

P.- 58.865

B31829 Case 5540

23 OCT 1974

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C07C

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS PRECURSORES DE PROSTAGLANDINA CLAVE"

(Clase Internacional C07c)

Prioridad reivindicada: Estados Unidos de América, el 24 de Octubre de 1.973 nº 409.068.

CV886V

Esta invención se relaciona con una síntesis novedosa de ciertos precursores de prostaglandina clave. En particular, se relaciona con la síntesis del alcohol de éter de lactona (8). Existen ya varias formas para la preparación de este alcohol descrito primero por E. J. Corey en el Diario de la Sociedad Americana Química, Volumen 93, página 1491 (1971). Sin embargo, todos los métodos existentes para la preparación de este intermedio importante, involucran muchos pasos que frecuentemente dan lugar a rendimientos reducidos. Las secuencias de la presente invención son cortas y producen altos rendimientos y requieren un material de partida económico y fácilmente obtenible.

Las prostaglandinas son ácidos grasos no saturados de C-20 que exhiben diversos efectos fisiológicos. Por ejemplo, las prostaglandinas de la serie E y A son vasodilatadores potentes (Bergstrom y otros, Acta Fisiológica Escandinava 64:332-33 de 1965 y Bergstrom y otros, Ciencia de la Vida 6:449-455, 1967) y disminuyen la presión sanguínea arterial sistemática (vasodepresión) durante la administración intra-

venosa (Weeks y King, Expedientes de la Federación 23:327, 1964; Bergstrom y otros, 1965, op. cit.; Carlson y otros, Acta Médica Escandinava 183:423-430, 1968; y Carlson y otros, Acta Fisiológica Escandinava 75:161-169, 1969). Otra acción fisiológica bien conocida de la PGE₁ y PGE₂ es como un broncodilatador (Cuthbert, Diario de la Medicina Británica 4:723-726, 1969).

Todavía otro papel fisiológico importante para las prostaglandinas naturales, es en relación con el ciclo reproductor. La PGE₂ se sabe que posee la capacidad de inducir el parto (Karin, y otros, Diario de Obstetricia y Ginecología, de la Nación Británica, 77:200-210, 1970), de inducir la expulsión prematura terapéutica del producto de la concepción (Bygdeman y otros, Anticoncepción, 4, 293 (1971) y ser útil para el control de la fertilidad Anticoncepción, 3, 173 (1971)). Se han obtenido patentes para varias prostaglandinas de la serie E y F como inductoras del parto en mamíferos (patente Belga Número 754,158 y la patente de Alemania Occidental Número 2,034,641), y de la PGF₁, F₂ y F₃ para el control del ciclo reproductor (patente Sud Africana Número 69/6089). Se ha demostrado que la luteólisis puede efectuarse como resultado de la administración de PGF₂alfa [Labhsetwar, Naturaleza, 230 528 (1971)] y por lo tanto las prostaglandinas tienen utilidad para el control de la fertilidad mediante un procedimiento en donde no es necesario el estímulo del músculo liso.

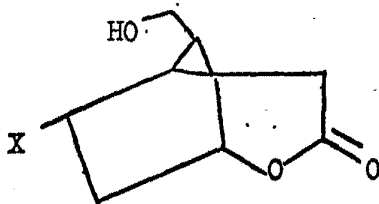
Todavía otras actividades fisiológicas conocidas para la PGE₁ son la inhibición de la secreción del ácido gástrico (Shaw y Ramwell, en: Simposio de Worcester en Prostaglandinas, Nueva York, Wiley, 1968, páginas 55 a 64) y también en la aglomeración de plaquetas (Emmons y otros, Diario de la Medicina Británica 2:468-472, 1967).

Se sabe ahora que dichos efectos fisiológicos se producirán in vivo solamente durante un período corto, después de la administración de una prostaglandina. Una evidencia considerable indica que la razón de que cese rápidamente la actividad es que las prostaglandinas naturales se desactivan metabólicamente de manera rápida y eficiente mediante la beta-oxidación de la cadena secundaria del ácido carboxílico mediante oxidación del grupo 15alfa-hidroxilo (Anggard y otros, Acta Fisiológica Escandinava, 81 396 (1971) y las referencias citadas en la misma). Se ha demostrado que colocando un grupo 15-alquilo en las prostaglandinas tiene el efecto de aumentar la duración de la acción posiblemente impidiendo la oxidación del hidroxilo de C15 [Yankee y Bundy, Diario de la Sociedad Americana Química 94, 3651 (1972)] [Kirton y Forbes, Prostaglandinas, 1, 319 (1972)].

Desde luego se consideró deseable idear nuevas secuencias sintéticas que podían ser más cortas y más eficientes que los métodos que existían anteriormente. En particular, se buscaron secuencias que requerían materiales de partida

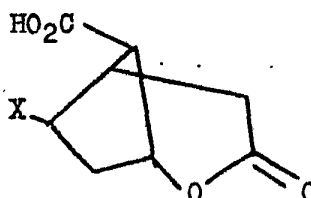
sencillos y que no requerían procedimientos de aislamiento complicados ni purificaciones prolongadas y tediosas para los distintos intermedios, como lo requiere la síntesis de prostaglandina existente.

La presente invención consiste de un procedimiento para la preparación de un compuesto de la estructura:



6

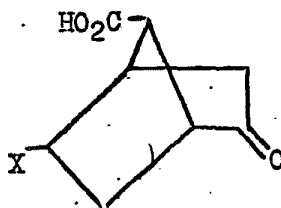
en donde X es un halógeno, que consiste de poner en contacto un ácido de halo-lactona de la estructura:



5

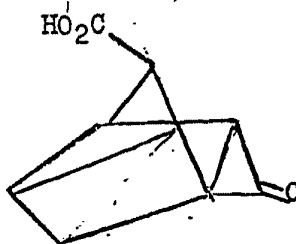
con aproximadamente una cantidad equimolar de un clorocarbonato de alquilo inferior y una trialkilamina en un solvente inerte a la reacción a una temperatura de aproximadamente -20° a 10° C., hasta que se completa prácticamente la reacción y la reducción del anhídrido mezclado formado de esta manera con aproximadamente de uno a dos equivalentes de boro-

hidruro de sodio o de zinc a una temperatura de aproximadamente -20° a 20° C., hasta que se completa prácticamente la reacción y el aislamiento del producto. La invención abarca además, el procedimiento en donde el ácido de halolactona (5), de partida anteriormente citado, se prepara mediante un procedimiento que consiste poner en contacto un ácido haloceto de la estructura:



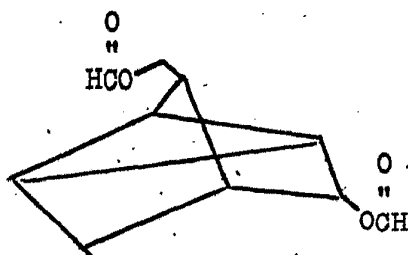
4

con aproximadamente una cantidad equimolar de ácido peracético en un solvente inerte a la reacción a una temperatura de aproximadamente 25° a 40° hasta que se completa prácticamente la reacción y aislar el producto producido de esta manera. De manera semejante, queda abarcado el procedimiento en donde el ácido de haloceto de partida anteriormente citado (4) se prepara mediante un procedimiento que consiste de poner en contacto un ácido triciclenceto de la estructura:



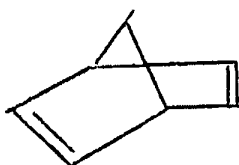
3

con de 100 a 200 veces su peso de ácido clorhídrico concentrado a una temperatura de aproximadamente 100° a 150° C., hasta que se completa prácticamente la reacción y aislar el producto producido de esta manera. Esta invención incluye también un procedimiento en donde el ácido de cetotriciclono (3) de partida anteriormente citado se prepara mediante un procedimiento que consiste de poner en contacto un diéster de la estructura:



2

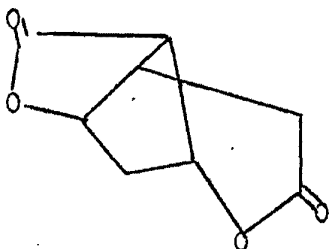
con aproximadamente una cantidad equimolar de CrO_3 en un solvente inerte a la reacción a una temperatura de aproximadamente 0° a 30° C., hasta que prácticamente se completa la reacción y aislar el producto producido de esta manera. La presente invención consiste además de un procedimiento en donde el diéster de partida anteriormente citado se prepara mediante un procedimiento que consiste poner en contacto un compuesto de la estructura:



1

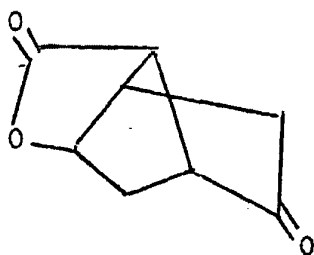
con aproximadamente una cantidad equimolar de formaldehído y con de 5 a 10 veces su peso de ácido fórmico en presencia de ácido sulfúrico a una temperatura de aproximadamente 0° a 30° C., hasta que se completa prácticamente la reacción y aislar el producto producido de esta manera.

