

CONCEDIDA

23 JUL. 1976

Int. Cl. C07D

PATENTE DE INVENCION

=====
Case 1848-Spain.
=====

436043

3. COPIA

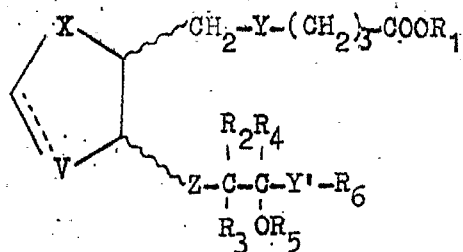
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO
PROSTANOICO 16-OXIGENADOS.

=====
Solicitante: G.D. SEARLE & CO., entidad norteamericana, residente
en P.O. Box 5110, Chicago, Illinois, EE.UU. de A.

=====
La presente invención se relaciona con un procedi-
miento para preparar nuevos derivados de ácido prostanoico
16-oxigenados, representados por la siguiente fórmula estruc-
tural:



en la que R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono; R_4 es un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono; R_5 es hidrógeno, un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono o un radical alcanoilo con 1 a 7 átomos de carbono; R_6 es un radical alquilo con 2 a 4 átomos de carbono o un radical cicloalquilo con 5 a 7 átomos de carbono; X es carbonilo, hidroximetileno o alcanoiloximetileno en donde la porción alcanoilo contiene de 1 a 7 átomos de carbono; V es metileno, hidroximetileno o alcanoiloximetileno en donde la porción alcanoilo contiene de 1 a 7 átomos de carbono; Y es etileno o vinileno; Y' es vinileno, etinileno o el grupo $\begin{matrix} R_7 \\ | \\ -C-(CH_2)_n- \\ | \\ R_8 \end{matrix}$ en donde n es el entero 0 ó 1 y R_7 y R_8 son hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono; Z es etileno, vinileno o etinileno; la línea de trazos representa un doble enlace opcional y las líneas onduladas representan la configuración alterna o estereoquímica alfa o beta de la mezcla epimérica.

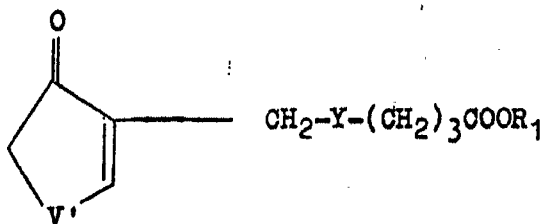
Los radicales alquilo representados en la fórmula estructural anterior, vienen ilustrados por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo e isómeros de cadena ramificada de los mismos.

Los radicales alcanoilo representados en la fórmula anterior, están ejemplificados por formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo, heptanoilo y los corres-

pendientes isómeros de cadena ramificada.

Los grupos cicloalquilo representados en la fórmula anterior están ejemplificados por ciclopentilo y ciclohexilo.

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula general I, comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:



15 en la que R_1 e Y se definen como anteriormente y V' es metileno, hidroximetileno, alcanoiloximetileno en donde la porción alcanoiilo contiene de 1 a 7 átomos de carbono, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiran-2-ilo, sililoximetileno en donde la porción alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono; con un compuesto organometálico de fórmula general:



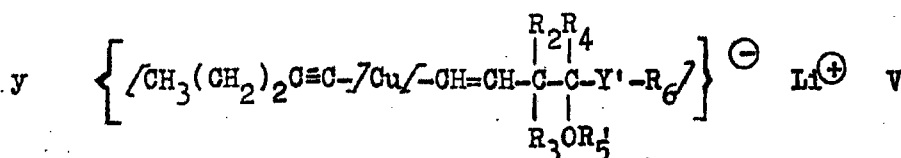
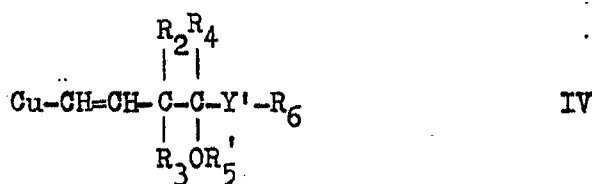
25 en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , Z e Y' se definen como anteriormente; R'_5 es hidrógeno, un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, un radical alcanoiilo con 1 a 7 átomos de carbono, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiran-2-ilo o trialquilsililo en donde la porción alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y M es una mitad metálica activa que puede ser un solo átomo metálico o un átomo metálico que contiene además grupos

30

adicionales para satisfacer la valencia; seguido opcionalmente por la hidrólisis, cuando se desee, de los grupos protectores.

5

Reactivos organometálicos de fórmula III, particularmente adecuados, son los alquenil-cobres y cupratos de alquenillitio de fórmulas:



10

respectivamente, en donde R_2 , R_3 , R_4 , R'_5 , R_6 e Y' se definen como anteriormente.

Un método conveniente para preparar el reactivo cuprato comprende la reacción de un alcohol acetilénico de fórmula



15

en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_6 e Y se definen como anteriormente, con un haluro de trialkilsililo para proporcionar el correspondiente trialkilsililéter, adición de hidruro de diisobutil-aluminio, a través del enlace acetilénico, para producir el correspondiente derivado de alquínil-aluminio, reacción de esta última sustancia con yodo para producir el yoduro de

20

1-alquenilo, el cual se pone en contacto con acetiluro cuproso y un alquil-litio para proporcionar el reactivo de cuprato de litio deseado. Este último procedimiento está ejemplificado por la reacción de 4-metil-1-octin-4-ol con cloruro de trietilsililo para proporcionar 4-metil-1-octin-4-ol trietilsililéter, reacción de dicho éter con hidruro de diisobutilaluminio para proporcionar 4-metil-4-trietilsililoxi-trans-1-octenil bisdiisobutil aluminio, el cual se pone en contacto con yodo para producir el yoduro de 4-metil-4-trietilsililoxi-trans-1-octenilo. Este haluro se hace reaccionar entonces con n-butillitio y 1-pentiniluro cuproso, proporcionando así el $\left[(1\text{-pentinil})(4\text{-metil-4-trietilsililoxi-trans-1-octenil})\text{-cuprato} \right]$ de litio racémico.

