromo-3-oxa-trans-5-heptenoico en 15 ml de tolueno (durante 5 horas a 60°C).

25 La cromatografía sobre 80 g de SiO₂ con ciclohexano/acetato de etilo 9:1 proporcionó 558 mg del com-



1974

puesto deseado.

$R_F = 0,14$ (ciclohexano/éter 1:1).

El éster metílico de ácido 7-bromo-3-oxa-trans-5-heptenoico se obtuvo por reacción de éster metílico de ácido glicólico en tetrahidrofurano con hidruro de sodio y 1,4-dibromo-trans-2-buteno.

Punto de ebullición a 0,1 mm : 72-74°C.

34) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-2-hidroxi-1-(6'-metoxi-carbonil-5'-oxa-trans-2'-hexenil)-5- $\sqrt{3}$ "-(2''-tetrahidropiraniloxi)-trans-1"-octenil7-ciclopentancarboxílico

Ensayo análogamente al Ejemplo 2 a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-metoxicarbonil-5'-oxa-trans-2'-hexenil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2''-tetrahidropiraniloxi)-trans-1"-octenil7-ciclopentancarboxílico.

$R_F = 0,32$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60 : 40 : 1).

Espectro de RMN multiplete 5,4 - 5,7 ppm
" 3,65 ppm
" 4 - 4,3 ppm
singulete 3,65 ppm

35) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-carboxi-5'-oxa-trans-2'-hexenil)-2-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ "-(2''-tetrahidropiraniloxi)-trans-1"-octenil7-ciclopentancarboxílico

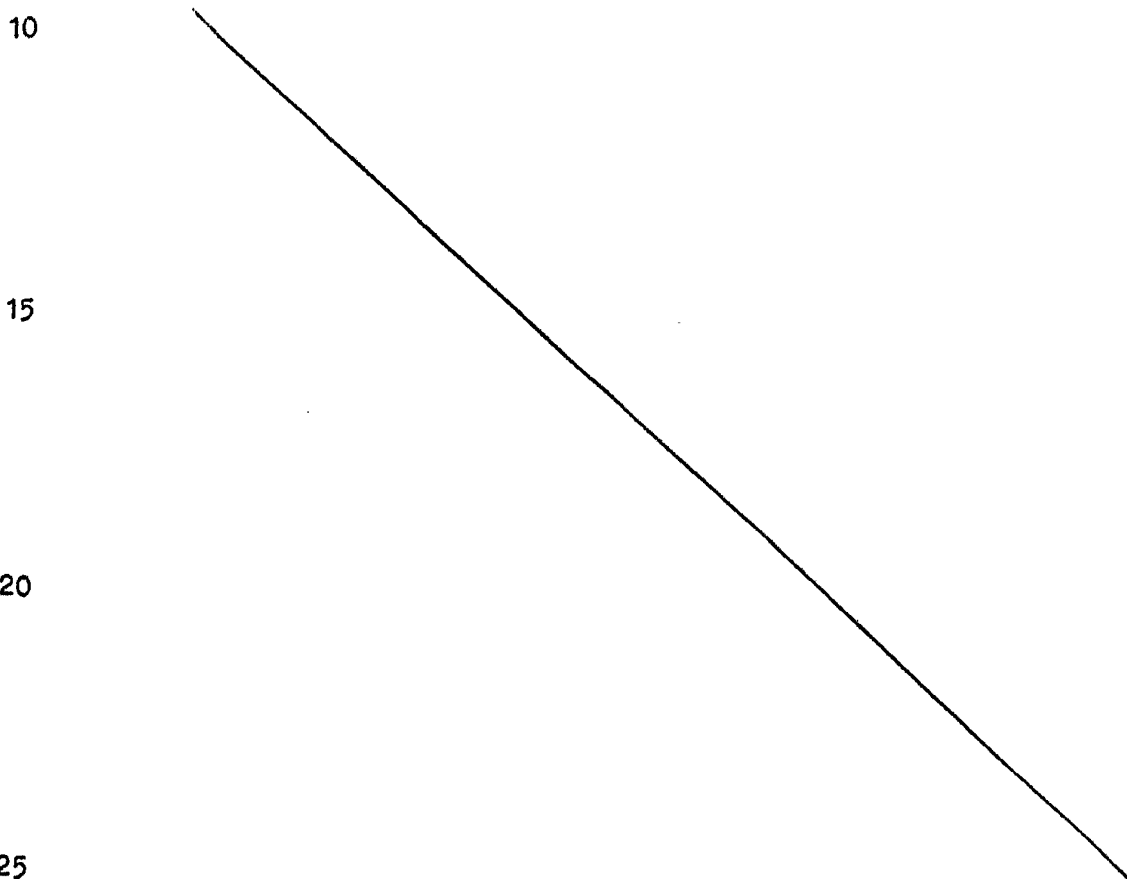
500 mg de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-2-hidroxi-1-(6'-metoxicarbonil-5'-oxa-trans-2'-hexenil)-5- $\sqrt{3}$ "-(2''-tetrahidropiraniloxi)-trans-1"-octenil7-ciclo



pentancarboxílico fueron agitados a la temperatura ambiente durante 5 horas en 15 ml de etanol y 3 ml de NaOH 2 N. El ensayo se llevó a cabo de manera análoga al Ejemplo 5.

5 $R_f = 0,27$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 40:60:1).

36) Ester etílico de ácido (5kS, 3"Sk)-1-(6'-carboxi-5'-oxa-trans-2'-hexenil)-2-hidroxi-5-(3"-hidroxi-trans-1"-octenil)-ciclopentancarboxílico.