Se incluye también en la invención un procedimiento para la preparación de una dilactona de la estructura:



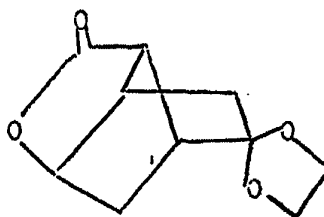
16

que consiste en poner en contacto una ceto-lactona de la estructura:



15

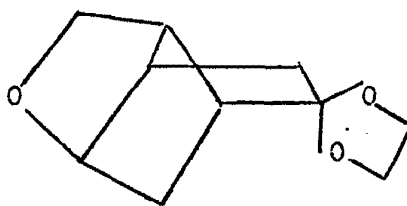
con aproximadamente una cantidad equimolar de ácido peracético o un ácido perbenzóico en un solvente inerte a la reacción a una temperatura de aproximadamente 0° a 40° C., hasta que se complete prácticamente la reacción, y el aislamiento del producto. Se incluye asimismo en la presente invención, un procedimiento en donde la cetolactona de partida anteriormente citada (15) se prepara mediante un procedimiento que consiste poner en contacto un ácido triciclen-ceto (3), con aproximadamente cincuenta veces su peso de ácido sulfúrico diluido a una temperatura de aproximadamente 100° a 175° C., hasta que se completa prácticamente la reacción y aislar el producto producido de esta manera. Esta invención consiste también de un procedimiento en donde la ceto-lactona (15) se prepara mediante un procedimiento que consiste poner en contacto una lactona de cetal de la estructura:



14

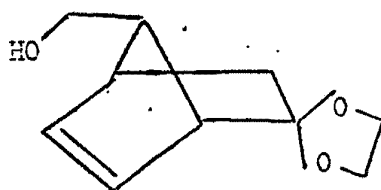
con ácido mineral acuoso hasta que se completa prácticamente la reacción y aislar el producto producido de esta manera. Esta invención consiste además de un procedimiento en donde la lactona de cetal de partida anteriormente citada (14) se prepara

mediante un procedimiento que consiste poner en contacto una lactona de cetal de la estructura



13

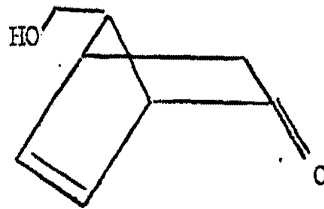
con aproximadamente dos veces su peso de tetraóxido de rutenio en presencia de un periodato de metal alcalino acuoso en un solvente inerte a la reacción hasta que se completa prácticamente la reacción y aislar el producto producido de esta manera, y el procedimiento en donde el éter de cetal de partida (13) se prepara mediante un procedimiento que consiste poner en contacto un cetal de alcohol de la estructura:



12

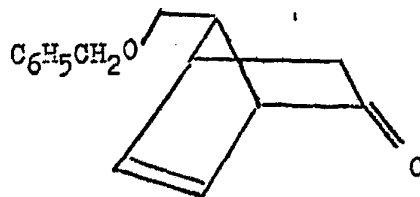
con aproximadamente una cantidad equimolar de acetato mercurio en tetrahidrofurano acuoso hasta que se completa prácticamente la reacción y poner en contacto el material organomercurial formado de esta manera, con una solución de aproximadamente un equivalente de borohidruro de sodio en hidróxido de metal alcalino, hasta que se completa práctica-

mente la reacción y aislar el producto producido de esta manera. La presente invención además consiste de un procedimiento en donde el estal de alcohol de partida se prepara mediante un procedimiento que consiste de poner en contacto un ceto-alcohol de la estructura:



11

con etilenglicol y una cantidad catalítica de un ácido fuerte en un solvente inerte a la reacción de reflujo con la remoción azeotrópica del agua producida, hasta que la reacción se completa prácticamente y aislar el producto producido de esta manera, y el procedimiento en donde se prepara el ceto-alcohol de partida (11) mediante un procedimiento que consiste poner en contacto el compuesto conocido de la estructura:

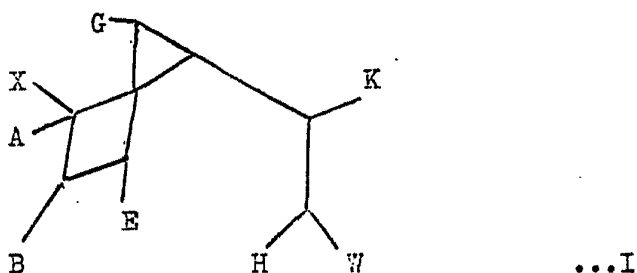


9

con aproximadamente una décima parte de su peso de trifluoruro

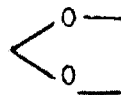
de boro en anhídrido acético a una temperatura de aproximadamente 0° a 20° hasta que se completa prácticamente la reacción y poner en contacto la acetoxi-cetona formada de esta manera con aproximadamente un equivalente de una base acuosa hasta que se complete prácticamente la reacción y aislar el producto.

Un compuesto de la fórmula



en donde

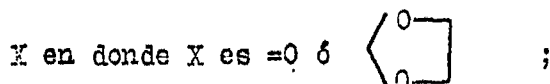
a) cuando A y B juntos y E y H juntos forman un enlace sencillo, entonces G es $-\text{CH}_2\text{OH}$, K e Y cada uno es hidrógeno y W es X en donde X es $=\text{O}$ ó



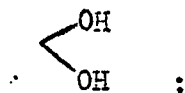
b) cuando A, B y K son hidrógeno, entonces E y H forman un enlace sencillo o juntos son $-\text{O}-$, G es $\text{HO}_2\text{C}-$, W es $=\text{O}$ e Y es Cl, Br ó I;

c) cuando A y K juntos y E y H juntos forman un enlace sencillo, B e Y cada uno es hidrógeno, entonces G es $\text{HO}_2\text{C}-$ cuando W $=\text{O}$ ó G y W cada uno es $\text{R}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{O}-$, en donde R es hidrógeno o alquilo inferior;

d) cuando G e Y juntos son $-O-\overset{O}{\underset{||}{C}}-$, A, B y K son hidrógeno, E y H juntos forman un enlace sencillo, entonces W es



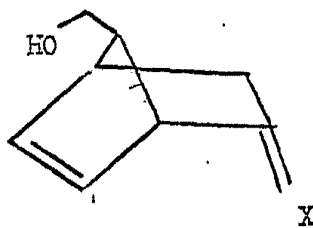
e) cuando G e Y juntos son $-O-\overset{Z}{\underset{||}{C}}-$, A, B y K son hidrógeno, entonces E y H juntos forman $-O-$. W es =O, y Z es =O ó




f) cuando G e Y juntos son $-O-CH_2-$, A, B y K son hidrógeno, entonces E y H juntos son un enlace sencillo y W es



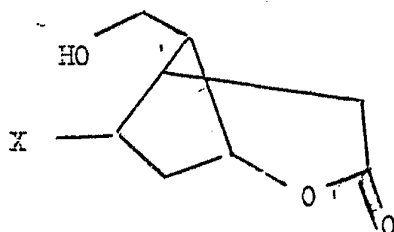
Más específicamente, esta invención consiste también de los compuestos novedosos de la estructura:



....II

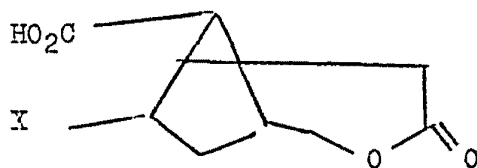
en donde X es oxígeno o  ,

un compuesto de la estructura:



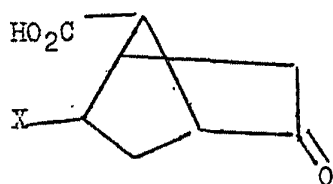
III

en donde X es cloro, bromo o yodo;
un compuesto de la estructura:



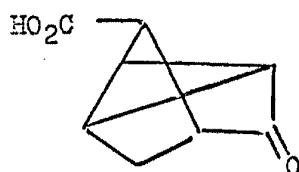
IV

en donde X es cloro, bromo o yodo;
un compuesto de la estructura:



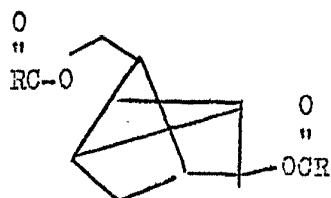
V

en donde X es cloro, bromo o yodo;
un compuesto de la estructura:



VI

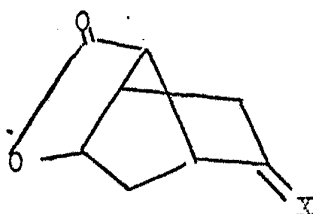
un compuesto de la estructura:



VII

en donde R es hidrógeno o alquilo inferior,

un compuesto de la estructura:

