

437037

17 JUN. 1975

P.- 60207

233686

Case 5415 A/B

Div I

MEMORIA DESCRIPTIVA

SEARCHED
INDEXED
SERIALIZED
FILED
COPY

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

A nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

con domicilio en 235 East 42nd Street, Nueva York,

Nueva York, Estados Unidos de América

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE CICLOPENTANO"

prioridad reivindicada: EE.UU. 13 de Julio de 1.970

Nº 271.220.

2.6.75

- 1 -

El presente invento se refiere a ciertos productos intermedios útiles en la preparación de análogos novedosos de las prostaglandinas naturales.

Las novedosas omaga-pentanorprostaglandinas substituidas en la posición 15- pueden encontrarse en la solicitud de Patente Española Nº 416.865.

Las prostaglandinas son ácidos grasos C-20 insaturados que muestran diversos efectos fisiológicos. Por ejemplo, las prostaglandinas de las series E y A son vasodilatadores potentes (Bergstrom y colaboradores, Acta Physiol. Scand. 64:332-33 1965 y Bergstrom y colaboradores, Life Sci. 6:449-455, 1967) y bajan la presión arterial sistémica (vasodepresión) al administrarse por vía intravenosa (Weeks y King, Federation Proc. 23:327, 1964; Bergstrom y colaboradores, 1965, op. cit.; Carlson y colaboradores, Acta Med. Scand. 183:423-430, 1968; y Carlson y colaboradores, Acta Physiol. Scand. 75:161-169, 1969). Otra acción fisiológica bien conocida de la PGE₁ y de la PGE₂ es la que

se refiere a su actividad broncodilatadora (Cuthbert, Brit. Med. J. 4:723-726), 1969).

Otra función fisiológica importante de las prostaglandinas naturales está relacionada con el ciclo reproductor. Se sabe que la PGE_2 posee la capacidad de provocar el parto (Karim y colaboradores, J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 77:200-210, 1970), de inducir el aborto terapéutico (Bygdeman y colaboradores, Contraception, 4, 293 (1971) y de ser útil en el control de la fecundación (Karim, Contraception, 3, 173 1971)). Se han obtenido patentes para varias prostaglandinas de las series E y F, como provocadoras del parto en mamíferos (patente belga 754,158 y patente alemana occidental 2.034,641), y para las PGF_1 , F_2 y F_3 útiles para controlar el ciclo reproductor (patente sudafricana 69/6089). Se ha demostrado que la luteolisis puede tener lugar como resultado de la administración de la $PGF_{2\alpha}$ [La bhetwar, Nature 230 528 (1971)] y, por tanto, las prostaglandinas son útiles en el control de la fecundación mediante un procedimiento en el cual no hay necesidad de estimular el músculo liso.

Otras acciones fisiológicas conocidas de la PGE_1 residen en la inhibición de la secreción de los ácidos gástricos (Shaw y Ramwell, en: Worcester Symp. on Prostaglandins Nueva York, Wiley, 1968, pp. 55-64) y también de la acumulación de plaquetas (Emmons y colaboradores, Brit. Med. J.

2:468-472, 1967).

Se sabe que dichos efectos fisiológicos se producen in vivo sólo durante un período breve, después de administrar una prostaglandina. Un grupo considerable de pruebas indica que la razón de este rápido cese de la actividad estriba en que las prostaglandinas naturales son desactivadas metabólicamente, de un modo rápido y eficaz, por la beta-oxidación de la cadena lateral del ácido carboxílico y por la oxidación del grupo 15alfa-hidroxi-
5 (Anggard y colaboradores, Acta. Physiol. Scand. 81 396 (1971), y las referencias antes citadas). Se ha demostrado que si un grupo 15-alquilo se coloca en las prostaglan-
10 dinas, dicha operación tiene el efecto de aumentar la duración de la acción posiblemente porque se impide la oxidación del hidroxilo C15 [Yankee y Bundy, JACS 94, 3651
15 (1972)], Kirton y Forbes, Prostaglandins, 1, 319 (1972).

Naturalmente, se consideró conveniente crear análogos de las prostaglandinas que tuvieran actividades fisiológicas equivalentes a las de los compuestos naturales, pero en los cuales se aumentara la selectividad de la acción y la duración de la actividad. Era de esperarse que un aumento en la selectividad de la acción atenuara los se-
20 veros efectos colaterales, particularmente los efectos colaterales gastrointestinales, que se observan a menudo después de la administración sistémica de las prostaglandinas
25

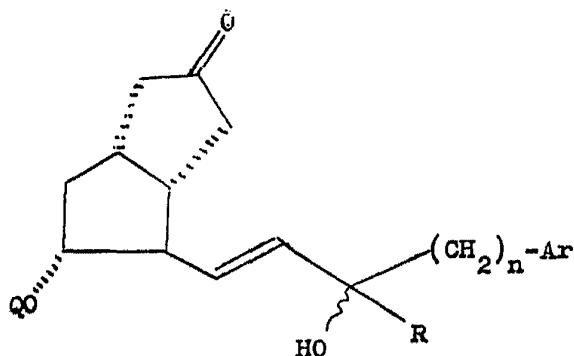
2.6.75

naturales (Lancet, 536, 1971).