12

97 mg de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-2-
-hidroxi-1-(6'-metoxicarbonil-5'-oxa-trans-2'-hexenil)-5-
- $\sqrt{3}$ "-(2"'-tetrahidropirani-loxi)-trans-1"-octenil]-7-ciclopentancarboxílico fueron calentados a 50°C durante 2 horas bajo argón en 10 ml de etanol absoluto con 5 mg de ácido para-
5 toluensulfónico. El producto bruto, tal como se ha descrito varias veces, fue cromatografiado sobre gel de sílice. Al eluir con una mezcla de disolventes de ciclohexano/acetato de etilo en la proporción 8:2 se obtuvieron 50 mg de sustan-
10 cia pura. $R_F = 0,13$ (ciclohexano/éter 1:1).

En el espectro de RMN faltaba la señal a 4,65 ppm característica del grupo tetrahidropirani-loxi, y además de ello ha desaparecido el singulete a 3,65 ppm que caracteriza a la agrupación de éster metílico, pero en lugar de ello apa-
15 rece un cuadruplete a 4,2 ppm (2H). (Agrupación de éster etí-lico).

37) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-carboxi-5'-oxa-
-trans-2'-hexenil)-2-hidroxi-5-(3"-hidroxi-trans-1"-octenil)-
-ciclopentan-carboxílico

20 Ensayo análogamente al Ejemplo 30 a partir de 220 mg de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-metoxicarbo-
nil-5'-oxa-trans-2'-hexenil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"'-tetrahidropi-
raniloxi)-trans-1"-octenil]-7-ciclopentancarboxílico.

97 mg de sustancia pura con $R_F = 0,12$ (ciclohexano/
25 acetato de etilo/ácido acético glacial 40:60:1).

12



38) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-metoxicarbonil-5'-oxa-trans-2'-hexenil)-5-(3"-hidroxi-trans-1"-octenil)-2-oxo-ciclopentancarboxílico.

5 300 mg de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-metoxicarbonil-5'-oxa-trans-2'-hexenil)-2-oxo-5-3"-(2"-tetrahidropirani-loxi)-trans-1"-octenil7-ciclopentancarboxíli-
co fueron calentados a 40°C durante 1,5 horas bajo argón en 20 ml de metanol absoluto con 10 mg de ácido para-toluensulfónico. A continuación, tras añadirse trietilamina, el disolvente fue separado por destilación en vacío, el residuo fue reco-
10 gido en éter, lavado con NaOH 0,3 N y con agua, secado y concentrado. Por cromatografía sobre gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 7:3 en calidad de agente de elución se ob-
tuvieron 210 mg de producto puro.

15 $R_f = 0,20$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60:40:1). En el espectro de RMN falta la señal a 4,65 ppm característica de la agrupación tetrahidropirani-léter.

39) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-metoxicarbonil-5'-oxa-trans-2'-hexenil)-5-3"-(3"-ciclopentilpropilcarbo-
20 niloxi)-trans-1"-octenil7-2-oxo-ciclopentancarboxílico.

107 mg (0,25 milimoles) de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-metoxicarbonil-5'-oxa-trans-2'-hexenil)-5-
-(3"-hidroxi-trans-1"-octenil)-2-oxociclopentancarboxílico fueron disueltos en 3 ml de piridina y se añadieron 45 mg
25 (0,25 milimoles) de cloruro de ácido 3-ciclopentilpropiónico



a 0°C. A continuación se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. La piridina fue separada por destilación a 30°C a presión reducida, el residuo fue mezclado con hielo y extraído por agitación con dietiléter. Después de lavar, secar y concentrar quedaron como residuo 170 mg de producto bruto. 115 mg de sustancia pura se obtuvieron por cromatografía sobre gel de sílice y elución con ciclohexano/acetato de etilo 7:3.

$R_F = 0,65$ (ciclohexano/éter 1:1).

10 40) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-5'-oxaheptil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico.

15 Ensayo análogamente al Ejemplo 4e a partir de éster etílico de ácido (5 RS, 3"SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1'-octenil-7-ciclopentancarboxílico y éster etílico de ácido 7-yodo-2-metil-3-oxaheptanoico (6 horas a 110°C).

$R_F = 0,27$ (ciclohexano/acetato de etilo 85:15).

20 El éster etílico de ácido 7-yodo-2-metil-3-oxaheptanoico se preparó del siguiente modo:

25 Se hicieron reaccionar éster etílico de ácido láctico y 1,4-dibromobutano en tetrahidrofurano en presencia de NaH para formar éster etílico de ácido 7-bromo-2-metil-3-oxaheptanoico y a continuación se llevó a cabo el intercambio de bromo-yodo tal como se describe en el Ejemplo 4d).



P. de eb. 2,3 120-123°C.

41) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(5'-etoxicarbonil-4'-oxapentil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1"-octenil7-ciclopentancarboxílico.

5 Ensayo análogamente al Ejemplo 4 e) a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2"-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1'-octenil7-ciclopentancarboxílico y éster etílico de ácido 3-yodopropoxiacético.

10 RMN : 5,7 - 5,4 ppm (2 protones, multiplete); 4,65 ppm (1 protón, singulete ancho), grupo de señales entre 4,4 y 3,8 ppm cubierto por un singulete pronunciado a 4,05 ppm (en total 8 protones), 3,54 ppm (3 protones, multiplete), 3,0 - 0,8 ppm (32 protones, multiplete). R_F = 0,33 (ciclohexano/acetato de etilo 8:2).

15 Se preparó éster etílico de ácido 3-yodopropoxiacético análogamente al Ejemplo 4 d) a partir de éster etílico de ácido 3-cloropropoxiacético (Suomen Kemistilehti 17 B, 17 (1944), véase CA 40, 6491 (1946)).