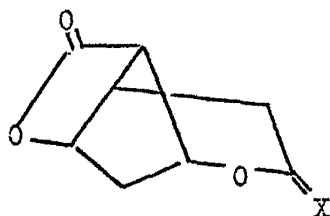


VIII


en donde X es oxígeno ó



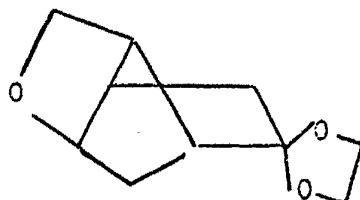
un compuesto de la estructura:



IX

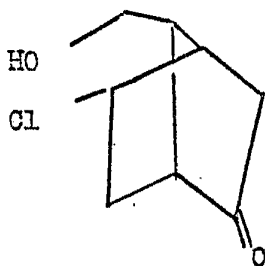
en donde X es oxígeno  , y

un compuesto de la estructura



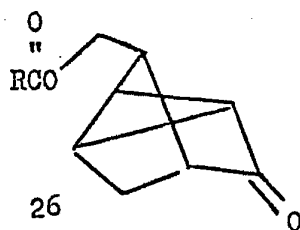
X

Además, la presente invención consiste también de un procedimiento en donde la halo-lactona 6 se prepara mediante un procedimiento que consiste poner en contacto una halo-cetona de la estructura:



27

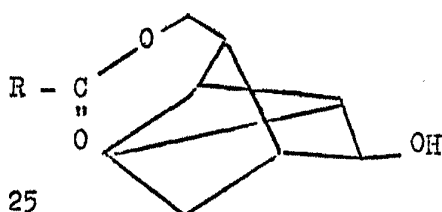
Con un equivalente de ácido peracético en un solvente inerte a la reacción a temperatura de aproximadamente 20° a 40° C., hasta que se complete prácticamente la reacción y aislar el producto formado de esta manera, y un procedimiento en donde la halo-cetona 27 de partida, se prepara mediante un procedimiento que consiste poner en contacto una cetona de la estructura:



en donde R es alquilo inferior; con de 10 a 100 veces su peso de ácido clorhídrico concentrado a una temperatura de aproximadamente 100 a 150° hasta que se completa prácticamente

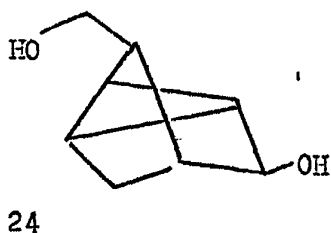
la reacción y aislar el producto formado de esta manera.

Además, la presente invención consiste también de un procedimiento en donde la cetona de triciclono 25 se prepara mediante un procedimiento que consiste de poner en contacto un alcohol de triciclono de la estructura:



en donde R es alquilo inferior; con aproximadamente dos equivalentes de CrO_3 en un solvente inerte a la reacción a temperatura de aproximadamente 0° a 25° hasta que se completa prácticamente la reacción y aislar el producto formado de esta manera, y

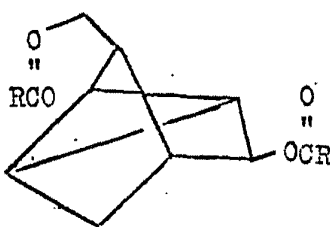
un procedimiento en donde alcohol de triciclono de partida 25, se prepara mediante un procedimiento que consiste poner en contacto un diol de la estructura:



con un equivalente de anhídrido de ácido alcanoico inferior y un aceptor de protones en un solvente inerte a la reacción a una temperatura de aproximadamente 0° a 50° C., hasta que

se completa prácticamente la reacción y aislar el producto formado de esta manera.

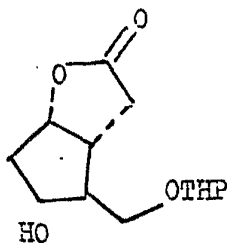
Se incluye también en la presente invención un procedimiento en donde el diol 24 se prepara mediante un procedimiento que consiste de poner en contacto un compuesto de la estructura:



23

en donde R es hidrógeno o alquilo inferior; con una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino o carbonato de metal alcalino a una temperatura de aproximadamente 0° a 25° C., hasta que se complete prácticamente la reacción,

un procedimiento para la preparación de una lactona de la estructura:

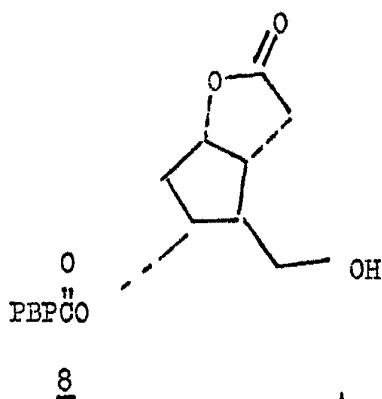


7

que consiste Poner en contacto el alcohol de halo-lactona (6), con una cantidad equimolar de dihidropirano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido fuerte y poner en con-

tacto el éter resultante con una cantidad equimolar de hidróxido de metal alcalino y veinte veces su peso de peróxido de hidrógeno al 30 por ciento en THF acuoso a una temperatura de aproximadamente -10° a 30° C., hasta que se complete prácticamente la reacción y el aislamiento del producto y

un procedimiento en donde la lactona (7) producida de esta manera se trata luego con aproximadamente una cantidad equimolar de cloruro de p-difenilcarbonilo en diez veces su peso de piridina hasta que se complete prácticamente la reacción y luego tratamiento con un exceso de ácido mineral diluido para la remoción del grupo THP a fin de producir un compuesto de la estructura:



y el producto aislado.

El material de partida para las secuencias de síntesis novedosas de esta invención es el norgornadeno. Esta substancia se pone en contacto (1 \rightarrow 2) con formaldehído o paraformaldehído en presencia de ácido fórmico con una canti-

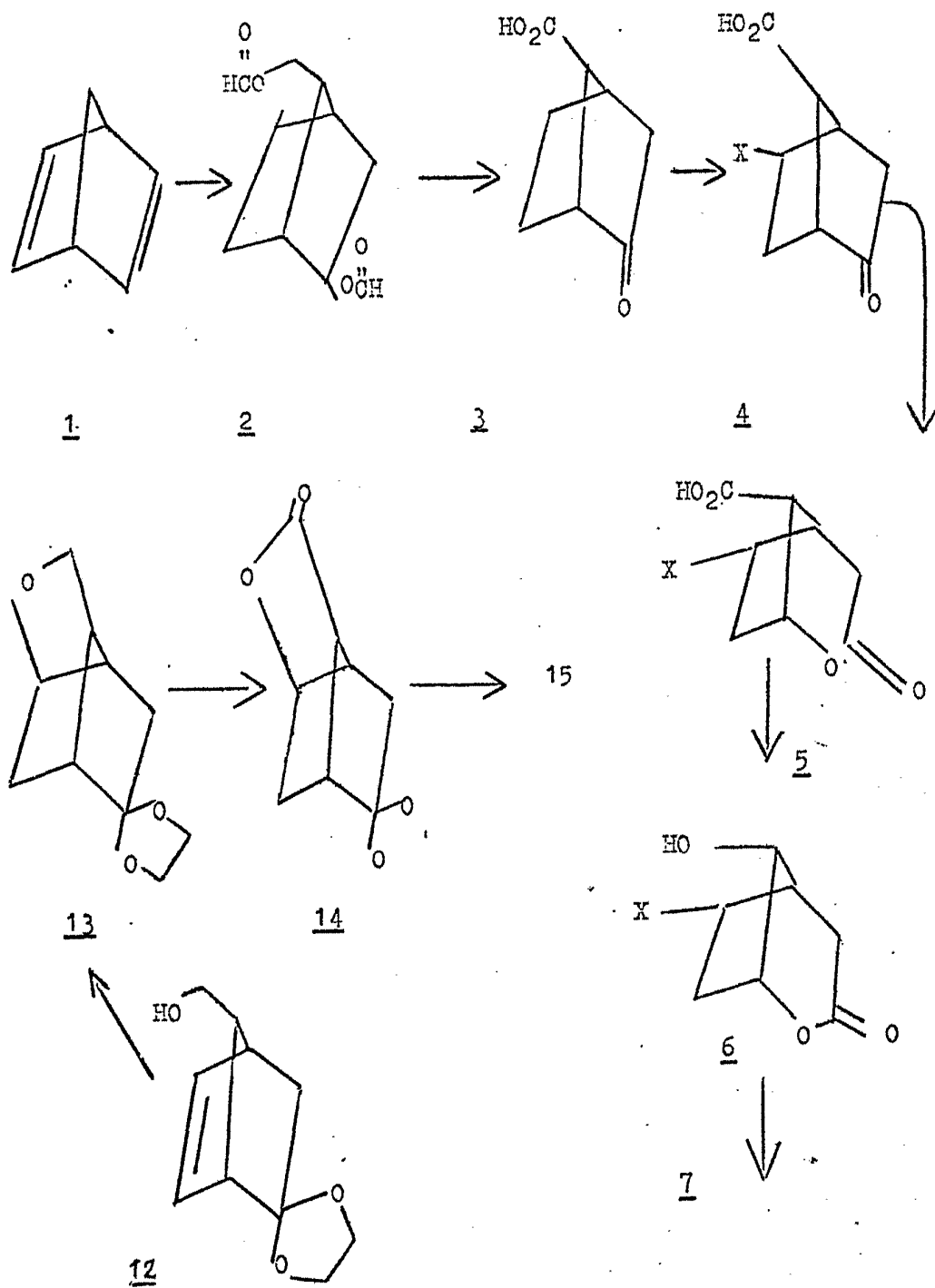
dad pequeña de ácido mineral como un catalizador. Si se desea producir un diéster que no sea el diformiato (2), puede substituirse por el ácido fórmico en esta reacción el ácido acético o cualquier otro ácido alcanóico inferior. La reacción convenientemente se lleva a cabo a temperatura de entre 0° y 30° aún cuando pueden emplearse temperaturas elevadas, si no se encuentra descomposición del producto final. El diformiato (2) luego se oxida (2 \longrightarrow 3) usando un reactivo de Jones a una temperatura de reacción de aproximadamente 0° a 30°. La reacción se lleva a cabo en acetona como un solvente de manera óptima a temperatura de 25°. El ceto-ácido (3), se convierte en el ceto-ácido (4) en donde X es cloro calentando (3) en ácido clorhídrico concentrado a temperatura de aproximadamente 100° a 150°. Se usan aproximadamente de 100 a 200 veces el peso del ceto-ácido (3). Frecuentemente, se emplea también para aumentar la solubilidad de los reactivos un cosolvente tal como ácido acético. Si se desea producir un ceto-ácido (4) en donde X es Br ó I, el ácido clorhídrico se reemplaza por ácido bromhídrico o yodhídrico, respectivamente. El ceto-ácido (4) luego se oxida (4 \longrightarrow 5) bajo condiciones de Bayer-Villiger con ácido peracético, ácido perbenzónico, ácido m-cloroperbenzónico o ácido m-nitroperbenzónico. Se usa aproximadamente un equivalente de este agente de oxidación en un solvente inerte a la reacción tal como cloruro de metileno o cloroformo. La reacción se lleva a cabo convenientemente a