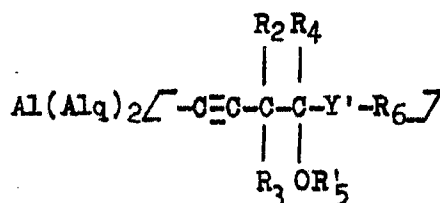
La reacción de estos últimos reactivos cuprato con los materiales de partida antes mencionados de fórmula II, se traduce en la introducción de la cadena lateral alquenilo oxigenada en la posición 2 del anillo ciclopentano. Como ejemplo específico, se hace reaccionar 7-(3-tetrahidropiran-2-iloxi-5-oxociclopent-1-eno)-heptanoato de metilo racémico con $\left[(1\text{-pentinil})(4\text{-metil-4-trietilsililoxi-trans-1-octenil})\text{-cuprato} \right]$ de litio racémico, proporcionando así $\left[(3(R)\text{-tetrahidropiran-2-iloxi-}2\beta\text{-}(4\text{-metil-4(RS)\text{-trietilsililoxi-trans-1-octenil})\text{-5-oxociclopentano})\text{-}1\alpha\text{-heptanoato de metilo racémico} \right]$. La separación de los grupos protectores trialkilsililo y tetrahidropiran-2-il se efectúa convenientemente por reacción con ácido acético, proporcionando así una mezcla 1:1 de 7- $\left[3(R)\text{-hidroxi-}2\beta\text{-}(4(R)\text{-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil})\text{-5-oxociclopentano} \right]\text{-}1\alpha\text{-heptanoato de metilo racémico}$ y 7- $\left[3(R)\text{-hidroxi-}2\beta\text{-}(4(S)\text{-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil})\text{-5-oxociclopentano} \right]\text{-}1\alpha\text{-heptanoato de metilo racémico}$, cuyos diastereoisómeros

meros son separados por técnicas cromatográficas líquidas.

Otros agentes de cobre utilizables en la fabricación de los presentes compuestos, son los cupratos de divinil-litio y los vinil-cobres del tipo descrito por Kluge *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **94**, 7827 (1972), los cupratos de cianovinil-litio del tipo descrito por Gorlier *et al.*, *Chem. Comm.*, **3**, 88 (1973) y los diorganocupratos de litio, como los descritos por Mandeville *et al.*, *J. Org. Chem.*, **39**, 400 (1974).

La reacción de los citados materiales de partida de ácido ciclopent-1-enoalcanóico/alquenóico y ésteres de dichos ácidos, de fórmula II, con un reactivo organometálico de alquenil-aluminio, se traduce en los presentes compuestos en donde la función oxigenada en la posición 3 del anillo ciclopentano se encuentra en configuración estereoquímica epi. Normalmente, el 4-metil-1-octin-4(RS)-ol se convierte al correspondiente trietilsililéter, por reacción con cloruro de trietilsililo y dicho éter se pone en contacto con hidruro de diisobutilaluminio para producir el reactivo alquenil-aluminio. Este último se deja reaccionar con 3-hidroxi-5-oxociclopent-1-enoheptanoato de metilo, proporcionando así los 7- $\left[3(S)\text{-hidroxi-}2\beta\text{-}(4\text{-metil-}4(RS)\text{-trietilsililoxi-trans-1-octenil})\text{-}5\text{-oxociclopentano}\right]\text{-}1\alpha\text{-heptanoatos de metilo racémicos}$.

Los reactivos organometálicos de alquenil-aluminio de fórmula



VII

en donde Alq es un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono

y R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 e Y' se definen como anteriormente, son particularmente útiles para la fabricación de los presentes derivados alquinilo en donde la función oxigenada en la posición 3 del anillo ciclopentano se encuentra en configuración estereoquímica epi. De este modo, el trietilsililéter de 4-metil-1-octin-4-(RS)-ól se pone en contacto primero con n-butil-litio, luego con cloruro de dimetilaluminio para proporcionar el dimetil-4(RS)-trietilsililoxi-4-metil-1-octinil-aluminio y este último reactivo se deja reaccionar con 3-hidroxi-5-oxociclopent-1-enoheptanoato de metilo, proporcionando así, después de la separación del grupo protector por tratamiento ácido, el 7- β (S)-hidroxi-2 β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-1-octinil)-5-oxociclopentano γ -1 α -heptanoato de metilo racémico.

Los derivados mono y/o diacilados de la presente invención se producen convenientemente por reacción de las correspondientes sustancias hidroxiladas con un ácido alcanóico, anhídrido o haluro del mismo, preferiblemente en presencia de un aceptor de ácido adecuado, tal como piridina o trietilamina. Como ejemplo específico, el citado 7- β (R)-hidroxi-2 β -(4(S)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano γ -1 α -heptanoato de metilo racémico se pone en contacto con anhídrido acético y piridina, para proporcionar así el 7- β (R)-acetoxi-2 β -(4(S)-acetoxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano γ -1 α -heptanoato de metilo racémico.

Los presentes compuestos, caracterizados por un grupo cicloalquilo en el sustituyente de la posición 2 del anillo ciclopentano, se producen según el procedimiento descrito anteriormente, en donde como materiales de partida se usan los alcoholes cicloalquil-acetilénicos adecuados. De este

modo, se obtiene 4-ciclohexilmetil-4-metil-1-butil-4(RS)-ol por reacción de metilciclohexilmetilcetona con bromuro de 1-propinilmagnesio y se convierte al trietilsililéter por reacción con cloruro de trietilsililo. El reactivo cuprato se prepara a partir del éter por el proceso anteriormente descrito, proporcionando así el $\left[(1\text{-pentinil})-(4\text{-ciclohexilmetil-4-metil-4(RS)-trietilsililoxi-trans-1-butenil})\text{cuprato} \right]$ de litio racémico. La reacción de este reactivo con 7- $\left[3(RS)\text{-tetrahidropirán-2-iloxi-5-oxociclopent-1-eno} \right]$ heptanoato de metilo, seguido por disociación de los grupos protectores trietilsililo y tetrahidropirán-2-ilo por el proceso antes descrito, se traduce en la producción de 7- $\left[3(R)\text{-hidroxi-2}\beta\text{-}(4\text{-ciclohexilmetil-4(RS)-hidroxi-4-metil-trans-1-butenil})\text{-5-oxociclopentano} \right]$ -1 α -heptanoato de metilo racémico.

Los compuestos de la presente invención que contienen un doble enlace en la posición 3(4) del anillo ciclopentano se producen fácilmente por deshidratación de las correspondientes sustancias 3-hidroxi. Normalmente, el 7- $\left[3(R)\text{-hidroxi-2}\beta\text{-}(4(RS)\text{-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil})\text{-5-oxociclopentano} \right]$ -1 α -heptanoato de metilo racémico se calienta con ácido acético al 90 % para producir 7- $\left[2\beta\text{-}(4(RS)\text{-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil})\text{-5-oxociclopent-3-eno} \right]$ -1 α -heptanoato de metilo racémico.

Los compuestos ópticamente activos de esta invención se producen preferiblemente por copulación de los 5-oxociclopent-1-enoalcanoatos 3-oxigenados o 5-oxociclopent-1-enoalquenoatos 3-oxigenados, ópticamente activos, con los reactivos de cobre derivados de los alcoholes acetilénicos, seguido por la separación de los diastereoisómeros por medio de cromatografía. Los 5-oxociclopent-1-enoalcanoatos 3-oxigenados y 5-oxociclo-

pent-1-enoalquenoatos 3-oxigenados, se resuelven por reacción con un ácido aminoxicarboxílico ópticamente activo para proporcionar las oximas 2-diaстереoméricas, las cuales se separan cromatográficamente. La disociación de la mitad oxima por tratamiento ácido proporciona los estereoisómeros individuales 3(R) y 3(S). Así, por ejemplo, cuando se utilizan como materiales de partida en los procesos antes descritos, 7- $\sqrt{3}$ (S)-hidroxi-5-oxociclopent-1-eno $\sqrt{7}$ heptanoato de metilo y 4-metil-1-octin-4(RS)-ol, se producen por separación cromatográfica 7- $\sqrt{3}$ (S)-hidroxi-2 β -(4(S)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano $\sqrt{7}$ -1 α -heptanoato de metilo y 7- $\sqrt{3}$ (S)-hidroxi-2 β -(4(R)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano $\sqrt{7}$ -1 α -heptanoato de metilo.