Este invento comprende un derivado de ciclopentano de la estructura

5

10



15

en donde

Ar es α -furilo ó β -furilo; α -tienilo ó β -tienilo; α -naftilo ó β -naftilo; fenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3,4-metilendioxifenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo; o fenilo mono-sustituido en donde dicho sustituyente es halógeno, trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

20

n es un número entero de 0 a 5 con la condición de que cuando Ar es fenilo, fenilo sustituido o naftilo n es 0 ó 1;

R es hidrógeno o alquilo inferior; y

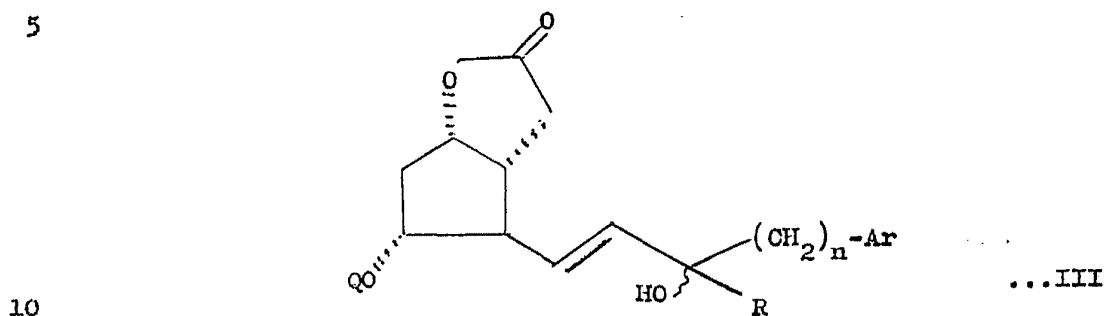
25

Q es hidrógeno o p-bifenilcarbonilo.

2.6.75

Adicionalmente, un aspecto del invento se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la siguiente estructura:

5



en la cual:

Ar es alfa- o beta-furilo; alfa- o beta-tienilo; alfa- o beta-naftilo; fenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3,4-metildioxifenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo; o fenilo monosustituido en el cual el sustituyente es halo, trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

n es un número entero comprendido entre 0 y 5, con la condición de que cuando Ar es fenilo, fenilo sustituido o naftilo, n es 0 ó 1;

R es hidrógeno o alquilo inferior y

Q es hidrógeno o p-bifenilcarbonilo,

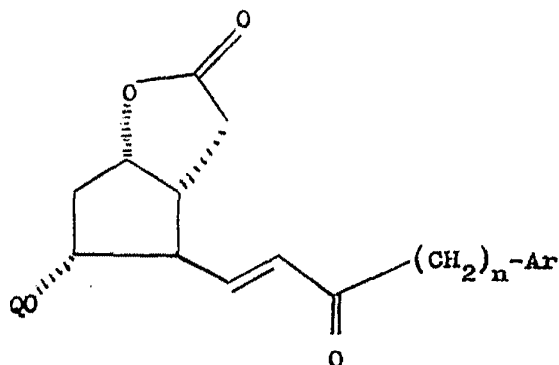
caracterizado por:

a) la reducción de un compuesto de fórmula IIA:

25

2.6.75

5



...IIIA

en la cual:

10

Ar, n y Q representan lo que se indica antes, para preparar un compuesto de fórmula III, antes indicada en la cual Ar, n y Q representan lo que se indica antes y R es hidrógeno y, si se desea, separar los isómeros 15alfa- y 15beta-;

15

b) el tratamiento de un compuesto de fórmula IIA, con un agente de alquilación adecuado, para producir un compuesto de fórmula III, en la cual Ar, n y Q representan lo que se indica antes y R es alquilo inferior;

20

y, si se desea, tratar un compuesto de fórmula III, en la cual Ar, n y R representan lo que se indica antes y Q es bifenilcarbonilo con K_2CO_3 , para preparar un compuesto de fórmula III en la cual Q es hidrógeno; y, si se desea, separar los isómeros 15alfa- y 15beta-.

25

A continuación se describen las secuencias de reacción empleando los compuestos de este invento:

2.6.75

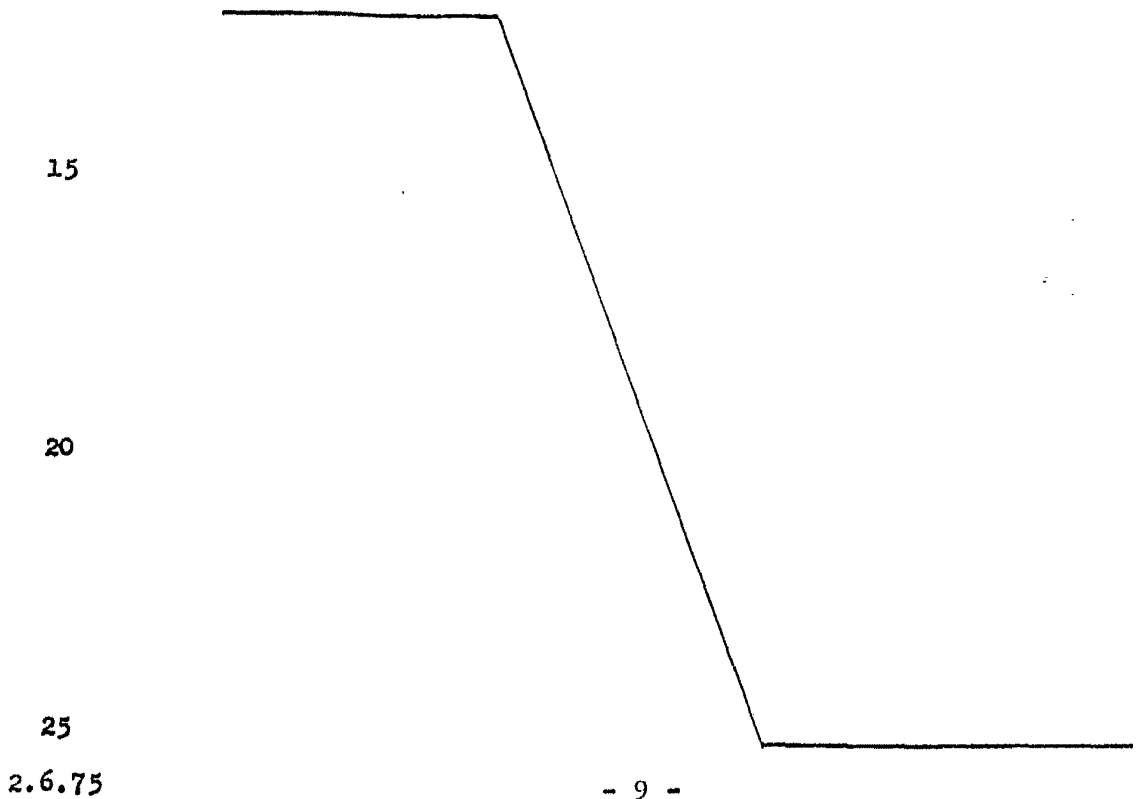
Como se muestra en el esquema A, la primera etapa (1 \longrightarrow 2) es la condensación del éster apropiado con un metilfosfonato de dialquilo para producir el cetofosfonato 2. De manera característica, el éster metílico conveniente se condensa con metilfosfonato de dimetilo.

En la etapa 2 \longrightarrow 3, el cetofosfonato 2 reacciona con el conocido aldehído II [Corey y colaboradores, *J. Org. Chem.*, 37, 3043 (1972)] para producir, después de una cromatografía o de una cristalización, la enona 3.

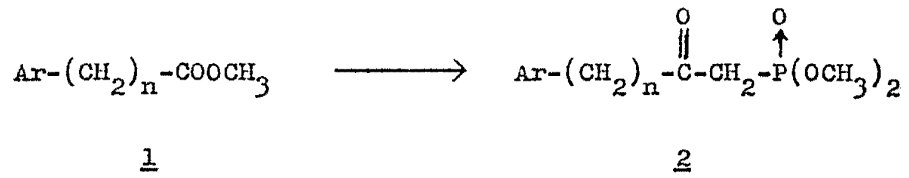
La enona 3 puede convertirse en una mezcla de alcoholes terciarios 13 y 14, por una reacción con alquilo de litio o reactivo Grignard apropiado, y los productos isoméricos 13 y 14 pueden separarse mediante una cromatografía de columna o de líquido a alta presión. La enona 3 puede reducirse con borohidruro de zinc a una mezcla de alcoholes, 4 y 5, los cuales pueden separarse como se indica antes. Se prefiere en especial el borohidruro trietilico de litio cuando conviene la reducción 1-2. En esta reacción, comúnmente se emplean éteres como el tetrahidrofurano o el 1,2 dimetoxi etano como disolventes, aunque de modo ocasional se prefiere el metanol para lograr especificidad en la reducción. En el esquema B se muestran otras transformaciones de 4.

La etapa 4 \longrightarrow 6 es una transesterificación catalizada con una base, en la cual se elimina el grupo pro