temperatura de aproximadamente 25° a 40° C. La reacción continúa más rápidamente a temperaturas elevadas. Pueden obtenerse rendimientos ligeramente aumentados, si la reacción se lleva a cabo en presencia de un equivalente de carbonato de sodio o bicarbonato de sodio. El ácido de lactona (5), se reduce luego en alcohol de lactona (6) mediante un procedimiento de dos pasos que consiste de poner en contacto el ácido de lactona (5) con un halo-carbonato de alquilo inferior en un solvente inerte a la reacción que contiene un equivalente de una base orgánica, tal como trietilamina o trietildiamina. Esta reacción se lleva a cabo mejor a temperatura menor a la temperatura ambiente, y convenientemente a temperatura entre -20° y +10° C., en un solvente inerte a la reacción, típicamente dimetoxietano o tetrahidrofurano. La mezcla de reacción luego se pone en contacto con de aproximadamente 1 a 2 equivalentes de borohidruro de sodio o borohidruro de zinc en dimetoxietano y la temperatura de reacción se mantiene de aproximadamente -20° a + 20° C. La reacción se mantiene a una temperatura dentro de estos límites hasta que se complete prácticamente la reacción. Puede usarse cualquier agente reductor que no reduzca el anillo de lactona, sin embargo, se ha encontrado que son más efectivos el borohidruro de sodio o de zinc. De manera semejante, para el primer paso de la conversión (5 → 6) puede usarse cualquier halo-carbonato de alquilo inferior, pero se ha encontrado que

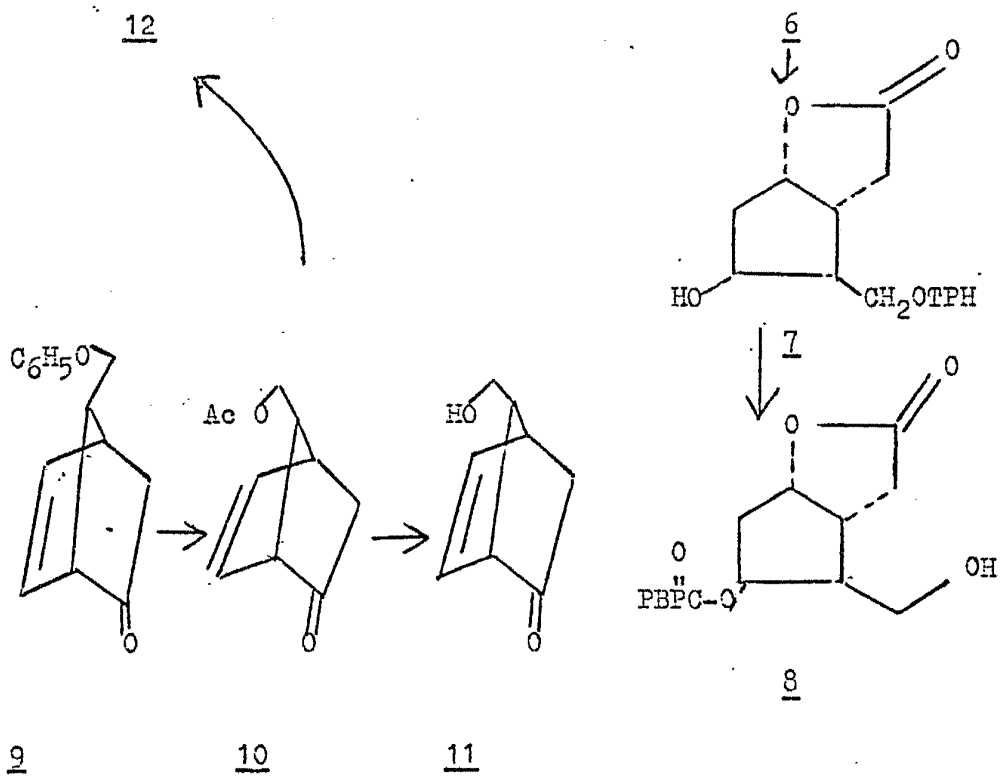
son más efectivos el clorocarbonato de etilo o de metilo.

El alcohol de halo-lactona (6) se convierte en éter de lactona (7) protegiendo primero el alcohol con un grupo protector lábil de ácido tal como tetrahidropiraniilo, 4-metoxipiraniilo o trimetilensililo. Esta transformación se logra típicamente tratando el alcohol de lactona (6) con un exceso de dihidropirano en presencia de una traza de catalizador ácido. El ácido p-toluensulfónico típicamente se emplea como un catalizador. Después de que se ha completado prácticamente la reacción, el exceso de dihidropirano se remueve y el éter crudo obtenido de esta manera, se disuelve en un solvente inerte a la reacción, tal como tetrahidrofurano o dimetoxietano y se trata con hidróxido de litio acuoso en presencia de peróxido de hidrógeno.