Los nuevos compuestos de la presente invención exhiben valiosas propiedades farmacológicas tal y como se demuestra por su capacidad para inhibir la secreción gástrica estimulada por secretogogos, tales como histamina y pentagastrina, al mismo tiempo que poseen la sorprendente ventaja de carecer de los efectos secundarios indeseables, potentes, exhibidos por sustancias relacionadas. En adición, estos compuestos son inhibidores de la agregación de plaquetas y, además, exhiben propiedades anti-fertilizantes y broncodilatadoras.

En el ensayo específico, utilizado para detectar la actividad antisecretoria gástrica, se describe como sigue:

Perros sabuesos, hembras, adultos, con un peso de 13-20 kg, se preparan con bolsas fúndicas desnorvadas de Heidenhain. Después de un periodo de recuperación de por lo menos 4 semanas desde la intervención, los animales permanecen sin recibir alimento alguno durante aproximadamente 20 horas, tras lo cual se colocan en plataformas de Pavlov y se in-

fusionan intravenosamente con una solución salina. Las secreciones embolsadas son recogidas cada 15 minutos y se miden con respecto a volumen y acidez total por valoración con hidróxido sódico 0,1 N a pH 7. Después de una secreción basal de 30 minutos, los perros son infundidos con una solución salina de dihidrocloruro de histamina a una dosis de 1 mg/hora. El volumen de la difusión se mantiene en aproximadamente 13 ml/hora. Se obtiene una meseta de estado constante, de secreción gástrica, aproximadamente 1 hora después del inicio de la infusión de histamina, al término de cuyo tiempo se administra el compuesto del ensayo, disuelto en una solución tampón de fosfato, iso-osmótica, etanólica, mediante una sola inyección intravenosa. La duración de los efectos anti-secretorios, se determina registrándose los efectos secundarios, si es que existen. El compuesto se considera activo si después del tratamiento con el compuesto se presenta una inhibición estadísticamente significativa de parámetros secretorios.

La invención se describirá de una forma más detallada a partir de los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se ofrecen solamente con fines ilustrativos y no han de ser considerados como limitativos de la invención, tanto en el espíritu como en su alcance, ya que para los expertos en la técnica serán evidentes muchas modificaciones, tanto en los materiales como en los métodos. En estos ejemplos, las temperaturas se ofrecen en grados centígrados y las cantidades de materiales en partes en peso, a menos que se especifique que se trata de partes en volumen. La relación entre partes en peso y partes en volumen es la misma que existe entre gramos y mililitros. Los máximos infra-rojos se ofrecen en centímetros recíprocos(cm^{-1}) y se determinaron en el disolvente indicado. Los

espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron con un instrumento de 60- ó 100-mega Hertz utilizando tetrametilsilano como referencia interna, y se indican en partes por millón (δ). Los valores de rotación específica se refieren a la línea D de sodio, en el disolvente especificado, a temperatura ambiente. Para los fines de esta invención, el término "racémico" cuando se utiliza en los ejemplos en combinación con un nombre de compuesto para el cual se ha especificado la estereoquímica, indica una mezcla racémica del compuesto nombrado y su enantiomero.

EJEMPLO 1

Una mezcla consistente en 2,8 partes de 4-metil-1-octin-4(RS)-ol, 3,5 partes de cloruro de trietilsililo, 10 partes en volúmen de dimetilformamida y 3 partes en volúmen de trietilamina, se calienta a la temperatura de reflujo durante unas 16 horas, tras lo cual se enfría y diluye con éter. La solución orgánica se lava entonces sucesivamente con ácido clorhídrico diluido y agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se separa bajo presión reducida. La adsorción del residuo sobre una columna cromatográfica de gel de sílice, seguido por elución con hexano, proporciona el 4-metil-1-octin-4(RS)-ol-trietilsililéter, caracterizado por un máximo de resonancia magnética nuclear en δ 2,3.

A una solución de 1,27 partes de 4-metil-1-octin-4-(RS)-ol-trietilsililéter en 10 partes en volúmen de hexano, se añaden, en una atmósfera de nitrógeno, a 0° aproximadamente, 4 partes de una solución en tolueno, al 20 %, de hidruro de diisobutilaluminio. La mezcla de reacción resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante unas 16 horas, tras lo cual se calienta a unos 60° durante 2 horas. Después de en-

5 friar, la solución se concentra parcialmente, se diluye luego
con unas 5 partes en volumen de tetrahidrofurano y se enfria
a 0° aproximadamente. A esta mezcla se añade entonces, gota a
gota, una solución consistente en 1,25 partes de yodo disuel-
tas en 5 partes en volumen de tetrahidrofurano. Una vez com-
pletada la adición, la mezcla se distribuye entre éter y áci-
do clorhídrico. La capa de éter se separa, se lava sucesiva-
mente con sulfito sódico acuoso, diluido, y agua, se seca en-
tonces sobre sulfato sódico anhidro y se separa el disolvente
10 bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica por
cromatografía sobre una columna de gel de sílice, seguido
por elución con hexano, para proporcionar el yoduro de
4-metil-4-trietilsililoxi-trans-1-octenilo. Este compuesto se
caracteriza por máximos de espectro de resonancia magnética
nuclear en aproximadamente δ 1,15 y δ 5,95.

EJEMPLO 2

20 A una solución de 3,7 partes de yoduro de 4-metil-
4(RS)-trietilsililoxi-trans-1-octenilo en 10 partes en volumen
de éter, en una atmósfera de nitrógeno, se añade, a -60°,
4,7 partes en volumen de una solución de n-butil-litio en he-
xano, 2,14 M. Esta mezcla se agita durante unos 30 minutos,
al término de cuyo tiempo se añade con agitación una solución
consistente en 4,46 partes de 1-pentinitruro de cobre/bis-hexa-
metilfosforotriamida (preparado a partir de 1-pentinitruro de
25 cobre y hexametilfosforotriamida) disueltas en 10 partes en
volumen de éter. La agitación se continua durante 10 minutos,
al final de cuyo tiempo se añade gota a gota una solución
consistente en 1,6 partes de 7-(3(RS)-tetrahidropiran-2-il-
oxi-5-oxociclopent-1-eno)heptanoato de metilo disuelto en 5
30 partes en volumen de éter. La mezcla de reacción se agita a

unos -60° durante 2 horas aproximadamente, y luego a unos -40° durante 1 hora más. La mezcla de reacción se distribuye entre éter y ácido clorhídrico diluido y la capa de éter se separa, se lava con agua, se filtra, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se separa el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice, empleando 5 % de acetato de etilo y benceno como eluente. La separación del disolvente del eluado, proporciona el 7- $\sqrt{3}$ (R)-(tetrahidropirano-2-iloxi)-2 β -(4-metil-4(RS)-trietilsililoxi-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano $\sqrt{7}$ -1 α -heptanoato de metilo racémico.