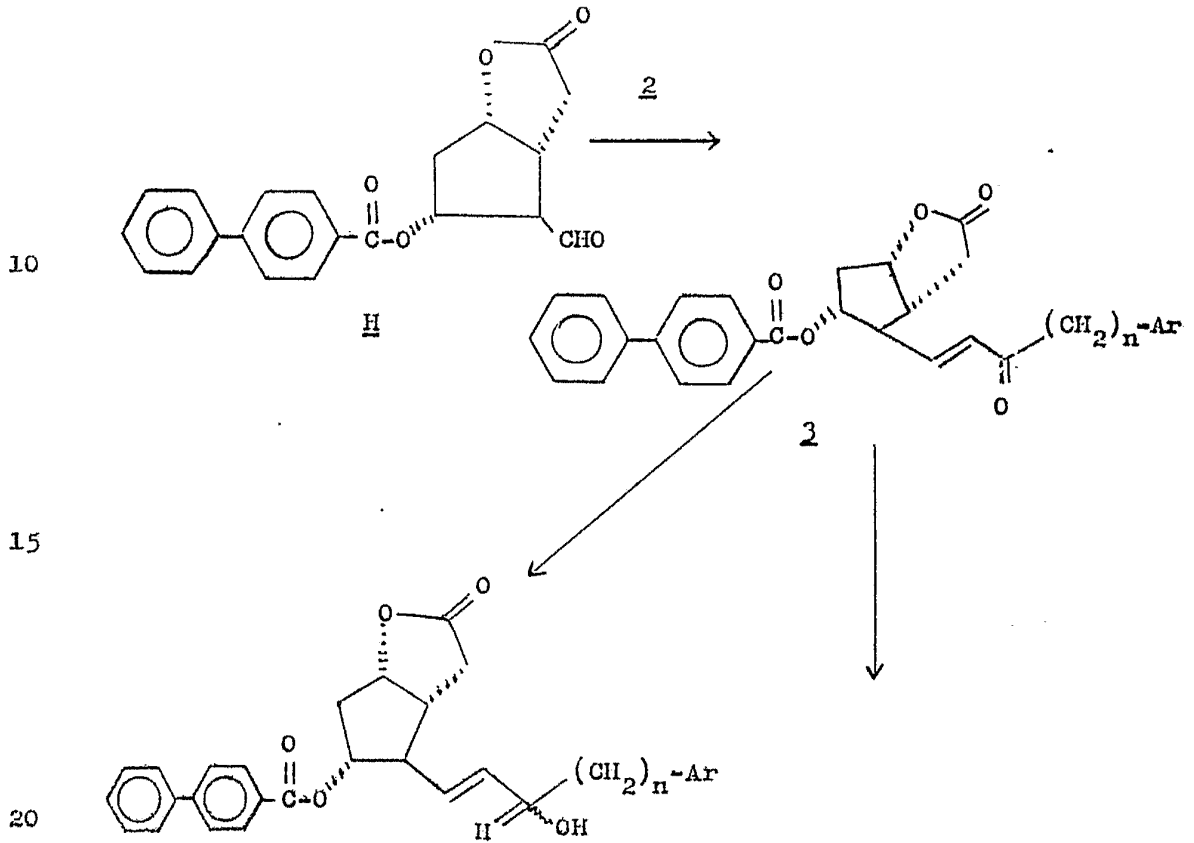
tector p-bifenilcarbonilo. Lo anterior se efectúa de la manera más conveniente con carbonato de potasio en metanol o en un disolvente a base de metanol y tetrahidrofurano. La etapa 6 → 7 implica la protección de los dos grupos hidroxilo libres con un grupo protector ácido-lábil. Cualquier grupo lábil suficientemente ácido resulta satisfactorio; sin embargo, el más usual es el tetrahidropiranylo, que puede incorporarse a la molécula por un tratamiento con dihidropirano y un catalizador ácido en un medio anhidro. Por lo general, el catalizador es el ácido p-toluenosulfónico.



Esquema A



5



15

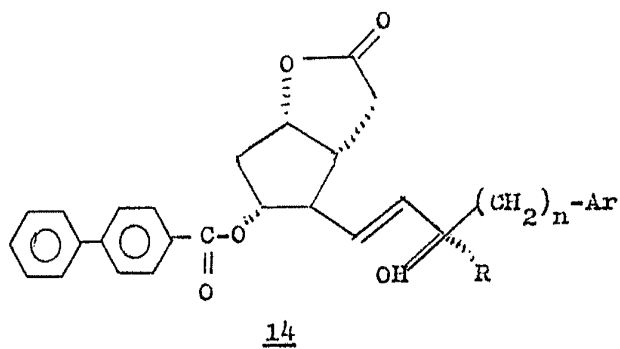
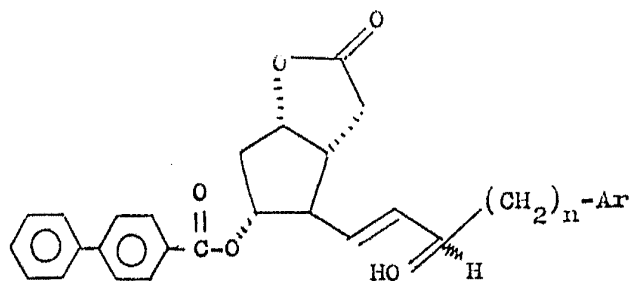
20