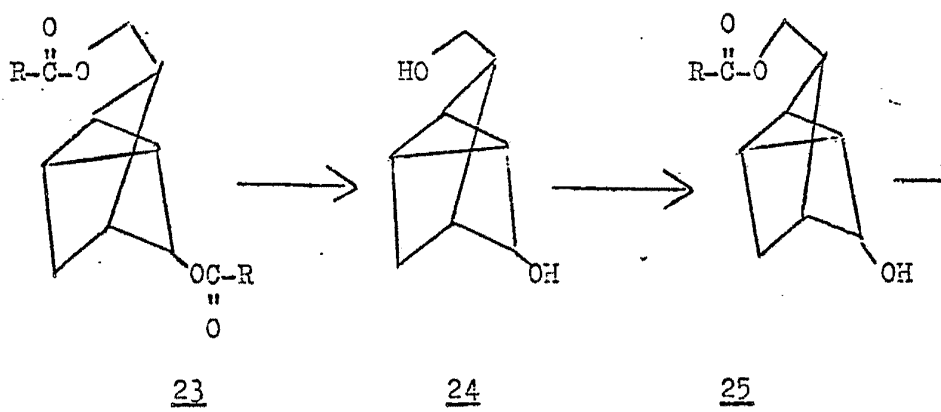
GRAFICA I



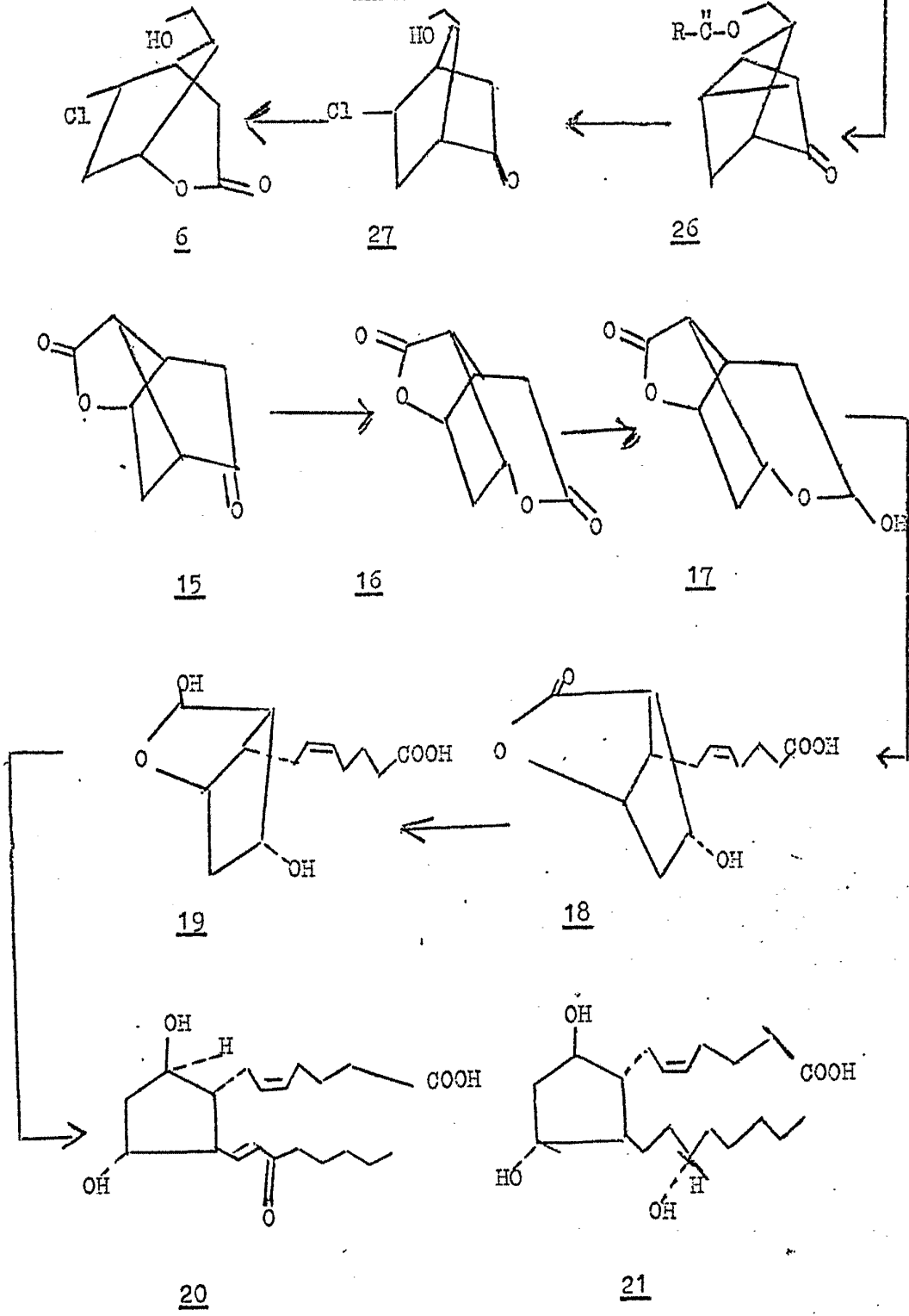
GRAFICA I (continuación)



GRAFICA II



GRAFICA II (continuación)



La presencia de peróxido de hidrógeno se ha encontrado que es de importancia considerable y se prefiere el peróxido de hidrógeno al 30 por ciento. La relación preferida de peróxido de hidrógeno al éter de THP es de aproximadamente 20:1. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente aún cuando pueden emplearse temperaturas de -5° a 50° . Después de que se completa la reacción el producto se aísla.

La conversión (7 \rightarrow 8) se lleva a cabo mediante una reacción de esterificación sencilla en donde el alcohol de lactona (7) se disuelve en una base orgánica, típicamente piridina o cualquier otra amina terciaria, y se añade cloruro del ácido parabifenil carboxílico y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se completa prácticamente la reacción. La mezcla de reacción luego se hidroliza con ácido clorhídrico diluido a temperatura ambiente hasta que se haya removido el grupo protector de tetrahidropiraniilo. La extracción de la mezcla de reacción con un solvente apropiado tal como acetato de etilo proporciona el intermedio clave deseado (8). Este intermedio se convierte mediante métodos ya conocidos en el ramo en prostaglandinas de la serie A, E y F y numerosos análogos de prostaglandinas. Sin embargo si se desea preparar prostaglandinas de la serie Fbeta se pueden preparar un intermedio que permite la síntesis de estas prostaglandinas de la serie Fbeta mediante un

método simplificado. Este intermedio puede prepararse con ácido de ceto (3) de la siguiente manera:

El ácido de ceto (3) se pone en contacto con ácido sulfúrico acuoso a temperatura de 150° hasta que se completa prácticamente la reacción. La lactona de ceto resultante (15) se aísla luego mediante extracción con solvente.

El acetato de etilo se emplea convenientemente para este objeto. Puede usarse una amplia escala de concentraciones del ácido sulfúrico, sin embargo se ha encontrado que es muy eficaz el ácido sulfúrico acuoso al 25 por ciento. Pueden también utilizarse otros ácidos en vez del ácido sulfúrico tal como los ácidos fosfórico o perclórico. Las temperaturas de aproximadamente 100° a 175°C. óptimas y se prefiere especialmente una temperatura de 150°. La reacción se lleva a cabo mejor en un recipiente sellado para permitir lograr la temperatura de reacción deseada. El producto de esta reacción puede purificarse convenientemente mediante sublimación a temperatura de 150° y .1 milímetro.

La ceto-lactona (15) se oxida luego bajo condiciones de Bayer-Villiger en dilactona (16). Para el objeto de esta oxidación, pueden usarse ácido peracético, ácido perbenzónico, ácido m-cloroperbenzónico y ácido m-nitroperbenzónico. Se ha encontrado que es muy efectivo el ácido m-cloroperbenzónico. La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte en la reacción en presente de carbonato de sodio anhidro. El sol-

vente para estas reacciones típicamente es cloruro de metileno aún cuando puedan utilizarse otros solventes inertes a la reacción tales como tetracloruro de carbono. Se prefiere aproximadamente un equivalente del agente oxidante y de manera semejante se ha encontrado que es óptima una cantidad de un equivalente de carbonato de sodio anhidro. La reacción puede también llevarse a cabo en ausencia de carbonato de sodio y bajo estas circunstancias se obtienen algunas veces rendimientos reducidos. La temperatura de reacción se mantiene de aproximadamente 25° a 40°C. mediante calentamiento externo. Se ha encontrado óptima una temperatura de 35°. El producto se aísla lavando primero la capa orgánica de carbonato de sodio acuoso seguido por una solución saturada acuosa de sulfato de sodio y subsecuentemente salmuera. La fase orgánica luego se seca y se evapora para proporcionar la lactona (16).

La dilactona (16) luego se reduce en hemiacetal de lactona (17) mediante el uso de hidruro de aluminio de diisobutilo. Las temperaturas bajas, típicamente de -78° se emplean aún cuando cualquier temperatura que no da lugar a una reducción excesiva de la molécula es satisfactoria. El solvente para esta reacción es usualmente tolueno aún cuando se puede utilizar cualquier solvente inerte a la reacción que sea líquido a la temperatura de reacción. Los pasos (17 → 21) son bien conocidos en el ramo de la síntesis de

prostaglandina. Los pasos (17 \rightarrow 18) constituyen una reacción de Wittig en donde el hemiacetal (17) se hace reaccionar con bromuro de n-butiltrifenilfosfonio de 4-carbohidroxi en dimetil sulfósico en presencia de metilsulfinilmetiuro. El paso (18 \rightarrow 19) está acompañado de la misma manera que el paso (16 \rightarrow 17) y el hemiacetal (19) se hace reaccionar con ceto-fosfonato (23) en presencia de hidruro de sodio en un solvente inerte a la reacción usualmente dimetoxietano para producir el ácido ceto(20). El ácido de ceto (20) luego se reduce mediante métodos bien conocidos en el ramo en la prostaglandina F_{2beta} (21). Puede usarse borohidruro de zinc o borohidruro de trietil-litio para este objeto y el solvente usualmente es dimetoxietano. Los pasos (17 \rightarrow 21) son semejantes a aquellos descritos por E. J. Corey y otros, Diario de la Sociedad Americana Química, 92, 2586 (1970); Diario de la Sociedad Americana Química 93, 1490 (1971); Diario de la Sociedad Americana Química 93, 4327 (1971); y de Schaaf y Corey Diario de la Química Orgánica 37, 2921 (1972). La ceto-lactona (15) puede también prepararse a partir del éter de ceto bien conocido (9). El paso (9 \rightarrow 10) se logra poniendo en contacto el ceto (9) con eterato de borotri fluoruro en anhídrido acético a temperatura de aproximadamente 0° a 20°. El acetato resultante (10) no se aísla sino que se hidroliza directamente con una base acuosa, típicamente carbonato de sodio o de potasio, en alcohol (11).