Una solución consistente en 2 partes de este último compuesto, disuelto en 50 partes en volumen de una mezcla de ácido acético/agua/tetrahidrofurano 3:1:1, se deja reposar a temperatura ambiente durante 16 horas aproximadamente, tras lo cual se diluye con éter. La solución etérea se lava varias veces con agua, se seca entonces sobre sulfato sódico anhidro, se separa el disolvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice, utilizando como eluente 60 % de acetato de etilo en hexano. Este eluado proporciona, como un aceite amarillo, 7- $\sqrt{3}$ (R)-hidroxi-2 β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano $\sqrt{7}$ -1 α -heptanoato de metilo racémico. Este compuesto está caracterizado por máximos de espectro de resonancia magnética nuclear en δ 0,93, δ 1,21 y δ 4,07.

Esta última mezcla isomérica se separa por medio de cromatografía para proporcionar 7- $\sqrt{3}$ (R)-hidroxi-2 β -(4(R)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano $\sqrt{7}$ -1 α -heptanoato de metilo racémico y 7- $\sqrt{3}$ (R)-hidroxi-2 β -(4(S)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano $\sqrt{7}$ -1 α -heptanoato de

metilo racémico.

EJEMPLO 3

5 Cuando en el procedimiento del ejemplo 2 se utiliza una cantidad equivalente de 7-(3(RS)-tetrahidropiran-2-iloxi-5-oxociclopent-1-eno)hept-5-cis-enoato de metilo, se obtiene 7- $\sqrt{3}$ (R)-hidroxi-2 β -(4(R)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano γ -1 α -hept-5-cis-enoato de metilo racémico y 7- $\sqrt{3}$ (R)-hidroxi-2 β -(4(S)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano γ -1 α -hept-5-cis-enoato de metilo racémico.

10 EJEMPLO 4

Una mezcla consistente en 25 partes de 7- $\sqrt{3}$ (R)-hidroxi-2 β -(4(S)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano γ -1 α -heptanoato de metilo racémico, 10 partes de anhídrido acético y 10 partes de piridina, se deja reposar a temperatura ambiente durante unas 16 horas, tras lo cual se vierte cuidadosamente en ácido cítrico acuoso en exceso, frío. La mezcla acuosa resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante 1 hora aproximadamente, tras lo cual se extrae varias veces con éter. Los extractos etéreos combinados se lavan con agua fría, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran a presión reducida. El residuo resultante se purifica por adsorción en una columna cromatográfica de ácido silícico, seguido por elución con acetato de etilo en benceno, para proporcionar 7- $\sqrt{3}$ (R)-acetoxi-2 β -(4(S)-acetoxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano γ -1 α -heptanoato de metilo racémico.

25 EJEMPLO 5

30 A una solución de 2 partes de trietilsililéter de 4-metil-1-octin-4(RS)-ol en aproximadamente 10 partes en volumen de hexano, se añaden, a -30°, 7 partes de una solución

5 en tolueno de hidruro de diisobutilaluminio al 20 % y la mezcla de reacción resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante unas 16 horas, tras lo cual se calienta a unos 60° durante 2 horas, se enfría a -60° y se añaden 0,96 partes de 3-hidroxi-5-oxociclopent-1-enooheptanoato de metilo disuelto en 10 partes en volumen de éter. La agitación a -60° se continúa durante 2-3 horas. La mezcla de reacción se distribuye luego entre éter y ácido clorhídrico 1 N y la capa de éter se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se separa el disolvente a presión reducida. La cromatografía sobre una columna de gel de sílice, seguido por elución con 10 % de acetato de etilo en benceno, proporciona 7- $\sqrt{3}$ (S)-hidroxi-2 β -(4-metil-4(RS)-triethylsilyloxi-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano γ -1 α -heptanoato de metilo racémico.

15 Este último producto se disuelve en una solución de ácido acético/agua/tetrahidrofurano 3:1:1 y se mantiene a temperatura ambiente durante unas 16 horas, tras lo cual la mezcla de reacción se extrae con éter. La capa de éter se lava varias veces con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se separa el disolvente. El residuo se cromatografía entonces en una columna de gel de sílice para proporcionar 7- $\sqrt{3}$ (S)-hidroxi-2 β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano γ -1 α -heptanoato de metilo racémico.

EJEMPLO 6

25 La sustitución de una cantidad equivalente de triethylsilyléter de 4,5,5-trimetil-1-octin-4(RS)-ol en el procedimiento del ejemplo 5, se traduce en el 7- $\sqrt{3}$ (S)-hidroxi-2 β -(4(RS)-hidroxi-4,5,5-trimetil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano γ -1 α -heptanoato de metilo racémico que exhibe máximos de resonancia magnética nuclear en δ 0,87, δ 1,2, δ 3,68 y δ 5,7.

30

EJEMPLO 7

A una solución de 0,368 partes de 7- β (R)-hidroxi-2 β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano/ γ -1 α -heptanoato de metilo racémico en unas 5 partes en volúmen de tetrahidrofurano, enfriado a -78°, se añaden gota a gota 3,32 partes en volúmen de una solución 0,9 N en tetrahidrofurano de perhidro-9 β -borafenilhidruro de litio. La solución se agita durante unos 20 minutos a -78°, tras lo cual se enfría con agua y se deja calentar a temperatura ambiente. La extracción con éter proporciona una solución orgánica, que se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se separa bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto. La purificación del producto en bruto se efectúa por cromatografía sobre gel de sílice seguido por elución con acetato de etilo, para proporcionar el 7- β (R)-hidroxi-2 β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5(S)-hidroxociclopentano/ γ -1 α -heptanoato de metilo racémico que exhibe máximos de resonancia magnética nuclear en aproximadamente δ 0,91, δ 1,16, δ 3,67, δ 3,91 y δ 4,17.

EJEMPLO 8

La sustitución de una cantidad equivalente de 7-(3(RS)-tetrahidropiran-2-iloxi-5-oxociclopent-1-eno)heptanoato de tetrahidropiran-2-ilo en el procedimiento del ejemplo 2, proporciona ácido 7- β (R)-hidroxi-2 β -(4(R)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano/ γ -1 α -heptanóico racémico y ácido 7- β (R)-hidroxi-2 β -(4(S)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano/ γ -1 α -heptanóico racémico.