25

2.6.75

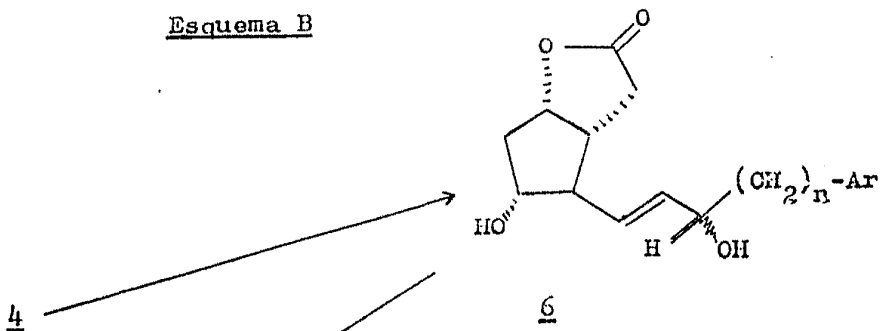
4

13

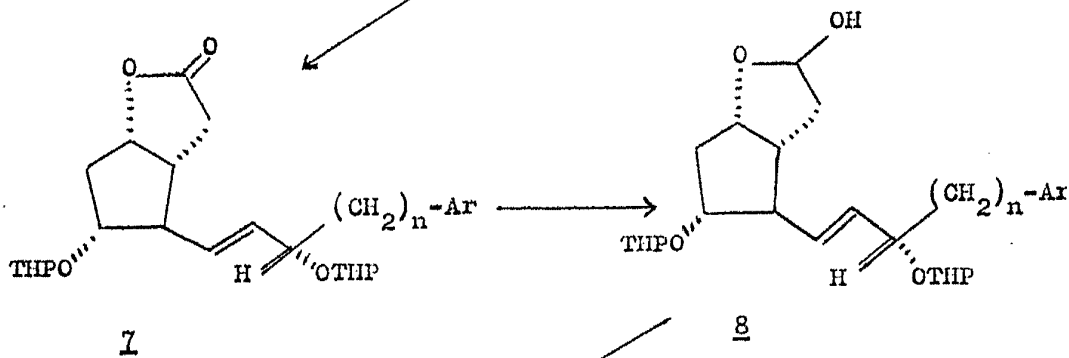


Esquema B

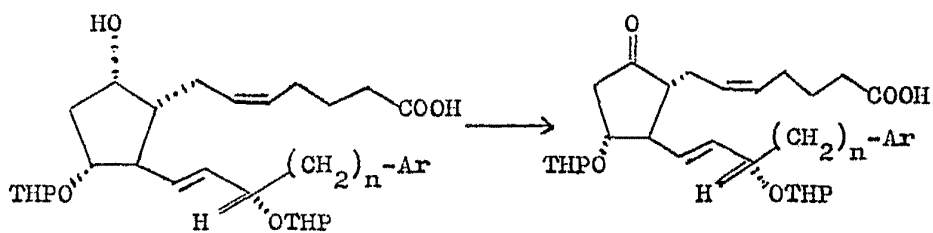
15



20



25
2.6.75

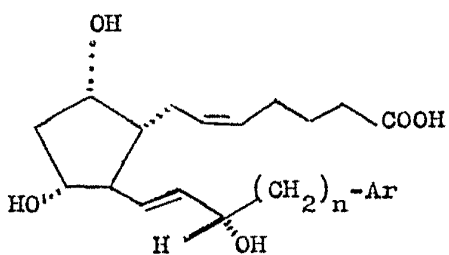


5

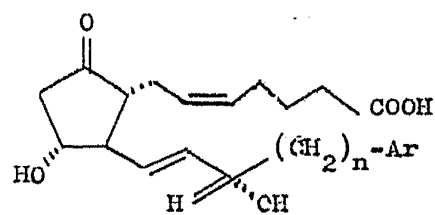
9

10

10

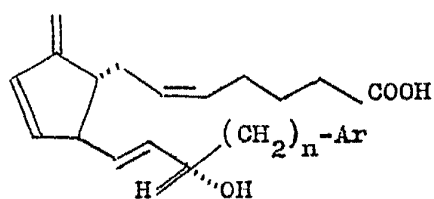


12



11

15



15

25

2.6.75

La etapa 7 \longrightarrow 8 es una reducción de la lactona 7 al hemiacetal 8, utilizando hidruro diisobutílico de aluminio en un disolvente inerte. Se prefieren temperaturas bajas de reacción, siendo comunes las de -60° a -70°C .
5 No obstante, pueden emplearse temperaturas más altas si no ocurre una sobrerreducción. El producto 8 se purifica, si se desea, mediante una cromatografía en columna.

La etapa 8 \longrightarrow 9 es una condensación Wittig en la cual el hemiacetal 8 reacciona con el bromuro de (4-carbohidroxi-n-butil)trifenilfosfonio en sulfóxido de dimetilo, en presencia de meturo metilsulfínico de sodio.
10 El producto 9 se purifica como en el caso anterior.