El alcohol (11) luego se cetaliza con etilen glicol para producir el cetal (12). Puede utilizarse cualquier grupo protector de cetona lábil de ácido tal como el hemi-cetal o di-cetal de alquilo inferior y las condiciones para preparar estos cetales o hemitiocetales son bien conocidas en el ramo. El cetal de etilen glicol se prepara sometiendo a reflujo una mezcla de alcohol de ceto (11) en un solvente inerte a la reacción con etilen glicol y ácido p-toluensulfónico como un catalizador mientras que se remueve azeotrópicamente el agua que se forma mediante la reacción. El benceno se usa comunmente como un solvente para esta reacción aún cuando pueden también utilizarse tolueno u otros bencenos substituidos con alquilo. Pueden también utilizarse otros catalizadores acídicos tales como ácido bencen sulfónico sin embargo se emplea más frecuentemente el ácido p-toluen sulfónico.

El alcohol de cetal (12) luego se cicliza en una mezcla de ácido mercuríco acuoso y tetrahidrofurano seguido por reducción con borohidruro de sodio. La reducción debe llevarse a cabo en un medio básico fuerte y para efectuar esto antes de que se añada la solución de borohidruro de sodio, la mezcla se hace básica con una solución de hidróxido de sodio. El agente reductor puede ser borohidruro de sodio, borohidruro de potasio o borohidruro de zinc sin embargo se emplea más comunmente el borohidruro desodio. El éter de cetal (13) se oxida luego con tetraóxido de rutenio en tetracloruro de car-

bono. Esta reacción requiere un exceso bastante considerable de tetraóxido de rutenio a no ser que haya presente periodato de sodio o de potasio en la mezcla de reacción para regenerar el tetraóxido de rutenio. Si se emplea periodato de sodio o de potasio el exceso puede reducirse hasta aproximadamente 10 veces el peso de la lactona de éster (13). Las relaciones más bajas de tetraóxido de rutenio conducen a rendimientos reducidos y/o tiempo de reacción más prolongados. La lactona de cetal (14) puede luego hidrolizarse con ácido mineral diluido acuoso para producir la ceto-lactona (15).

Esta reacción puede facilitarse mediante la adición de solventes inertes tales como tetrahidrofurano para aumentar la solubilidad de los reactivos. La temperatura de reacción no es crítica y se emplean más comúnmente temperaturas de aproximadamente 25° a 50°.

El compuesto 6 puede también prepararse mediante otro método todavía más corto a partir del compuesto 2 o del diéster 23 en donde R es hidrógeno o alquilo inferior y se hidroliza poniendo en contacto el diéster 23 con una base mineral acuosa tal como carbonato de metal de alquileo o hidróxido de metal de alquileo a temperaturas de aproximadamente 0° a 100° para producir el diol 24. El diol 24 se convierte luego en el mono éster 25 poniéndose en contacto con un equivalente de anhídrido del ácido alcanóico inferior y un aceptor de protones en un solvente inerte en la reacción

a una temperatura de aproximadamente 0° a 50° hasta que se completa prácticamente la reacción. El aceptor de protones puede ser una base orgánica tal como trietilendiamina y trietilamina y el solvente inerte a la reacción convenientemente es benceno o si se desea la reacción puede llevarse a cabo en piridina que servirá como una base y un solvente. En dicha situación no es necesaria una base adicional. El monoéster 25 luego se oxida en el ceto-éster 26 poniéndose en contacto con aproximadamente dos equivalentes de trióxido de cromo en un solvente inerte a la reacción a temperatura de aproximadamente 0° a 25° hasta que se completa prácticamente la reacción. Las condiciones de Jones, es decir el trióxido de cromo, ácido sulfúrico, acetona se prefieren sin embargo y son también satisfactorios otros materiales de oxidación tales como piridina de trióxido de cromo. El ceto-éster 26 luego se convierte en la halo-cetona 27 sometiéndose a reflujo con una concentración de 10 a 100 veces su peso de ácido clorhídrico concentrado a temperatura de aproximadamente 100° a 150° hasta que se completa prácticamente la reacción. La bromo-cetona puede obtenerse de manera semejante substituyendo el ácido bromhídrico por el ácido clorhídrico en la reacción anteriormente citada. El compuesto 27 se convierte luego en el compuesto 6 por medio de la oxidación de Bayer-Villiger de la manera que se describe para la conversión de (4 → 5) en la síntesis anteriormente descrita.

Una ventaja especial de las secuencias sintéticas de esta invención es que los productos intermedios son fáciles de aislar y purificar. En la mayoría de las secuencias no se requiere cromatografía. Además, las secuencias sintéticas novedosas de la presente invención requieren materiales de partida muy sencillos y económicos y pueden adaptarse fácilmente a preparaciones a gran escala.

En las síntesis descritas en lo que antecede en donde se usaron cetales como los grupos protectores de cetona, los equivalentes evidentes de cetales de etilen glicol tales como hemitiocetales o dicetales de alquilo inferior serán evidentes para aquellas personas expertas en el ramo. Asimismo en otros pasos de reacción que se describen en la presente tales como la oxidación de alcoholes en cetales, las condiciones de reacción no son críticas y se les ocurrirán a aquellas personas expertas en el ramo una amplia variedad de técnicas conocidas.

La invención reivindicada no queda limitada a las condiciones específicas manifestadas en los ejemplos que se dan a continuación. Las temperaturas de fusión y las temperaturas de ebullición se proporcionan en °C. Todas las temperaturas de fusión y de ebullición están sin corregir. El dato del espectro infrarrojo se proporciona en micrones, el dato de espectro de resonancia magnética nuclear se proporciona en partes por milloñ usando TMS como una norma. Los siguientes

ejemplos son únicamente ilustrativos y de ninguna manera limitan el alcance de las cláusulas anexas.

EJEMPLO I

Bisformato de 3-hidroximetil-triciclo $\underline{2.2.1.0^{2,6}}$ heptan-5-
Ol (1')

A una solución agitada de 39.9 gramos de paraformaldehído en ácido fórmico (800 mililitros) y H₂SO₄ concentrado (15 mililitros) bajo una atmósfera de nitrógeno y a temperatura de 20°C. se añaden por gotas 132 gramos de norbornadieno mientras que la temperatura se mantiene entre 20° y 25°C. Después de 1.5 horas la reacción se enfría rápidamente añadiéndose a 800 mililitros de agua helada. La extracción con éter (3 veces 750 mililitros), la lavada de la capa orgánica con agua (1 vez 250 mililitros), salmuera (3 veces 250 mililitros) y el sacado (Na₂SO₄) proporcionaron el bisformiato de 3-hidroximetil-triciclo $\underline{2.2.1.0^{2,6}}$ heptan-5-ol (1') como un aceite. La destilación después de una prueba previa de temperatura de ebullición de 40°C./15 milímetros, proporcionaron 235 gramos de bisformiato de triciclano puro, de temperatura de ebullición de 104°C./0.3 milímetros (rendimiento del 84 por ciento).

Espectro infrarrojo, 5.81 y 8.55 micrones (CHCl₃)

Espectro de resonancia magnética nuclear, 8.1 (singulete, 2H), 4.8 (1H), 4.1 (triplete, 2H) δ .

EJEMPLO 2

3-carboxi-triciclo[2.2.1.0^{2,5}]heptan-5-ona (2')

A una solución enfridada de 58.8 gramos de bisformiato de triciclono (1') en acetona (1,200 mililitros) a temperatura de 0°C. con agitación vigorosa se añadió un reactivo de Jones de 2.67 M (370 mililitros) a través de un período de 10 minutos manteniendo la temperatura a menos de 5°C. Después de agitarse durante la noche, la reacción se enfrió rápidamente mediante la adición de isopropanol (20 mililitros) seguida por la adición de NaCl sólido (500 gramos). La mezcla de reacción se filtró, los sólidos se lavaron con acetato de etilo y el filtrado combinado después de la evaporación proporcionó la 3-carboxi-triciclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan-5-ona (2'). La cristalización de acetato de etilo proporcionó cristales incoloros de temperatura de fusión de 144° a 145°C. del ácido de ceto triciclono (34 gramos) rendimiento del 72 por ciento). Espectro infrarrojo 5.68 y 5.95 micrones (CHCL₃) Resonancia magnética nuclear, 9.5 (1H, intercambiable), 3.1 (singulete, 1H), 2.35 (multiplete, 3H), 2.0 singulete, 2H), 1.55 (triplete, 1H) δ

El material ópticamente activo tenía una temperatura de fusión de 138°, $[\alpha]_D^{25} + 74^\circ$ (c 1.0 MeOH)

EJEMPLO III

Lactona de ácido 5-hidroxi-2-oxo-biciclo[2.2.1]heptan-7-oico
(3')

Una solución del ácido de ceto (2') (182 miligramos) en H₂SO₄ acuso al 25 por ciento se sometió a reflujo (temperatura de baño de 150°C.) durante 12 horas. La mezcla enfriada se trató con cloruro de sodio sólido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃, saturado salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La sublimación del producto crudo, a temperatura de 150°C./0.1 milímetros proporcionó 132 miligramos (rendimiento del 70 por ciento) de lactona del ácido 5-hidroxi-2-oxo-biciclo[2.2.1]heptan-7-oico (3'), de temperatura de fusión de 195° a 196°C.