EJEMPLO 9

A una solución de 2,4 partes de trietilsililéter de 4-metil-1-octin-4(RS)-ol en unas 15 partes en volúmen de éter

enfriado a -40° , se añaden 4,7 partes en volúmen de n-butillitio en hexano 2,14 M y la mezcla así producida se agita a temperatura ambiente durante unos 30 minutos, tras lo cual se enfria a unos -40° y se añaden 3,7 partes de cloruro de dimetilaluminio al 25 % en hexano. Después de agitarse la mezcla a temperatura ambiente durante unos 30 minutos, se añade gota a gota una solución de 1,2 partes de 7-(3(RS)-hidroxi-5-oxociclopent-1-eno)heptanoato de metilo en 10 partes en volúmen de éter. Tras la agitación a temperatura ambiente durante 4-5 horas, se distribuye la mezcla entre éter y ácido clorhídrico diluido. La capa de éter se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se separa bajo presión reducida. El residuo resultante se disuelve en una solución 3:1:1 de ácido acético:agua:tetrahidrofurano y se deja reposar a temperatura ambiente durante unas 16 horas. La extracción con éter proporciona una solución orgánica, que se lava con agua, se seca entonces sobre sulfato sódico anhidro, se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y se adsorbe en una columna cromatográfica de gel de sílice. La elución con acetato de etilo al 30 % en hexano, proporciona 7- $\sqrt{3}$ (S)-hidroxi-2 β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-1-octinil)-5-oxociclopentano γ -1 α -heptanoato de metilo racémico, caracterizado por máximos de resonancia magnética nuclear en δ 0,93, δ 1,28, δ 2,8 y δ 3,69.

EJEMPLO 10

A una mezcla de 43,5 partes de magnesio en 125 partes en volúmen de éter, se añade una porción de una solución que contiene 84 partes de metilciclohexilmetiloetona y 71,4 partes de bromuro de propargilo en una solución consistente en 60 partes en volúmen de benceno y 180 partes en volúmen

de éter. Después de la adición de 0,05 partes de cloruro mer-
cúrico para iniciar la reacción, se añade gota a gota el resto
de los reactantes. La mezcla de reacción se calienta a la tem-
peratura de reflujo durante unos 15 minutos, se deja enfriar
a temperatura ambiente se vierte entonces cuidadosamente en
ácido clorhídrico diluido frío. La fase acuosa se separa, se
extracta con éter y los extractos etéreos combinados se lavan
sucesivamente con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado
y cloruro sódico acuoso saturado, se seca sobre sulfato sódico
anhidro y se evapora hasta sequedad. La destilación en vacío
del residuo proporciona 4-ciclohexilmetil-4-metil-1-butin-4-
(RS)-ol.

La sustitución de una cantidad equivalente de 4-ciclo-
hexilmetil-4-metil-1-butin-4(RS)-ol en el procedimiento del
ejemplo 1, se traduce en la producción del trietilsililéter de
4-ciclohexilmetil-4-metil-1-butin-4(RS)-ol.

Sustituyendo una cantidad equivalente de trietil-
sililéter de 4-ciclohexilmetil-4-metil-1-butin-4(RS)-ol en el
procedimiento del ejemplo 1, se obtiene el yoduro de 4-ciclo-
hexilmetil-4-metil-4(RS)-trietilsililoxi-trans-1-butenil.

Cuando se emplea una cantidad equivalente de yoduro
de 4-ciclohexilmetil-4-metil-4(RS)-trietilsililoxi-trans-1-bu-
tenil en el procedimiento del ejemplo 2, se obtiene 7- $\sqrt{3}$ (R)-
(tetrahidropiran-2-iloxi)-2 β -(4-ciclohexilmetil-4-metil-4(RS)-
trietilsililoxi-trans-1-butenil)-5-oxociclopentano-7- α -hepta-
noato de metilo racémico y 7- $\sqrt{3}$ (R)-hidroxi-2 β -(4-ciclohexil-
metil-4(RS)-hidroxi-4-metil-trans-1-butenil)-5-oxociclopenta-
no-7- α -heptanoato de metilo racémico.

EJEMPLO 11

Una solución consistente en 1 parte de 7- $\sqrt{3}$ (R)-hidro-

xi-2 β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano γ -1 α -heptanoato de metilo racémico en 50 partes en volúmen de ácido acético al 90 %, se calienta a unos 60 $^{\circ}$ bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas aproximadamente, tras lo cual se enfría, se diluye con éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad para proporcionar 7- $\sqrt{2}$ β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopent-3-eno γ -1 α -heptanoato de metilo racémico, caracterizado por un máximo de absorción ultravioleta en aproximadamente 217 milimicras con un coeficiente de extinción molecular de 9.000 aproximadamente.

EJEMPLO 12

Una solución de 1,85 partes de yoduro de 4(RS)-tri-etilsililoxi-4-metil-trans-1-octenil en 10 partes en volúmen de éter, se enfría a unos -60 $^{\circ}$ y se añaden 2,33 partes en volúmen de una solución de n-butil-litio en hexano, 2,14 M. La mezcla se agita durante unos 30 minutos, al término de cuyo tiempo se añade una solución de 1-pentíniluro de cobre/bis-hexametilfosforotriamida (preparada a partir de 0,65 partes de pentínil-cobre y 1,63 partes de hexametilfosforotriamida) en 5 partes en volúmen de éter. La mezcla resultante se agita a -60 $^{\circ}$ durante 10 minutos y se añade una solución de 0,75 partes de tetrahidropiran-2-il-5-oxociclopent-1-enheptanoato en 3 partes en volúmen de éter. La mezcla se agita primero a -60 $^{\circ}$ durante 1 hora, luego a -20 $^{\circ}$ durante 1 hora más y por último se diluye con éter. La solución etérea se lava sucesivamente con ácido clorhídrico diluido y agua, tras lo cual se concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se extracta con una mezcla 10:1:1 de acetona:metanol:ácido clorhídrico 1N y el extracto se deja reposar a temperatura am-

biente durante unas 3 horas, y se diluye entonces con éter, extractándose a continuación con carbonato potásico acuoso al 5 %. El extracto alcalino se lava con éter, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. La solución etérea resultante se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se separa a presión reducida para proporcionar el ácido 7- β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano/-1 α -heptanóico racémico, que exhibe un máximo de resonancia magnética nuclear en aproximadamente δ 0,9, δ 1,13, δ 5,05 y δ 5,55.

EJEMPLO 13

Una mezcla que contiene 3 partes de 4,5,5-trimetil-1-octin-4(RS)-ol, 3,3 partes de cloruro de trietilsililo, 3,4 partes de imidazol y 5 partes en volumen de dimetilformamida, se agita a la temperatura de reflujo durante unas 16 horas, tras lo cual se enfría y se distribuye entre agua y éter. La solución etérea se separa, se lava varias veces con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida para dar el trietilsililéter de 4,5,5-trimetil-1-octin-4(RS)-ol.