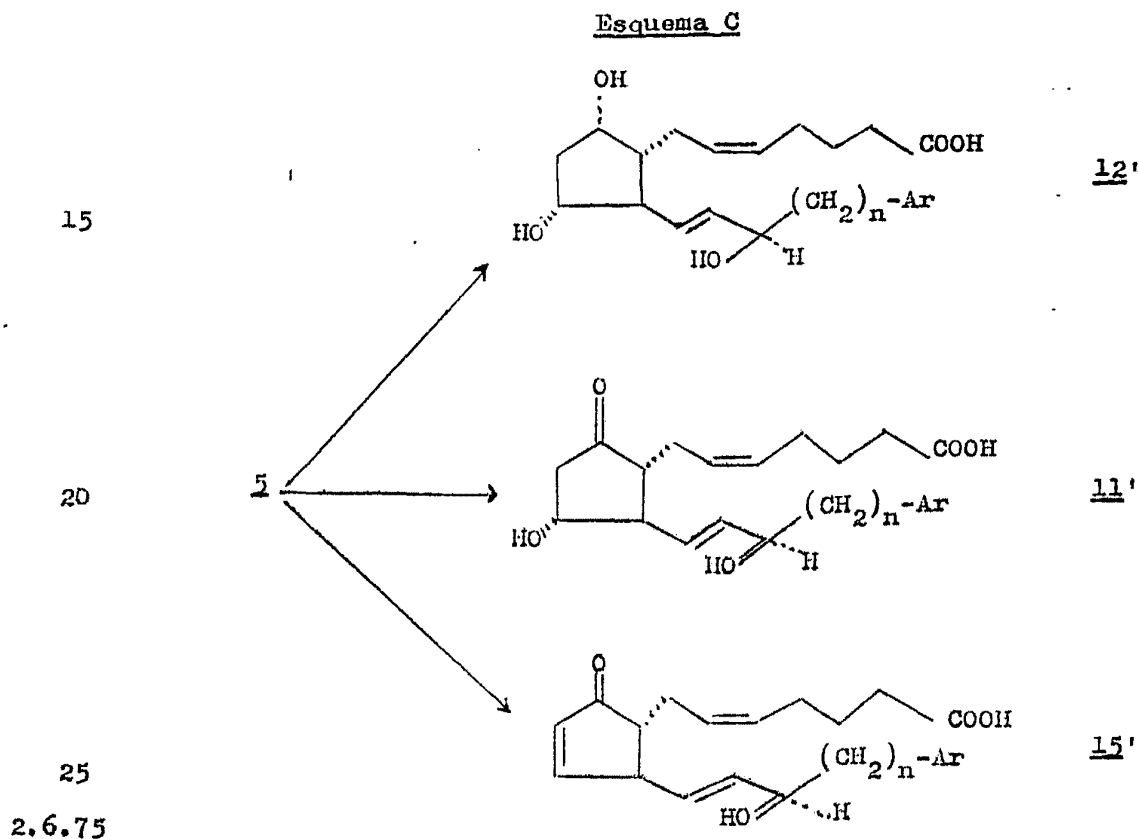
La conversión 9 \longrightarrow 12 es una hidrólisis ácida de los grupos tetrahidropiraniolo. Puede usarse cualquier ácido que no destruya la molécula durante la remoción del grupo protector; sin embargo, lo anterior se efectúa de la manera más frecuente utilizando ácido acético acuoso al 65%.
15 El producto se purifica como se indica previamente.

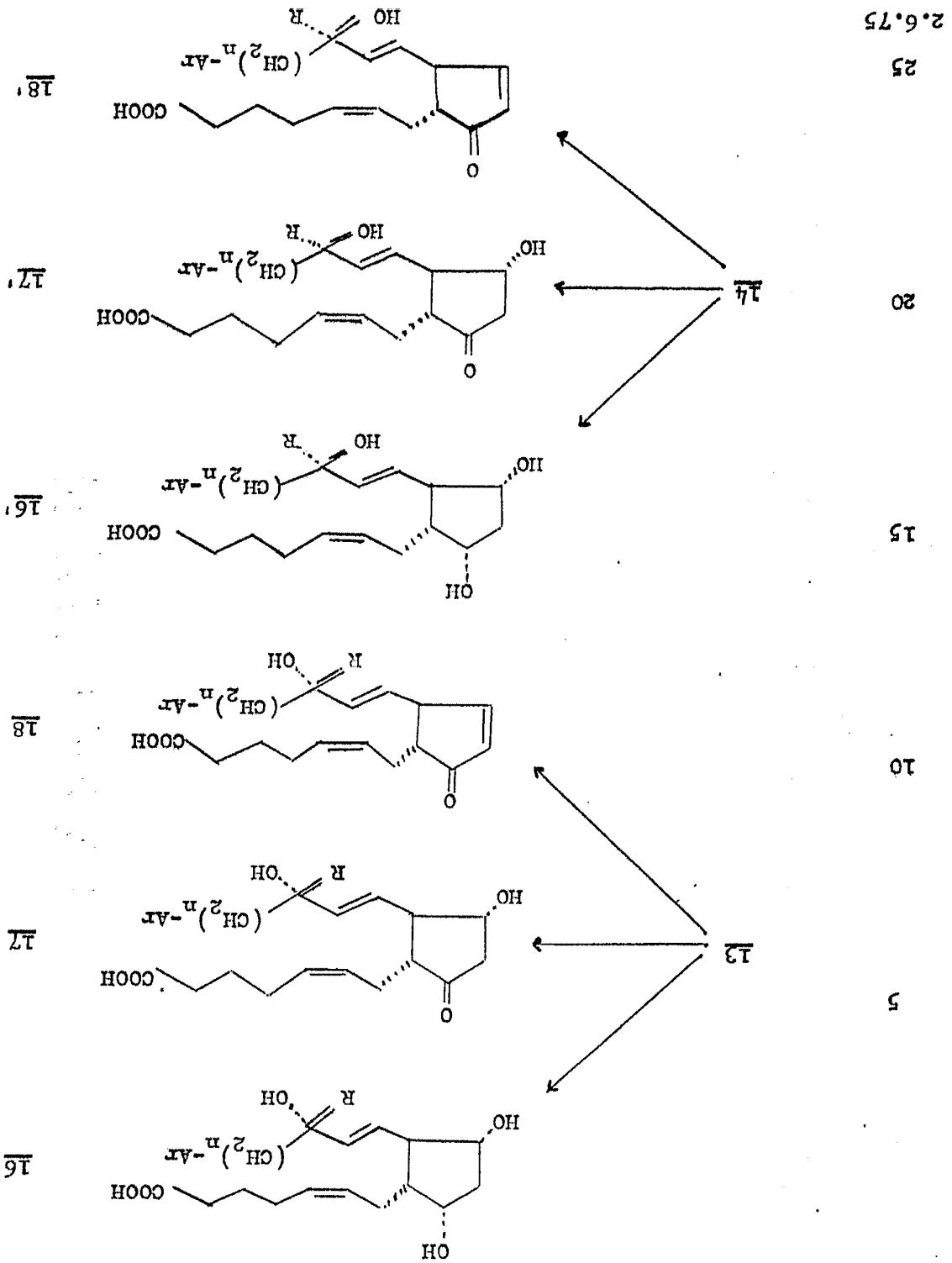
La etapa 9 \longrightarrow 10 es una oxidación del alcohol secundario 9 para convertirse en la cetona 10, lo cual se realiza empleando cualquier agente de oxidación que no ataque a las dobles ligaduras; sin embargo, comúnmente se prefiere el reactivo Jones. El producto se purifica como se indica con anterioridad.
20