Espectro infrarrojo 5.59, 5.69, 10.20 y 10.52 micrones (CHCl₃)

Espectro de resonancia magnética nuclear 4.9 (1H), 3.3 (1H), 3.15-2.6 (2H), 2.3 (2H), 2.2-1.9 (2H) o.

El material ópticamente activo tenía una temperatura de fusión de 196° a 197°C., $[\alpha]_D^{25} + 270^\circ$.

EJEMPLO IV

Acido (2beta-carboxil-3alfa,5beta-dihidroxi-ciclopent-1alfa-il) acético, gamma, delta-lactona (4').

A una mezcla agitada de 196 miligramos de ceto-lactona (3'), 328 miligramos de Na_2CO_3 anhidro en cloruro de metileno (10 mililitros) se añadieron 276 miligramos de ácido m-cloroperbenzónico a través de un período de 1.5 horas y la temperatura se mantuvo a 35°C. mediante calentamiento externo. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró y la capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (una vez 5 mililitros), Na_2SO_4 saturado (una vez 5 mililitros), salmuera (una vez 5 mililitros), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para proporcionar 150 miligramos del ácido (2beta-carboxil-3alfa, 5beta-dihidroxi-ciclopent-1alfa-il) ácido acético puro, gamma, delta-lactona (4').

Espectro infrarrojo 5.57 y 5.71 micrones (CHCl_3)

Espectro de masa, $M+$ a 168.

EJEMPLO V

Acido 5-cloro-2-oxo-biciclo[2.2.1]heptan-7-oico (5')

Se hizo pasar una corriente continua de gas de HCl hacia una solución de reflujo de 5.0 gramos del ácido de ceto

(2') en agua (250 mililitros) durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se cristalizó de éter para proporcionar el ácido 5-cloro-2-oxo-biciclo[2.2.1]heptan-7-oico puro (5').

El material ópticamente activo tenía una temperatura de fusión de 156°, $[\alpha]_D^{25} + 14^\circ$ (C. 1.0 MeOH).

EJEMPLO VI

Acido (2beta-carboxi-3alfa-hidroxi-4beta-cloro-ciclopent-1alfa-il)acético, delta-lactona (6').

Una mezcla de 188 miligramos del ácido de ceto cloro (5'), 0.265 gramos de ácido peracético al 40 por ciento, 117 miligramos de NaHCO₃ en cloruro de metileno (10 mililitros) se agitó y se calentó a temperatura de 35°C. durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió se filtró y se evaporó hasta sequedad. La cristalización del residuo de éter proporcionó 140 miligramos (rendimiento del 70 por ciento) del ácido (2beta-carboxi-3alfa-hidroxi-4beta-cloro-ciclopent-1alfa-il)acético, delta-lactona (6'), de temperatura de fusión de 180° a 181°C.

El material ópticamente activo tenía una temperatura de fusión de 166°, $[\alpha]_D^{25} - 70^\circ$ (C. 1.0 MeOH).

EJEMPLO VII

Acido (2beta-hidroxi-3alfa-hidroxi-4beta-cloro-ciclopent-
1alfa-il)acético. delta-lactona (7').

A una solución de lactona del ácido de cloro (6') (1.43 gramos, 7 milimoles) en 28 mililitros de tetrahidrofurano y enfriado a temperatura de 0° y bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 0.756 gramos (7 milimoles) de cloroformiato de etilo seguido por la adición por gotas de una solución de 0.70 gramos (7 milimoles) de trietilamina en 14 mililitros de tetrahidrofurano. Se formó inmediatamente un precipitado y la mezcla fría se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró bajo una atmósfera de nitrógeno y el filtrado se mantuvo a temperatura de 0°. El sólido filtrado se lavó con tetrahidrofurano frío (2 veces 5 mililitros). El filtrado combinado se agitó a temperatura de 0° y se añadieron por gotas 5.2 mililitros (5.2 milimoles) de una solución 1M de borohidruro de zinc en DME. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con bitartrato de sodio saturado, se diluyó con 50 mililitros de cloruro de metileno y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación proporcionaron el alcohol de cloro lactona crudo (1.46 gramos rendimiento de 100 por ciento) que se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar 1.2 gramos del ácido (2beta-hidroxi-3alfa-hidroxi-4beta-clorociclopent-1alfa-il)acético puro, delta-lactona (7').

Espectro infrarrojo: 1735 cm^{-1}

Espectro de resonancia magnética nuclear: 4.95 (1H, M), 4.30 (1H, doblete doble), 3.90 (2H, doblete, 7.0 centipésises) delta.

El material ópticamente activo tenía una temperatura de fusión de 130° , $[\alpha]_D^{25} -65^\circ$ (C 1.0, CHCl_3).

EJEMPLO VIII

Acido 2-(2beta-tetrahidropiran-2-iloximetil-3alfa-hidroxi)-5alfa-hidroxiciclopent-1alfa-il]acético, gamma-lactona (8').

A una solución de alcohol de cloro (7') (229 miligramos) en cloruro de metileno (10 mililitros) se añadió dihidropirano (0.32 mililitros) y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico. Después de una hora la mezcla de reacción se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó hasta formar un aceite incoloro. El éter de THP crudo obtenido de esta manera se disolvió en THF (6.5 mililitros) y se calentó con H_2O_2 al 30 por ciento (3.3 mililitros) seguido por una solución de LiOH (29 miligramos) en agua (3.3 mililitros). La solución se agitó durante una hora a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (35 mililitros) y se lavó con Na_2SO_3 saturado (10 mililitros). Después de secarse (Na_2SO_4) la evaporación proporcionó 260 miligramos del

ácido 2/2beta-tetrahidropiran-2-iloximetil-3alfa-hidroxi)-
5alfa-hidroxiciclopent-1alfa-il/7acético deseado, en forma
de gamma-lactona (8'). Espectro infrarrojo, 1770 centímetros⁻¹
(CHCl₃).

EJEMPLO IX

Acido 2/2beta-hidroximetil-3alfa-p-fenilbenzoiloxi-5alfa-
hidroxi-ciclopentan-1alfa-il/7acético, gamma-lactona.

A una solución de la gamma-lactona (8') (44 mili-
gramos) en piridina (0.27 mililitros) se añadió cloruro del
ácido p-bifenilcarboxílico (46 miligramos) y la mezcla se agi-
tó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió rápida-
mente añadiendo una cantidad pequeña de metanol y se agitó
con HCl diluido (2 mililitros) durante 6 horas para remover
el grupo THP. La extracción con acetato de etilo proporcio-
nó 32 miligramos del ácido 2/2beta-hidroximetil-3alfa-p-
fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-ciclopentan-1alfa-il/7acético,
gamma-lactona deseado de temperatura de fusión de 130° a 131°C.
 $\alpha_D^{25} = -86.5^\circ$ (C 1.0 CHCl₃).

EJEMPLO X

Acetato de 7-hidroximetil-biciclo [2.2.1]hept-2-en-6-ona (10').

Una solución agitada enfriada (0°C.) de 4.99 gramos de éster de bencilo de 7-hidroximetil-biciclo [2.2.1]hept-2-en-6-ona en anhídrido acético (109 mililitros) se trató con eterato de BF_3 (0.63 mililitros). Después de 15 minutos la reacción se enfrió rápidamente mediante la adición de agua (19 mililitros) y la mezcla se evaporó al vacío hasta sequedad proporcionando 3.9 gramos de acetato de 7-hidroximetil-biciclo [2.2.1]hept-2-en-6-ona (10').aceitoso.

Espectro infrarrojo, 5.73 micrones (CHCl_3).

Espectro de resonancia magnética nuclear 6.50 (2, 1H), 6.0 (1H), 4.15 (d, $J = 7$ centipésises, 2H), 2.05 (s, 3H)delta.

EJEMPLO XI

7-hidroximetil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-6-ona (11')

Se añadió K_2CO_3 seco pulverizado (1.51 gramos) a una solución agitada del acetato de ceto (10') (1.96 gramos) en metanol (45 mililitros) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos se añadió HCl de concentración 6N (3.6 mililitros) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se extrajo con acetato de etilo para proporcionar 1.0 gramos de 7-

hidroximetil-biciclo $\underline{2.2.1}$ hept-2-en-6-ona (11') homogénea durante la cromatografía de capa delgada (Rf 0.25, C_6H_6 :MeOH, 17:3).

Espectro infrarrojo, 5.73 micrones ($CHCl_3$).

Espectro de resonancia magnética nuclear, 6.50 (q, 1H), 6.0 (1H), 4.15 (d, J=7 centipéses, 2H), 2.05 (s, 3H)delta.