Una mezcla que consiste en 2,68 partes de trietilsililéter de 4,5,5-trimetil-1-octin-4(RS)-ol y 2 partes de catecol borano, se mantiene en una atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente durante unas 48 horas. La mezcla se distribuye entre agua y hexano y la capa de hexano se lava sucesivamente con carbonato potásico acuoso e hidróxido potásico acuoso, tras lo cual se extrae varias veces con una solución que contiene 35 partes de hidróxido potásico, 25 partes de agua y 100 partes en volumen de metanol. Los extractos alcalinos últimos se combinan, se enfrían a 0,5 $^{\circ}$, y se acidifica con ácido clor-

hídrico diluido. La extracción de la mezcla acídica con éter proporciona una solución orgánica, que se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad bajo presión reducida para proporcionar el ácido 4,5,5-trimetil-4(RS)-trietilsililoxi-trans-1-octenil borónico.

EJEMPLO 14

A una solución de 1,5 partes de ácido 4,5,5-trimetil-4(RS)-trietilsililoxi-trans-1-octenil borónico, en 15 partes en volúmen de metanol, se añade una solución de 0,45 partes de hidróxido sódico en 5 partes de agua. A la mezcla se añade entonces gota a gota, a unos 0°, 1,5 partes de yodo disuelto en 30 partes de metanol. Terminada la adición, la mezcla de reacción se diluye con éter, se lava sucesivamente con sulfito sódico acuoso al 1 % y agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se separa bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica por adsorción en una columna cromatográfica de gel de sílice, seguido por elución con hexano, para proporcionar el yoduro de 4,5,5-trimetil-4(RS)-trietilsililoxi-trans-1-octenil.

EJEMPLO 15

Cuando en el procedimiento del ejemplo 2, se sustituye una cantidad equivalente de yoduro de 4,5,5-trimetil-4(RS)-trietilsililoxi-trans-1-octenil, se obtiene 7- β (R)-tetrahidropiran-2-iloxi-2 β -(4,5,5-trimetil-4(RS)-trietilsililoxi-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano/-1 α -heptanoato de metilo racémico.

La disociación del grupo trietilsililoxi se consigue por el procedimiento del ejemplo 2, proporcionando así el producto en bruto, el cual se purifica por medio de cromatografía para producir el 7- β (R)-hidroxi-2 β -(4(RS)-hidroxi-4,5,5-tri-

metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano/1 α -heptanoato de metilo racémico, caracterizado por máximos de resonancia magnética nuclear en δ 0,87, δ 0,89, δ 1,2, δ 5,43 y δ 5,74, 7- $\sqrt{3}$ (R)-hidroxi-2 β -(4(S)-hidroxi-4,5,5-trimetil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano/1 α -heptanoato de metilo racémico y 7- $\sqrt{3}$ (R)-hidroxi-2 β -(4(R)-hidroxi-4,5,5-trimetil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano/1 α -heptanoato de metilo racémico.

EJEMPLO 16

A una solución de 6,8 partes de 3-metil-1-butino en 50 partes en volumen de éter, enfriado a -40° , se añaden gota a gota 46,7 partes en volumen de n-butil-litio en hexano, 2,14 M. La solución resultante se deja calentar a temperatura ambiente y se almacena a esta temperatura durante 15-30 minutos aproximadamente, tras lo cual se enfría de nuevo a -40° y se añaden 10,8 partes de cloruro de trimetilsililo. La temperatura se deja subir a la temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 1 hora aproximadamente, al final de cuyo tiempo se añaden gota a gota 46,7 partes en volumen de n-butil-litio en hexano, 2,14 M. La mezcla de reacción resultante se calienta a la temperatura de reflujo durante unas 18 horas, se enfría luego a unos -10° y se añaden 8,6 partes de 2-hexanona. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, se agita luego durante unas 2 horas y se vierte en una mezcla de éter y ácido clorhídrico diluido. La capa de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se separa el disolvente bajo presión reducida y se destila en vacío para proporcionar (4(RS)-hidroxi-3,3,4-trimetil-1-octenil)trimetilsilano, caracterizado por un máximo de absorción infrarroja en aproximadamente 2160 cm^{-1} .

Una mezcla de 1 parte de (4(RS)-hidroxi-3,3,4-trime-

til-1-octinil)trimetilsilano, 1 parte de fluoruro potásico y 5 partes en volumen de dimetilformamida, se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante unas 16 horas, tras lo cual se diluye con éter y agua. La capa de éter se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se separa el disolvente bajo presión reducida para proporcionar el 3,3,4-trimetil-1-octin-4(RS)-ol, que exhibe un máximo de absorción infrarroja en aproximadamente 3320 cm^{-1} .

Cuando una cantidad equivalente de 3,3,4-trimetil-1-octin-4(RS)-ol se somete a los procesos sucesivos de los ejemplos 13 y 14, se obtiene entonces el yoduro de 3,3,4-trimetil-4(RS)-trietilsililoxi-trans-1-octenilo.

La sustitución de una cantidad equivalente de yoduro de 3,3,4-trimetil-4(RS)-trietilsililoxi-trans-1-octenilo en el procedimiento del ejemplo 2, se traduce en la obtención de 7- \sphericalangle 3(R)-hidroxi-2 β -(4(RS)-hidroxi-3,3,4-trimetil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano- \sphericalangle -1 α -heptanoato de metilo racémico.

EJEMPLO 17

Una solución consistente en 0,096 partes de 7- \sphericalangle 3(R)-hidroxi-2 β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano- \sphericalangle -1 α -heptanoato de metilo en 20 partes en volumen de alcohol isopropílico, se sacude con hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica, en presencia de 0,02 partes de un catalizador de paladio sobre carbón, al 5 %, hasta que se absorbe un equivalente molecular de hidrógeno. La solución se filtra entonces para separar el catalizador y el filtrado se concentra hasta sequedad, para proporcionar el 7- \sphericalangle 3(R)-hidroxi-2 β -(4(RS)-hidroxi-4-metiloctil)-5-oxociclopentano- \sphericalangle -1 α -heptanoato de metilo racémico.

EJEMPLO 18

Una solución consistente en 0,07 partes de ácido 7- β (R)-hidroxi-2- β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano/-1 α -heptanóico racémico y 2 partes en volúmen de tetrahidrofurano, se trata con 0,15 partes de 1-isopropil-3-p-toliltriazeno. La mezcla resultante se calienta a 50-60° durante 1 hora aproximadamente, se enfria luego a temperatura ambiente, se diluye con éter, se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N y solución diluida de carbonato potásico y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa entonces por evaporación bajo presión reducida y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice empleando acetato de etilo al 100 % como eluente, para proporcionar 7- β (R)-hidroxi-2- β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano/-1 α -heptanoato de isopropilo racémico, caracterizado por máximos de resonancia magnética nuclear en δ 0,93, δ 1,19, δ 1,21, δ 1,27 y δ 4,07.