P. de eb. 0,65 85°C.

20 42) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(4'-etoxicarbonil-3'-oxabutil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1"-octenil7-ciclopentancarboxílico.

25 Ensayo análogamente al Ejemplo 4 e) a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2"-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1'-octenil7-ciclopentancarboxílico y

12 JUN



éster etílico de ácido 2-yodoetoxiacético.

$R_F = 0,30$ (ciclohexano/acetato de etilo 8:2).

El espectro de RMN es similar al indicado en el Ejemplo 41.

5 Se sintetizó el éster etílico de ácido 2-yodoetoxiacético de modo análogo al Ejemplo 4 d) a partir de éster etílico de ácido 2-cloroetoxiacético (Suomen Kemistilehti 17 B, 17 (1944), véase CA 40, 6491 (1946)), p. de eb. 0,3 72 - 75°C.

10 43) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(7'-metoxicarbonil-5'-oxa-cis-2'-heptenil)-2-oxo-5- $\bar{3}$ "-(2''-tetrahidropirani-oxi)-trans-1"-octenil7-ciclopentancarboxílico.

Reacción análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2,2 g (6 milimoles) de éster etílico de ácido (5RS, 3'SR)-2-oxo-15 -5- $\bar{3}$ '-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1'-octenil7-ciclopentan carboxílico, 900 mg (8 milimoles) de ter. butilato de potasio y 2,37 g (10 milimoles) de éster metílico de ácido 8-bromo-4-oxa-cis-6-octenoico en 25 ml de tolueno (6 horas a 60°C).

Después de cromatografía en columna sobre 120 g de 20 SiO₂ se obtuvieron 1,73 g de producto puro, y además otros 0,80 g de producto débilmente impurificado. $R_F = 0,33$ (ciclo hexano/acetato de etilo 8:2).

El éster metílico de ácido 8-bromo-4-oxa- Δ 6-cis--octenoico fue preparado del siguiente modo:

25 Se hizo reaccionar por adición cis-butendiol en pre

12 JUN 1974

sencia de NaH con éster metílico de ácido acrílico, el éster metílico de ácido 8-hidroxi-4-oxa-cis-6-octenoico bruto fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo/ciclohexano 1:k) y fue transformado con tribromuro de fósforo en pentano a -5 hasta -10°C en el éster metílico de ácido 8-bromo-4-oxa-cis-6-octenoico bruto. Este fue cromatografiado sobre gel de sílice. Por elución con ciclohexano/acetato de etilo 95:5 se obtuvo el éster puro.

5
10

RMN: multiplete 5,7 - 6,0 ppm
singulete 3,7 ppm, multiplete 3,7 - 4,2 ppm
triplete 2,55 ppm.

44) Ester etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1- $\sqrt{2}$ '-(3''-etoxicarbonilpropil)-bencil7-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '-(2''-tetrahidropirani-oxi)-trans-1''-octenil7-ciclopentancarboxílico.

15

a) Ester 2-(3-cloropropil)-bencílico de ácido acético.

20

70 g (345 milimoles) de cloruro de 3-(2-clorometilfenil)-propilo (JACS 75, 2.053 (1953)) y 50 g (0,61 moles) de acetato de sodio son calentados a ebullición, con agitación, en 250 ml de ácido acético glacial. Tal como lo indica el análisis por cromatografía en capa delgada, la reacción está terminada después de 4 1/2 horas. Después del enfriamiento se añaden a esto aproximadamente 700 ml de agua y el producto se extrae con benceno. La fase orgánica es lavada con agua, secada y destilada después de haber evaporado el disolvente.

25



P. de eb. 0,1 101°C.

b) Ester 2-(3-cianopropil)-bencílico de ácido acético

Con exclusión de la humedad se calientan 12,5 g (0,25 moles) de NaCN seco en 65 ml de dimetilsulfóxido anhidro a 90°C y se añaden a esta temperatura 44,8 g (0,2 moles) de éster 2-(3-cloropropil)-bencílico de ácido acético. A continuación se calienta a 120°C durante 50 minutos más y después del enfriamiento se reparte entre agua y éter. La fase acuosa es extraída todavía tres veces más con éter, la fase orgánica es lavada tres veces con solución saturada de sal común, secada y concentrada en vacío. El producto hierve a 128°C/0,2 mm.

c) Ester etílico de ácido 4-(2-bromometilfenil)-butírico

Una solución de 21,4 g de 4-(2-acetoximetilfenil)-butironitrilo en 90 ml de etanol absoluto es saturada con bromuro de hidrógeno gaseoso seco, con enfriamiento con hielo y exclusión de la humedad. Se deja reposar durante la noche a 0-5°C, precipitando el bromhidrato del iminoéster. El disolvente es evaporado en vacío, y el residuo es añadido con agitación a una mezcla de agua, éter y NaHCO₃ en exceso. La capa etérea es lavada con solución saturada de NaHCO₃, secada y concentrada por evaporación. El aceite amarillento, que predominantemente consiste en el iminoéster libre, es cromatografiado sobre 100 g de SiO₂ con benceno saturado con agua en calidad de agente de elución, siendo hidrolizado el iminoéster



12 JUN

para formar el éster etílico. Aceite incoloro, $R_F = 0,39$ (benceno).

5	$C_{13}H_{17}BrO_2$	C calc. 54,78 % (enc. 54,8 %)
		H " 6,01 % (" 6,0 %)
		Br " 28,01 % (" 28,5 %)

RMN: 7,3 ppm (4 protones), 4,58 ppm (2 protones, singulete), 4,19 ppm (2 protones, cuadruplete) 3,0 - 1,6 ppm (6 protones, multiplete), 1,26 ppm (3 protones, triplete).