25 La etapa 10 \longrightarrow 11 se lleva a cabo de la misma
2.6.75 - 13 -

manera que la etapa 9 \longrightarrow 12. El producto también se purifica.

La etapa 11 \longrightarrow 15 es una deshidratación catalizada por ácido. Cualquier ácido puede usarse, siempre que no produzca una descomposición extensiva del producto, pero el procedimiento más común consiste en disolver el producto 11 en un exceso de ácido fórmico al 97%, a lo cual sigue una dilución con agua helada y la extracción del producto después de que se ha consumido el material de partida. El producto se purifica como se indica antes.





Como se ilustra en el Esquema C, los productos 5, 13 y 14 pueden substituir a 4 en el Esquema B, para preparar los derivados 12'-18' de prostaglandina.

5 El Esquema D ilustra la síntesis de los precursores de las 13,14-dihidro-pentanorprostaglandinas substituidas en la posición 15-.

En 3 19 19' la enona 3 se reduce al compuesto tetrahidro utilizando cualquier agente reductor de hidruro metálico complejo: LiAlH_4 , NaBH_4 , KBH_4 , LiBH_4 y $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$.
10 En especial, se prefiere el NaBH_4 . Los productos 19 y 19' se separan uno de otro por una cromatografía en columna o de líquido a alta presión.

Además, los compuestos 4 y 5 del Esquema A pueden reducirse catalíticamente con hidrógeno a 19 y 19', respectivamente. La etapa en la cual se reduce la doble ligadura no es crítica, y la hidrogenación de los productos 6 6 7 del Esquema B también prepara útiles intermedios para preparar los análogos 13,14-dihidro prostaglandina del presente invento. Esta reducción puede efectuarse ya sea con
15 un catalizador homogéneo como el cloruro de tristifenilfosfinuro, o con un catalizador heterogéneo como el platino, el paladio o el rodio. De una manera semejante, los precursores de las 15-alcilo inferior-15-substituidas-pentanorprostaglandinas se sintetizan empleando los compuestos
20 13 y 14 en substitución de los compuestos 4 y 5, respecti-