EJEMPLO XII

Cetal de 7-hidroximetil-biciclo $\underline{2.2.1}$ hept-2-en-6-ona (12')

Una mezcla de alcohol de ceto (11') (1.05 gramos), etilen glicol (0.98 gramos) y ácido p-toluen sulfónico (0.16 gramos) en benceno (250 mililitros) se sometió a reflujo durante 16 horas mientras que se removió azeotrópicamente el agua. La solución enfriada se lavó con $NaHCO_3$ (saturado una vez 10 mililitros), salmuera (una vez 10 mililitros), se secó, (Na_2SO_4) y se evaporó hasta formar el cetal de 7-hidroximetil-biciclo $\underline{2.2.1}$ hept-2-en-6-ona (12') aceitoso, en cantidad de 1.1 gramos.

Espectro infrarrojo, 2.75-3.15 (OH) micrones (neto)

Espectro de resonancia magnética nuclear, 5.80-6.30 (2H), 3.95 (singulete, 4H), 3.55 (d, J=7.0, 2H), 2.0 (dd, J=13.5 & 3.5, 1H), 1.55 (4, J=13.5, 1H) delta.

EJEMPLO XIII

Cetal de 6-oxo-9-oxatriciclo [4.3.0.0^{3,7}]nonano (13')

A una mezcla de color amarillo agitada de 4.0 gramos de Hg (OAc)₂ en H₂O-THF (1:1) (12.6 mililitros) se añadieron 1.15 gramos de alcohol de cetal (12') disuelto en THF (1.5 mililitros). El color amarillo desapareció dentro de un período de 5 minutos y se añadió NaOH de 3M (6.3 mililitros) a la mezcla de reacción seguido por 6.3 mililitros de una solución de NaBH₄ de 0.5 mililitros en NaOH de 3M. El mercurio precipitado se filtró, se añadió NaCl sólido al filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La concentración de los extractos orgánicos proporcionó 720 miligramos del cetal de 6-oxo-9-oxatriciclo [3.3.00^{3,7}]nonano (13') aceitoso ya homogéneo durante cromatografía de capa delgada (Rf 0.52, CH Cl: MeOH, 19:1).

Espectro de resonancia magnética nuclear, 4.2 (1H), 4.1-3.6 (6H), 2.8-1.2 (7H) delta.

EJEMPLO XIV

Cetal de ácido 2-hidroxi-5-oxo-biciclo [2.2.1]heptan-7-oico (14)

Una mezcla de 0.58 gramos de cetal de éter (13) en una solución de RuO_4 al 3 por ciento en CCl_4 (2 mililitros) y 10 mililitros de NaIO_4 acuosa saturado se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El precipitado de color negro se filtró y la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) proporcionando 47 miligramos del ácido 2-hidroxi-5-oxo-biciclo[2.2.1]heptan-7oico (14) en forma de cetal como un ácido, que era homogéneo durante cromatografía de capa delgada (R_f 0.45, C_6H_6 :EtOAc, 3:1).

Espectro infrarrojo, 5.63 micrones (CHCl_3)

El tratamiento con ácido proporcionó la ceto-lactona (3).

EJEMPLO XV

3-Hidroximetiltriciclo [2.2.1.0^{2,6}]heptan-5-ol (15')

A una solución de reflujo agitada de 5 gramos de bis-formiato de triciclano (1') en metanol (20 mililitros) se añadieron 0.5 gramos de metóxido de sodio y el formiato de metilo resultante se destiló. Después de completarse la reacción se hizo burbujear CO_2 y a la mezcla de reacción, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó hasta sequedad para proporcionar el 3-hidroximetiltriciclo [2.2.1.0^{2,6}]heptan-5-ol (15').

EJEMPLO XVI

3-Acetoximetiltriciclo [2.2.1.0^{2,6}]heptan-5-ol (16')

A una solución agitada de 14 gramos de diol (15') en 100 mililitros de piridina se añadió ácido acético. La reacción se agitó durante la noche a temperatura de 25° y se enfrió rápidamente mediante la adición de agua helada. El producto se extrae con CH₂Cl₂. La capa de CH₂Cl₂ se lava con HCl diluido, se seca (Na₂SO₄) y se concentra para proporcionar el 3-acetoximetiltriciclo [2.2.1.0^{2,6}]heptan-5-ol (16').

EJEMPLO XVII

3-Acetoximetiltriciclo [2.2.1.0^{2,6}]heptan-5-ona (17')

A una solución enfriada de 6 gramos de alcohol de acetoxi (16') en 150 mililitros de acetona a temperatura de 0°C. con agitación vigorosa se añade el reactivo de Jones de 2.67 M (40 mililitros) a través de un período de 10 minutos. Después de agitarse 5 horas la reacción se enfría rápidamente mediante la adición de isopropanol (2 mililitros) seguido por dilución con agua. La extracción con CH₂Cl₂ proporciona 3-acetoximetiltriciclo [2.2.1.0^{2,6}]heptan-5-ona (17').

EJEMPLO XVIII

Lactona del ácido 4-acetoximetil-5-hidroxi-biciclo [3.1.0]
hexan-2-oico (18').

A una mezcla agitada de 2 gramos de cetona de acetoxi (17') en cloruro de metileno (100 mililitros) se añaden 2.8 gramos de ácido m-cloroperbenzónico y la solución se somete a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfría, se filtra y la capa orgánica se lava con NaHCO_3 , saturado Na_2SO_4 , saturado, salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora para proporcionar la lactona del ácido 4-acetoximetil-5-hidroxi-biciclo [3.1.0]hexan-2-oico (18').

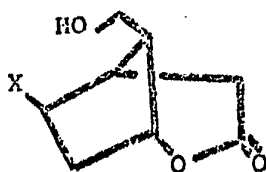
EJEMPLO XIX

Acido 2beta-Hidroximetil-3alfa-hidroxi-4beta-cloro-ciclopent-
1alfa-il)acético-delta-lactona (7')

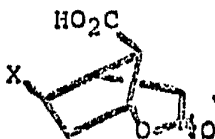
Una mezcla de 2 gramos de lactona de acetoxi (18') y HCl concentrado (20 mililitros) se somete a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se cristaliza de éter para proporcionar el ácido 3beta-hidroximetil-3-alfa-hidroxi-4-beta-clorociclopent-1-alfa-il)acético, delta-lactona (7') puro.

- REIVINDICACIONES-

1ª.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la estructura:



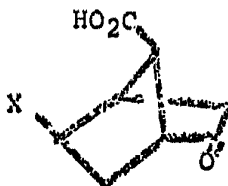
en donde X es un halógeno, que comprende poner en contacto un ácido de halo-lactona de la estructura:



con aproximadamente una cantidad equimolar de un cloro-carbonato de alquilo inferior y una trialquilamina en un solvente inerte a la reacción a una temperatura de aproximadamente -20° a 10° C., hasta que se complete prácticamente la reacción y la reducción del anhídrido

mixto formado de esta manera con aproximadamente de uno a dos equivalentes de borohidruro de sodio o de zinc a una temperatura de aproximadamente -20° a 20° C., hasta que se complete prácticamente la reacción, y el aislamiento del producto.

2^a.- Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la reivindicación 1^a, en donde el ácido de halo-lactona de partida se prepara mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un ácido de halo-ceto de la estructura:



con aproximadamente una cantidad equimolar de ácido peracético en un solvente inerte a la reacción a una temperatura de aproximadamente 25° a 40° hasta que se complete prácticamente la reacción y aislar el producto producido de esta manera.

3^a.- Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la reivindicación 2^a, en donde el ácido de halo-ceto de partida se prepara mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un ácido de

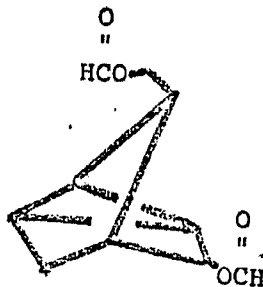
cetotricicleno de la estructura:



con de 100 a 200 veces su peso de hidrácido halogenado concentrado a una temperatura elevada, hasta que se complete prácticamente la reacción y aislar el producto producido de esta manera.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, en el cual X es cloro, dicho hidrácido halogenado es ácido clorhídrico y dicha temperatura elevada está dentro del margen de 100 a 150°.

5ª.- Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en las reivindicaciones 3ª o 4ª, en donde el ácido de cetotricicleno de partida se prepara mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un diéster de la estructura:



con aproximadamente una cantidad equimolar de CrO_3 en un solvente inerte a la reacción a una temperatura de aproximadamente 0° a 30° C., hasta que se complete prácticamente la reacción y aislar el producto producido de esta manera.

6ª.- Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la reivindicación 5ª, en donde el diéster de partida se prepara mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de la estructura:



con aproximadamente una cantidad equimolar de formaldehído y con de 5 a 10 veces su peso de ácido fórmico en presencia de ácido sulfúrico a una temperatura de aproximadamente 0° a 30° C., hasta que se complete prácticamente la reacción y aislar el producto producido de esta manera.

7ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos precursores de prostaglandina clave.

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

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

Madrid, 15 JUL 1976

P.A.

Alberto de Euzkadi...
Por Poder... 