10 d) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-2'-(3"-etoxicarbonilpropil)-bencil7-2-oxo-5-3"-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1"-octenil7-ciclopentancarboxílico

15 Reacción análogamente al Ejemplo 4 e) a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3'SR)-2-oxo-5-3'-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1'-octenil7-ciclopentancarboxílico y éster etílico de ácido 4-(2-bromometilfenil)-butírico, pero en este caso la reacción tiene lugar ya por calentamiento a 50°C durante 2 horas. $R_F = 0,58$ (ciclohexano/acetato de etilo 1:1).

20 RMN : 7,11 ppm (4 protones, multiplete), 5,53 ppm (2 protones, multiplete), 4,66 ppm (1 protón), 4,5-3,5 ppm (7 protones, multiplete), 3,34 ppm (2 protones, singulete), 3,10-0,70 ppm (34 protones).

25 45) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-2'-(3"-carboxipropil)-bencil7-2-hidroxi-5-3"-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1"-octenil7-ciclopentancarboxílico.

Ensayo análogamente al Ejemplo 5 a partir de éster



12 JUN 1974

etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1- $\sqrt{2}$ '-(3''-etoxicarbonilpropil)-
-bencil $\sqrt{7}$ -2-oxo-5- $\sqrt{3}$ ''-(2''-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1''-
-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico.

5 $R_F = 0,28$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acéti-
co glacial 40:60:1)

46) Ester etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1- $\sqrt{2}$ '-(3''-carboxipro-
pil)-bencil $\sqrt{7}$ -2-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ ''-hidroxi-trans-1''-octenil $\sqrt{7}$ -ciclo-
pentancarboxílico

10 Ensayo análogamente al Ejemplo 6 a partir de éster
etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1- $\sqrt{2}$ '-(3''-carboxipropil)-bencil $\sqrt{7}$ -
-2-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ ''-(2''-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1''-octe-
nil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico.

$R_F = 0,19$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acéti-
co glacial 40:60:1).

15 47) Ester etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1- $\sqrt{3}$ '-(4''-etoxicarbo-
nilfenil)-propil $\sqrt{7}$ -2-oxo-5- $\sqrt{3}$ ''-(2''-tetrahidropirani-
loxi)-
-trans-1''-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico

a) Ester etílico de ácido 4-(3-bromopropil)-benzoico.

20 100 g de ácido 4-(3-bromopropil)-benzoico (JACS 65,
2281 (1943)), 400 ml de tolueno y 80 ml de cloruro de tionilo
son calentados a reflujo durante 4 horas. El disolvente así
como el cloruro de tionilo en exceso son eliminados en vacío
y tras añadirse 400 ml de etanol absoluto al residuo se ca-
lienta a ebullición durante 1 hora. Se concentra en vacío,
25 el residuo se recoge en benceno y se lava a neutralidad con



solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica es destilada después de haber secado con MgSO_4 .

P. de eb._{0,1} 105-107°C.

b) Ester etílico de ácido 4-(3-yodopropil)-benzoico

5 Ensayo análogamente al Ejemplo 4 d) a partir de éster etílico de ácido 4-(3-bromopropil)-benzoico.

P. de eb._{0,15} 117-119°C.

c) Ester etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-√3'-(4''-etoxicarbonilpentil)-propil-2-oxo-5-√3''-(2'''-tetrahidropirani-
10 -trans-1''-octenil-7-ciclopentancarboxílico

Ensayo análogamente al Ejemplo 4 e) a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3'SR)-2-oxo-5-√3'-(2''-tetrahidropirani-
15 loxi)-trans-1'-octenil-7-ciclopentancarboxílico y éster etílico de ácido 4-(3-yodopropil)-benzoico (durante 6 horas a 110°C).

$R_F = 0,59$ (ciclohexano/acetato de etilo 1:1).

RMN : 7,61 ppm (4 protones, tipo A_2B_2), 5,67-5,34 ppm (2 protones, multiplete), 4,65 ppm (1 protón), 4,50-3,30 ppm (7 protones), 3,30-0,70 ppm (34 protones).

20 48) Ester etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-√4'-(2''-etoxicarboniletíl)-bencil-2-oxo-5-√3''-(2'''-tetrahidropirani-
-trans-1''-octenil-7-ciclopentancarboxílico

a) Acido 4-hidroximetilhidrocínámico

25 30 g (0,15 moles) de ácido 4-clorometilhidrocínámico (J. Org. Chem. 26, 148 (1961)) en 200 ml de H_2O son neutra



lizados frente a fenolftaleína con NaOH al 10%. A la solución resultante se añade gota a gota con agitación a la temperatura de reflujo NaOH al 10% (en total aproximadamente 60 ml) en el grado en que éste es consumido. Una vez terminada la reacción se satura con sal común, se acidifica con HCl concentrado, se filtra con succión el producto precipitado y se lava con agua.

P. de f. 124-126°C.

b) Ester etílico de ácido 4-bromometilhidrocínámico

10 18 g (0,1 moles) de ácido 4-hidroximetilhidrocínámico y 40,6 g (0,15 moles) de tribromuro de fósforo en 50 ml de cloroformo son calentados a 50°C durante 2 horas. Después del enfriamiento se añaden, con refrigeración, gota a gota, 50 ml de etanol absoluto a la mezcla de reacción, y se deja reposar durante la noche. El disolvente es eliminado en vacío y el residuo es destilado en alto vacío. El producto solidifica en el colector.

P. de eb. 0,15 111-115°C. P. de f. 131,5 - 132°C.

20 c) Ester etílico de ácido (5RS, 3'SR)-1-4'-(2"-etoxicarboniletíl)-bencil-2-oxo-5-3'-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico.