EJEMPLO 19

Una mezcla consistente en 0,24 partes de 3(RS)-hidroxi-5-oxociclopent-1-eno-heptanoato de metilo, 0,2 partes de ácido 2(S)-aminoxiisocaprónico y 4 partes de metanol, se trata con 0,5 partes de piridina. La mezcla resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante unas 16 horas tras lo cual se vierte en una mezcla consistente en 45 partes de acetato de etilo y 20 partes en volúmen de ácido clorhídrico 0,5 N. La capa de acetato de etilo se separa, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa por evaporación bajo presión reducida y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice utilizando una solución en cloroformo, al 1 %, de acetato de etilo, como

eluyente, para proporcionar, sucesivamente, 3(R)-hidroxi-5-(1-carboxiisocamil)oxiimino/ciclopent-1-enoheptanoato de metilo, que funde a 62-63° aproximadamente y 3(S)-hidroxi-5-(1-carboxiisocamil)oxiimino/ciclopent-1-enoheptanoato de metilo.

5 Cada una de las oximas anteriores se mezcla con 1,5 partes de acetato amónico, una parte de ácido acético, 10 partes de agua, 27 partes de tetrahidrofurano y 3 partes en volumen de una solución acuosa al 20 % de tricloruro de titanio y se agita a 60° durante unas 16 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno. Cada mezcla se diluye con éter y se
10 extracta con agua. La capa de éter se separa, se lava sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso al 2 % y agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se separa a presión reducida para dar, respectivamente, 3(R)-hidroxi-
15 5-oxociclopent-1-enoheptanoato de metilo y 3(S)-hidroxi-5-oxociclopent-1-enoheptanoato de metilo.

EJEMPLO 20

Cuando una cantidad equivalente de 4-metil-1-nonin-4(RS)-ol se somete a los procesos sucesivos descritos
20 en los ejemplos 1 y 2, se obtiene 7-(3(R)-hidroxi-2 β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-trans-1-nonenil)-5-oxociclopentano)-1 α -heptanoato de metilo racémico, caracterizado por máximos de resonancia magnética nuclear en aproximadamente δ 0,93, δ 1,21 y δ 4,07.

EJEMPLO 21

25 Cuando una cantidad equivalente de 4-butil-1-octin-4(RS)-ol se somete a los procesos sucesivos descritos en los ejemplos 1 y 2, se obtiene 7-(3(R)-hidroxi-2 β -(4-butil-4(RS)-hidroxi-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano)-1 α -hep
30 tanoato de metilo racémico, caracterizado por máximos de

resonancia magnética nuclear en δ 0,93, δ 3,67 y δ 4,05.

EJEMPLO 22

5 Cuando se sustituyen cantidades equivalentes de 7- $\sqrt{3}$ (S)-tetrahidropiran-2-iloxi-5-oxociclopent-1-eno/heptanoato de metilo y yoduro de 4-metil-4(RS)-trietilsililoxi-trans-1-octenilo en los procedimientos del ejemplo 2, se obtienen 7- $\sqrt{3}$ (S)-hidroxi-2 β -(4(S)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano γ -1 α -heptanoato de metilo y 10 7- $\sqrt{3}$ (S)-hidroxi-2 β -(4(R)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano γ -1 α -heptanoato de metilo.

EJEMPLO 23

15 A una solución de 1,26 partes de 4-metil-1-octin-4(RS)-ol en 10 partes en volumen de etilenglicoldimetiléter, enfriado a unos -40° , se añaden gota a gota 4 partes en volumen de n-butil-litio en hexano, 2,5 M. Se retira el baño de enfriamiento y se añaden 4 partes de hexafluorofosfato de 20 trimetiloxonio. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora aproximadamente, se diluye luego con éter, se lava sucesivamente con ácido clorhídrico diluido y agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se retira el disolvente a presión reducida, para proporcionar el metiléter de 4-metil-1-octin-4(RS)-ol.

EJEMPLO 24

25 Cuando una cantidad equivalente de metiléter de 4-metil-1-octin-4(RS)-ol se somete a los procesos sucesivos descritos en los ejemplos 1 y 2, se produce el 7- $\sqrt{3}$ (R)-hidroxi-2 β -(4(RS)-metoxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano γ -1 α -heptanoato de metilo racémico.

EJEMPLO 25

30 Una solución consistente en 11,6 partes de ácido

4(RS)-trietilsililoxi-4-metil-trans-1-octenilborónico y 40 partes en volumen de cloruro de metileno, se enfría a -20° y se añaden gota a gota 6,4 partes de bromo. Una vez agitada la mezcla de reacción durante 1 hora aproximadamente, se
5 añade una solución de 2,16 partes de metóxido sódico en 20 partes en volumen en metanol y se continúa la agitación durante 1 hora más. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, se diluye luego con éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente
10 se retira bajo presión reducida. El producto en bruto se purifica por adsorción en una columna cromatográfica de gel de sílice, seguido por elución con hexano, para proporcionar el bromuro de 4(RS)-trietilsililoxi-4-metil-cis-1-octenilo.

EJEMPLO 26

15 Cuando se sustituye una cantidad equivalente de bromuro de 4(RS)-trietilsililoxi-4-metil-cis-1-octenil en el procedimiento del ejemplo 2, se obtiene el 7- $\sqrt{3}$ (R)-hidroxi-2 β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-cis-1-octenil)-5-oxociclopentano γ -1 α -heptanoato de metilo racémico, caracterizado por máximos de resonancia magnética nuclear en δ 0,93, δ 1,25, δ 4,03,
20 δ 5,33 y δ 5,93.

EJEMPLO 27

La sustitución de una cantidad equivalente de 7- $\sqrt{3}$ (R)-hidroxi-2 β -(4-ciclohexilmetil-4-metil-4(RS)-hidroxi-trans-1-butenil)-5-oxociclopentano γ -1 α -heptanoato de metilo racémico, en el procedimiento del ejemplo 21, se
25 traduce en la obtención de 7- $\sqrt{2}$ β -(4-ciclohexilmetil-4-metil-4(RS)-hidroxi-trans-1-butenil)-5-oxociclopent-3-eno γ -1 α -heptanoato de metilo racémico.

EJEMPLO 28

A una solución de 3,8 partes de 7- β (R)-hidroxi-2,3-(4(RS)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5-oxociclopentano γ -1 α -heptanoato de metilo racémico en 100 partes en volumen de

5 etanol, se añaden 0,4 partes de bicromhidruro sódico y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante unos 10 minutos, se diluye con éter, se lava sucesivamente con ácido clorhídrico diluido y agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra hasta sequedad para proporcionar el producto en bruto. La purificación por adsorción

10 sobre una columna cromatográfica de gel de sílice, seguido por elución con acetato de etilo, proporciona, sucesivamente, 7- β (R)-hidroxi-2 β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5(R)-hidroxociclopentano γ -1 α -heptanoato de metilo racémico y 7- β (R)-hidroxi-2 β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-5(S)-hidroxociclopentano γ -1 α -heptanoato de metilo

15 racémico.