25 Reacción análogamente al Ejemplo 4e) a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3'SR)-2-oxo-5-3'-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico y éster etílico de ácido 4-bromometilhidrocínámico. Con el fin de lle



var a cabo la reacción de alcoholilación es suficiente en este caso un calentamiento durante una hora a 50°C.

$R_F = 0,42$ (Al_2O_3 , ciclohexano/éter 1:1).

= 0,49 (SiO_2 , ciclohexano/acetato de etilo 6:4).

- 5 49) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(4'-etoxicarbonil-bencil)-2-oxo-5- β "-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1"-octenil γ -ciclopentancarboxílico.

Reacción análogamente al Ejemplo 4e) a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-2-oxo-5- β "-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1"-octenil γ -ciclopentancarboxílico y éster etílico de ácido 4-bromometilbenzoico (Soc. 1928, 2.581, véase también JACS 62, 1180 (1940)). En este caso la reacción ya transcurre en 2 horas a 50°C.

10 $R_F = 0,46$ (Al_2O_3 , ciclohexano/éter 1:1).
15 = 0,53 (SiO_2 , ciclohexano/acetato de etilo 1:1)

RMN : 7,54 ppm (4 protones, tipo A_2B_2); 5,52 ppm (2 protones, multiplete), 4,62 (1 protón, singulete ancho), 4,5-3,7 ppm (7 protones); 3,28 ppm (2 protones, duplete); 2,8 - 0,8 ppm (28 protones).

- 20 50) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1- β "-(4"-etoxicarbonilfenoxi)-etil γ -2-oxo-5- β "-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1"-octenil γ -ciclopentancarboxílico.

a) Ester etílico de ácido 4-(2-bromoetoxi)-benzoico

Una solución de 68 g de 4-(2-bromoetoxi)-benzonitrilo en 500 ml de éter absoluto y 50 ml de etanol absoluto es

12 JUN. 1954



saturada con cloruro de hidrógeno gaseoso seco enfriando con hielo. Después de reposar durante tres días en la nevera se filtra con succión el clorhidrato del iminoéter precipitado, se suspende en agua/éter y se añade con agitación NaHCO_3 hasta que está terminado el desprendimiento de CO_2 . La fase orgánica es secada con MgSO_4 y el disolvente es evaporado en vacío. Al residuo se añaden 100 ml de etanol absoluto y 3 ml de H_2SO_4 concentrado y se calienta a ebullición durante 1 hora.

10 Después del enfriamiento se elimina el disolvente y el residuo se reparte entre benceno y solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica es concentrada por evaporación después del secado, obteniéndose bromuro de 4-carboetoxifenoxietilo en forma de aceite de color amarillo claro. Se hizo reaccionar ulteriormente de igual modo.

15 b) Ester etílico de ácido 4-(2-yodoetoxi)-benzoico

Reacción análogamente al Ejemplo 4d) a partir de éster etílico de ácido 4-(2-bromoetoxi)-benzoico.

P. de f. 57-58°C (en éter de petróleo).

20 RMN : 7,47 ppm (4 protones, A_2B_2); 4,6-4,15 (4 protones, cuadruplete y triplete); 3,42 ppm (2 protones, triplete); 1,37 ppm (3 protones, triplete).

25 c) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-/2'-(4"-etoxicarbonilfenoxi)-etil7-2-oxo-5-/3"- (2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1"-octenil7-ciclopentancarboxílico



5 Ensayo análogamente al Ejemplo 4 e) a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3'SR)-2-oxo-5- $\overline{3}$ '-(2"-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1'-octenil $\overline{7}$ -ciclopentancarboxílico y éster etílico de ácido 4-(2-yodoetoxi)-benzoico (durante 5 horas a 110°C).

$R_F = 0,48$ (ciclohexano/acetato de etilo 6:4).

51) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(5'-etoxicarbonil-furfuril)-2-oxo-5- $\overline{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1"-octenil $\overline{7}$ -ciclopentancarboxílico.

10 Ensayo análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2,94 g (8 milimoles) de éster etílico de ácido (5RS, 3'SR)-2-oxo-
5- $\overline{3}$ '-(2"-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1'-octenil $\overline{7}$ -ciclopentancarboxílico, 1,12 g (10 milimoles) de ter. butilato de po-
tasio y 2,81 g (12 milimoles) de éster etílico de ácido 5-
15 -bromometil-2-furancarboxílico en 35 ml de xileno (durante 3 horas a 100°C).

Después de cromatografía sobre SiO₂ (columna 25 x 3,5 cm) se obtienen 2,5 g de producto puro y 650 mg de produc-
to ligeramente impurificado.

20 RMN : 7,05 ppm (duplete); 6,0 ppm (duplete); 5,50 ppm (multiplete), 4,6 - 4,0 ppm (multiplete); 3,30 ppm (singulete).

52) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-metilhexil)-2-oxo-5-(3"-hidroxi-trans-1"octenil)-ciclopentan-
25 carboxílico

12 JUN.



A 1,12 g de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-metilhexil)-2-oxo-5-3"-(2"-tetrahidropirani-
5 -loxi)-trans-1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico en 50 ml de etanol absoluto se añaden 100 mg de ácido para-
-toluensulfónico y se agita durante 5 horas a 40°C. Se alcaliniza con 0,2 ml de trietilamina seca y se elimina el disol-
vente en vacío a una temperatura del baño de 20°C. El resi-
duo es repartido entre éter y solución saturada de bicarbona-
10 to de sodio, la fase orgánica es lavada nuevamente con agua y secada. Después de la concentración por evaporación se ob-
tiene un aceite, que es purificado por cromatografía sobre 40 g de SiO₂ (agente eluyente cloroformo).

$R_F = 0,12$ (CHCl₃).

15 RMN : 5,62 ppm (2H, multiplete); 4,13 ppm (5H, cua-
druplete cubierto por un multiplete ancho).

53) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-metilhexil)-2-oxo-5-(3"-acetoxi-trans-1"-octenil)-ciclopentancarboxílico.

20 Bajo argón y enfriamiento con hielo se añade 1 ml de anhídrido acético a 2 ml de piridina seca, agitándose. A la mezcla se agrega una solución de 300 mg de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6-etoxicarbonil-3'-metilhexil)-2-oxo-
-5-(3"-hidroxi-trans-1"-octenil)-ciclopentancarboxílico en 1 ml de piridina y se agita durante 15 horas a la temperatura
25 ambiente. Se añaden 10 ml de hielo-agua, se lleva a pH 5-6



con ácido acético glacial y se extrae el producto con éter. La fase en éter es lavada con agua, secada con $MgSO_4$ y concentrada por evaporación. El residuo se purifica sobre 40 g de SiO_2 con ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 90:10:1 como agente eluyente.

$R_F = 0,50$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 90:10:1).

RMN : 5,62 ppm (2H, multiplete); 5,25 ppm (1H, multiplete); 4,15 ppm (4H, cuadruplete); 2,06 ppm (3H, singulete).

54) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-4'-metilhexil)-2-oxo-5-(3"-hidroxi-trans-1"-octenil)-ciclopentancarboxílico.

Ensayo análogamente al Ejemplo 52 a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-4'-metilhexil)-2-oxo-5- $\overline{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1"-octenil $\overline{7}$ -ciclopentancarboxílico.

$R_F = 0,38$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60:40:1).

El RMN es prácticamente idéntico al descrito en el Ejemplo 52.

55) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-5'-metilhexil)-2-oxo-5-(3"-hidroxi-trans-1"-octenil)-ciclopentancarboxílico

Ensayo análogamente al Ejemplo 52 a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6-etoxicarbonil-5'-metilhexil)-

12 JUN.



-2-oxo-5- β -(2''-tetrahidropirani-oxi)-trans-1''-octenil- γ -
-ciclopentancarboxílico.

$R_F = 0,25$ (cloroformo/acetato de etilo 9:1).

5 El espectro de RMN de este compuesto es casi idéntico con el descrito en el Ejemplo 52.

56) Ester etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-(6'-etoxi-2'-metilhexil-2-oxo-5- β -(2''-tetrahidropirani-oxi)-trans-1''-octenil- γ -ciclopentancarboxílico

10 Ensayo análogamente al Ejemplo 4 a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3''SR)-2-oxo-5- β -(2''-tetrahidropirani-oxi)-trans-1''-octenil- γ -ciclopentancarboxílico y éster etílico de ácido 7-yodo-6-metilheptanoico.

$R_F = 0,48$ (ciclohexano/acetato de etilo 7:3).

15 RMN : 5,4 - 5,7 ppm (2H, multiplete); 4,68 ppm (1H, singulete ancho).

20 El éster etílico de ácido 7-yodo-6-metilheptanoico se preparó del siguiente modo: A partir de ácido metilmalónico y 1,4-dibromobutano se preparó de manera análoga a los Ejemplos 4a) y 4b) ácido 6-bromo-2-metilhexanoico. La reducción con diborano proporcionó 6-bromo-2-metilhexanol (p. de eb. 0,8 75 - 78°C y la subsiguiente reacción con NaCN proporcionó nitrilo de ácido 6-metil-7-hidroxiheptanoico (p. de eb. 0,3 92 - 97°C).

25 A partir de esto, con tribromuro de fósforo y después del subsiguiente calentamiento con bromuro de hidrógeno

12 JUN 1968



acuoso se formó ácido 7-bromo-6-metilheptanoico, que fue es-
terificado con etanol análogamente al Ejemplo 4c) y luego
se hizo reaccionar con yoduro de sodio análogamente al Ejem-
plo 4d) para formar éster etílico de ácido 7-yodo-6-metil-
5 heptanoico (p. de eb. $0,4$ 85 - 90°C).

57) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-
-2'-metilhexil)-2-oxo-5-(3"-hidroxi-trans-1"-octenil)-ciclo-
pentancarboxílico

10 Ensayo análogamente al Ejemplo 52 a partir de és-
ter etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxi-2'-metilhexil)-
-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1"-octenil-
-ciclopentancarboxílico. $R_F = 0,36$ (ciclohexano/acetato de
etilo/ácido acético glacial 60:40:1). El espectro de RMN es
casi idéntico al descrito en el Ejemplo 52.

15 58) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-
-3'-etilhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-
-1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico

20 Reacción análogamente al Ejemplo 4 a partir de és-
ter etílico de ácido (5RS, 3"SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidro-
pirani-oxi)-trans-1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico y éster
etílico de ácido 7-yodo-5-etilheptanoico.

$R_F = 0,62$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acé-
tico glacial 60:40:1).

25 RMN : 5,4 - 5,7 ppm (2H, multiplete); 4,65 ppm
(1H, singulete ancho); 4,12 ppm (cuadruplete, cubierto por

12 JUN 1964



un multiplete de 3,3-4,2 ppm).

El éster etílico de ácido 7-yodo-5-etilheptanoico fue preparado partiendo de éster dietílico de ácido malónico y 1,5-dibromo-3-etilpentano análogamente a la sucesión de reacciones que se describe en los Ejemplos 4a) hasta 4b).
5 (p. de eb. 0,25 94 - 96°C).

59) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-etilhexil)-2-oxo-5-(3"-hidroxi-trans-1"-octenil)-ciclopentancarboxílico

10 Reacción análogamente al Ejemplo 52 a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-etilhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico.