EJEMPLO 29

A una solución consistente en 6,06 partes de magnesio, 15 partes en volumen de éter y 0,06 partes de cloruro

20 mercúrico, agitada a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se añade 0,5 partes en volumen de una solución consistente en 29,74 partes de bromuro de propargilo y 70 partes en volumen de éter. La mezcla resultante se enfría

25 luego a una temperatura de -10° a -15° y la solución restante de bromuro de propargilo se añade lentamente en un periodo de 45 minutos. Al término de la adición, se continua la agitación a -10° durante 15 minutos más. A la mezcla se añade

30 luego, con agitación, en 45 minutos, a una temperatura de -3° a -5° , una mezcla consistente en 22 partes de 3-hexin-2-ona

y 60 partes en volumen de benceno. Al término del periodo de adición, se continua la agitación durante unos 20 minutos a -3° y la mezcla de reacción se vierte entonces cuidadosamente en ácido sulfúrico diluido frio. La fase acuosa se separa, se extracta con éter y los extractos etéreos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad. La destilación en vacio del residuo proporciona 4-metil-1,5-octadiin-4(RS)-ol, caracterizado por máximos de adsorción infrarroja de aproximadamente 3620, 3330, 2250, 1385, 1355, 1085, 940 y 770 cm.^{-1}

Una mezcla consistente en 1,25 partes de 4-metil-1,5-octadiin-4(RS)-ol, 1,5 partes de cloruro de trietilsililo, 2,5 partes en volumen de dimetilformamida y 1 parte en volumen de trietilamina, se agita en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas aproximadamente. La mezcla se vierte entonces en benceno y se diluye con agua. Las capas se separan y se lava la capa orgánica sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, agua y bicarbonato potásico acuoso saturado, se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retira a presión reducida. La adsorción del residuo en una columna cromatográfica de gel de sílice, seguido por elución con hexano, proporciona el trietilsililéter de 4-metil-1,5-octadiin-4(RS)-ol.

EJEMPLO 30

La sustitución de una cantidad equivalente de trietilsililéter de 4-metil-1,5-octadiin-4(RS)-ol en el procedimiento del ejemplo 1, proporciona el yoduro de 4-metil-4-(RS)-trietilsililoxi-oct-5-in-trans-1-enilo.

EJEMPLO 31

La sustitución de una cantidad equivalente de yoduro de 4-metil-4(RS)-trietilsililoxi-oct-5-in-trans-1-enilo en el procedimiento del ejemplo 12, se traduce en la obtención de 7- \sphericalangle 3(R)-hidroxi-2 β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-oct-5-in-trans-1-enilo)-5-oxociclopentano-7-1 α -heptanoato de metilo racémico.

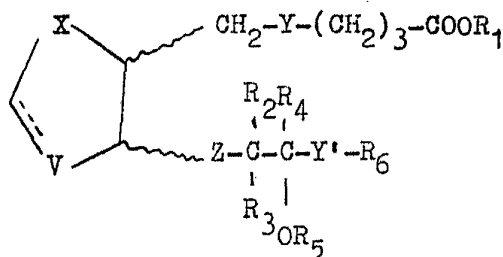
EJEMPLO 32

A una solución de 0,15 partes de 7- \sphericalangle 3(R)-hidroxi-2 β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-oct-5-in-trans-1-enil)-5-oxociclopentano-7-1 α -heptanoato de metilo racémico en una mezcla de 3 partes en volumen de benceno y 0,012 partes de quinolina, se añade 0,006 partes de un catalizador de paladio sobre sulfato de bario, al 5 %, y la mezcla resultante se sacude con hidrógeno, a presión atmosférica y temperatura ambiente, hasta que se absorbe un equivalente molecular de hidrógeno. El catalizador se separa entonces por filtración y el filtrado se lava sucesivamente con ácido clorhídrico diluido y agua, se seca luego sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retira bajo presión reducida y el producto en bruto resultante se purifica por absorción sobre una columna cromatográfica de gel de sílice, seguido por elución con acetato de etilo, para proporcionar 7- \sphericalangle 3(R)-hidroxi-2 β -(4(RS)-hidroxi-4-metil-trans-1-cis-5-octadienil)-5-oxociclopentano-7-1 α -heptanoato de metilo racémico.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con el nº 454.913 de 26 de marzo de 1.974; accogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO PROSTANOICO 16-OXIGENADOS; caracterizándose por lo siguiente:

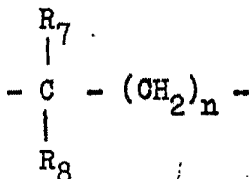
1.- Procedimiento para preparar derivados del ácido prostanoico 16-oxigenados, de fórmula general:



en la que R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono; R_4 es un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono; R_5 es hidrógeno, un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono o un radical alcanilo con 1 a 7 átomos de carbono; R_6 es un radical alquilo con 2 a 4 átomos de carbono o un radical cicloalquilo con 5 a 7 átomos de carbono; X es carbonilo, hidroximetileno o alcanilo metileno en donde la porción alcanilo contiene de 1 a 7

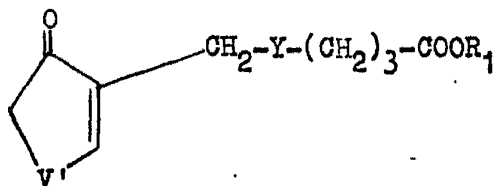
átomos de carbono; V es metileno, hidroximetileno o alcanoiloximetileno en donde la porción alcanoiloximetileno contiene de 1 a 7 átomos de carbono; Y es etileno o vinileno; Y' es vinileno, etinileno o el grupo

5



en donde n es el entero 0 ó 1 y R₇ y R₈ son hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono; Z es etileno, vinileno o etinileno; la línea de trazos representa un doble enlace opcional y las líneas onduladas representan la configuración estereoquímica alternativa alfa o beta o la mezcla epimérica; caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general

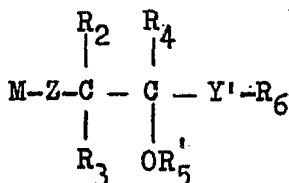
10



II

en la que R₁ e Y se definen como anteriormente y V' es metileno, hidroximetileno, alcanoiloximetileno en donde la porción alcanoiloximetileno contiene de 1 a 7 átomos de carbono, tetrahydrofuraniloximetileno, tetrahidropiran-2-iloximetileno o trialquil-sililoximetileno en donde la porción alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono; con un compuesto organometálico de fórmula general

15



III

20

5 en la que R_2, R_3, R_4, R_6, Z e Y' se definen como anteriormente;
te; R_5' es hidrógeno, un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono,
un radical alcanilo con 1 a 7 átomos de carbono, tetrahydrofurano, tetrahydropiran-2-ilo o trialkilsililo
en donde la porción alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y M es una mitad metálica activa que puede ser un solo átomo
de metal o un átomo metálico conteniendo además otros grupos para satisfacer la valencia; seguido opcionalmente por la hidrólisis de los grupos protectores, cuando se desee.

10 2.- Procedimiento para preparar derivados del ácido prostanóico 16-oxigenados, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 33 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15 Madrid, 20 OCT. 1975

G.D. SEARLE & CO.

I. GÓMEZ ACEBO Y MODET

F. p. Firmados L. Goeta Fernández