15 R_F : 0,36 (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60:40:1). El espectro de RMN de este compuesto es casi idéntico al descrito en el Ejemplo 52.

60) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-2'-metil-2'-hexenil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico

20 Reacción análogamente al Ejemplo 33 a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2"-tetrahidropirani-oxi)-trans-1"-octenil-7-ciclopentancarboxílico y éster etílico de ácido 7-bromo-6-metil-5-heptanoico.

R_F = 0,45 (ciclohexano/acetato de etilo 7:3).

25 RMN: 5,0 - 5,6 ppm) (3H olefínicos, multiplete).



El éster etílico de ácido 7-bromo-6-metil-5-heptenoico fue preparado del siguiente modo:

El tetrahidropiranyléter de la hidroxiacetona proporcionó, al reaccionar con la sal de bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio, ácido 6-metil-7-tetrahidropiranyl-oxi-5-heptenoico. Después de hidrólisis del grupo protector tetrahidropiranyl se obtuvo, con tribromuro de fósforo, el bromuro de ácido 7-bromo-6-metil-5-heptenoico, el cual fue tratado "in situ" con etanol y proporcionó de este modo el deseado éster etílico de ácido 7-bromo-6-metil-5-heptenoico (p. de eb._{0,1} 92-94°C.)

61) Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-2'-metil-2'-hexenil)-2-oxo-5-(3"-hidroxi-trans-1"-octenil)-ciclopentancarboxílico

Reacción análogamente al Ejemplo 52 a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-2'-metil-2'-hexenil)-2-oxo-5-(3"-tetrahidropiranyl)-trans-1"-octenil-ciclopentancarboxílico.

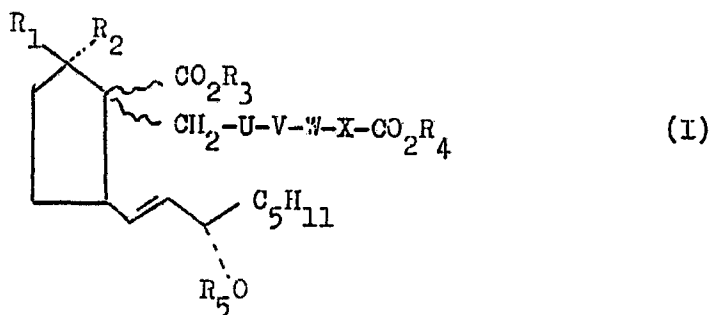
RMN : 5,1 - 5,6 ppm (3H, multiplete); 3,8 - 4,3 ppm (cuadruplete cubierto por multiplete).

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 19 de Junio de 1.973, bajo el N° P 23 31 081.8, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
 5 sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
 Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-
 gen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de deriva-
 dos de ciclopentano de la fórmula general I



en la cual R_1 y R_2 significan conjuntamente oxígeno o en ca-
 da caso hidrógeno o hidroxilo, siendo R_1 y R_2 diferentes; R_3
 20 significa alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono; R_4 signifi-
 ca hidrógeno, alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono o un ca-
 tión monovalente o polivalente fisiológicamente compatible;
 R_5 significa hidrógeno, un radical hidrocarbonado alifático
 con 1 a 8 átomos de carbono, saturado o insaturado, eventual-
 25 mente ramificado, en donde un grupo $-CH_2-$ puede estar reem



plazado por oxígeno, por azufre o por un grupo carbonilo, un radical alcoholo aralifático con hasta 8 átomos de carbono, un radical alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, que puede estar sustituido con el grupo ciano o con alcoxicarbonilo

5 de bajo peso molecular, un radical cicloalcoholo con 5 a 8 átomos de carbono, en donde el grupo $-CH_2-$ en posición 2 está reemplazado por un átomo de O o de S, o un radical acilo alifático, cicloalifático, aromático o aralifático, con 1 a

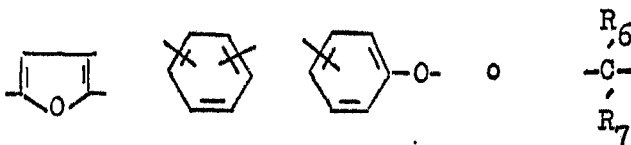
10 20 átomos de carbono; U significa un grupo $(CH_2)_m$, significando m 0 a 5, un grupo R_6 en donde R_6 y R_7 son iguales



o diferentes y significan hidrógeno o alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo R_6 R_7

15 $-C=C-$, en donde R_6 y R_7 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, pero ambos no pueden ser hidrógeno al mismo tiempo, cuando V y W = O y X = $(CH_2)_3$; V significa

20 un enlace simple, oxígeno o un radical de las fórmulas



en donde R_6 y R_7 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono; W significa un enlace simple o un radical de la fórmula R_8 en don-

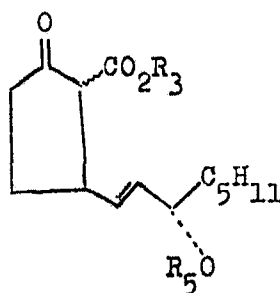


5

de R_8 y R_9 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono; X significa un grupo $(CH_2)_m$, en donde m significa 0 a 5; caracterizado porque a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general

10

II



15

(II)

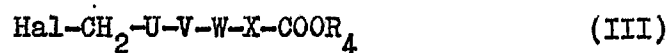
20

en donde R_3 tiene los significados antedichos, R_5 = cicloalcoholo, estando reemplazado un grupo CH_2 por un átomo de oxígeno o de azufre, en un disolvente aprótico en presencia de bases, con un éster de ácido halogeno-carboxílico de la fórmula general III, en donde Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemente yodo o bromo y U, V, W, X y R_4 tienen

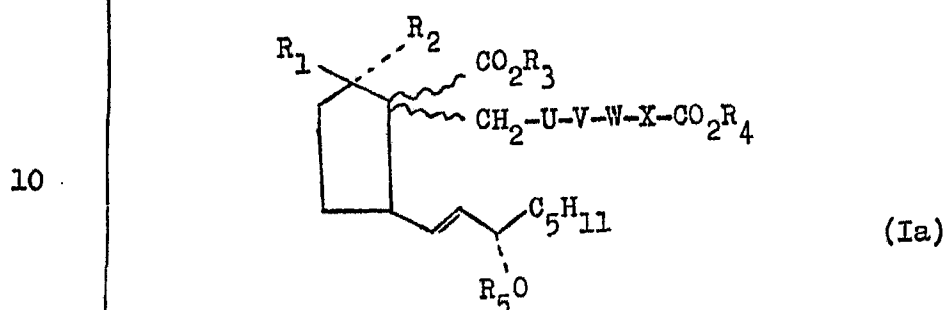
25



los significados antedichos

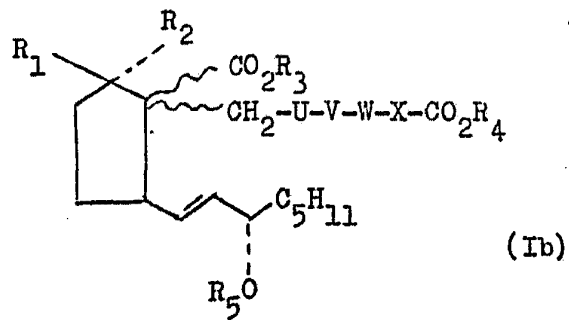


5 para formar compuestos de la fórmula Ia



15 en donde U, V, W y X tienen los significados antedichos y
 R₁ y R₂ significan oxígeno, R₃ y R₄ significa alcohol con
 1 a 5 átomos de carbono y R₅ significa cicloalcohol con 5
 a 8 átomos de carbono, estando reemplazado un grupo CH₂ por
 oxígeno o azufre; y los productos de reacción son solvoti-
 zados eventualmente en presencia de un ácido orgánico para
 20 formar compuestos de la fórmula Ib

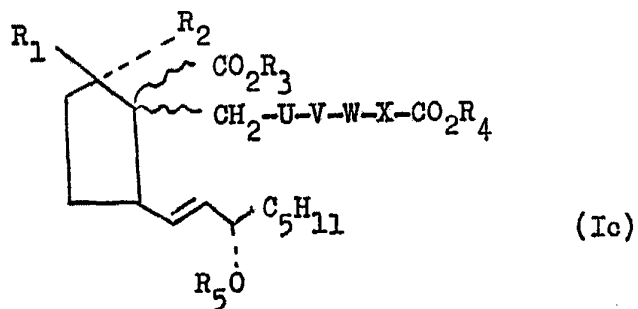
5



10

en donde U, V, W y X tienen los significados antedichos y R_1 y R_2 significan oxígeno, R_3 y R_4 significan alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono y R_5 significa hidrógeno; b) eventualmente se hacen reaccionar compuestos de la fórmula Ib con un agente de alcoholilación o de acilación para formar compuestos de la fórmula Ic

15



20

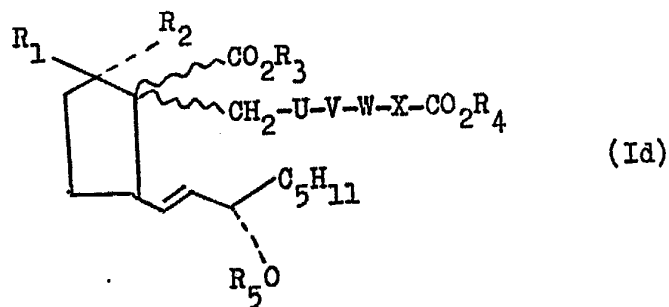
25

en donde U, V, W y X tienen los significados antedichos y R_1 y R_2 significan oxígeno, R_3 y R_4 significan alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono y R_5 tiene los significados indica-



dos con ocasión de la fórmula I; c) eventualmente se reducen compuestos de las fórmulas Ia, Ib y Ic con un hidruro metálico complejo para formar compuestos de la fórmula Id

5

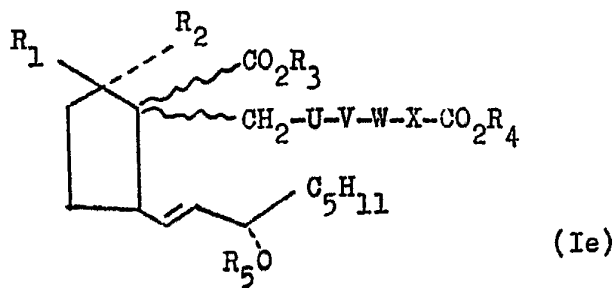


10

en donde R_3 , R_5 , U, V, W y X tienen los significados antedichos y R_1 y R_2 significan hidrógeno o hidroxilo y R_4 significa alcohol con 1 a 5 átomos de carbono; o d) eventualmente se saponifican compuestos de la fórmula Id de modo parcial en un medio alcalino para formar compuestos de la fórmula

15

20



25



en donde R_3 , R_5 , U, V, W y X tienen los significados antedichos y R_1 y R_2 significan hidrógeno o hidroxilo y R_4 significa hidrógeno o un catión monovalente o polivalente fisiológicamente compatibles, y las sales así obtenidas se transforman eventualmente en el ácido libre o en otras sales.

5 2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de ciclopentano.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

10 Esta memoria consta de ochenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17. MAY 1976

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