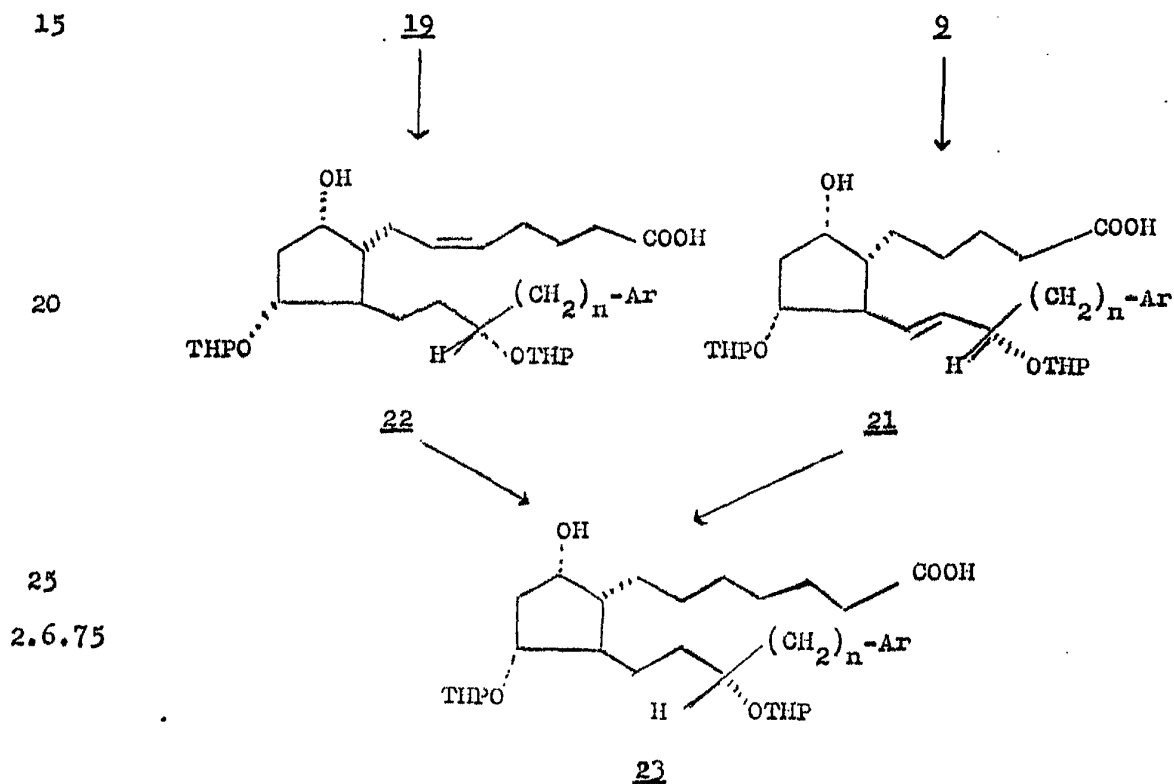
El Esquema E ilustra la preparación de los diversos precursores reducidos de omega-pentano α -prostaglandinas substituidas en la posición 15-.

La etapa 19 \longrightarrow 22 se lleva a cabo como se ilustra en el Esquema B a propósito de 4 \longrightarrow 9. El producto 22 puede usarse tanto como un precursor de una 13,14-dihidro 15-substituida-omega-pentano α -prostaglandina de la "serie 2", o como un producto intermedio para elaborar 23, que es un precursor de una 13,14-dihidro-15-substituida-omega-pentano α -prostaglandina de la "serie 1". La etapa 22 \longrightarrow 23 se efectúa por medio de una hidrogenación catalítica, empleando el catalizador que se describe en cuanto a la reducción de 4 \longrightarrow 19 del Esquema D. Los productos intermedios del tipo 21 se preparan por la reducción selectiva de la doble ligadura cis 5-6, a baja temperatura, empleando catalizadores como los que se describen a propósito de 4 \longrightarrow 19 y de 17 \longrightarrow 23. Para esta reducción se prefiere en especial paladio sobre carbón como catalizador, y una temperatura de reacción de -20°. Los productos intermedios del tipo 21 no sólo son precursores de las 15-substituidas-omega-pentano α -prostaglandinas de la "serie 1", siguiendo la ruta 9 \longrightarrow 15 del Esquema B, sino también son precursores de los compuestos del tipo 23, siguiendo la ruta ya descrita de 22 \longrightarrow 23. Además, las 15-substituidas-omega-pentano α -prostaglandinas de las series E₁ y F₁ alfa

5 pueden obtenerse directamente del correspondiente análogo de prostaglandina de la "serie 2" protegiendo primero el hidroxilo al introducir grupos de dimetil isopropilsililo, reduciendo selectivamente la doble ligadura cis y separando el grupo protector.

10 Comúnmente, la introducción del grupo protector se efectúa tratando el análogo de prostaglandina con cloro silano de dimetil isopropilo y trietilamina; la reducción se obtiene como se describe anteriormente en cuanto a 9 → 21, y la remoción del grupo protector se lleva a cabo poniendo el compuesto protegido reducido con ácido acético y agua (3:1) durante 10 minutos o hasta que la reacción con-
 15 cluya materialmente.

Esquema E



Los epímeros C₁₅ de 21, 22 y 23 pueden usarse como precursores de la serie 15-epi de derivados de prostaglandina, y las 15-alkilo inferior-15-substituidas-omega-pentano^rprostaglandinas reducidas en la posición 5,6 y/o en la 13,14, así como sus epímeros C₁₅, pueden prepararse a partir de los análogos de 9 y 19 apropiadamente substituidos, cuyas síntesis siguen las de los Esquemas A y B.

Las 13,14-dihidro-15-alkilo inferior-15-substituidas-omega-pentano^rprostaglandinas pueden elaborarse a partir de los precursores apropiadamente substituidos, siguiendo el Esquema E.

En los procedimientos anteriores, cuando convenga la purificación por cromatografía, las bases cromatográficas apropiadas incluyen alúmina neutra y gel de sílice, prefiriéndose en general un gel de sílice de malla 60-200. De manera conveniente, la cromatografía se efectúa en disolventes inertes para la reacción, v.gr.: éter, acetato de etilo, benceno, cloroformo, cloruro de metileno, ciclohexano y n-hexano, como ilustra adicionalmente en los ejemplos que se anexan.

En numerosas pruebas efectuadas *in vivo* e *in vitro*, hemos demostrado que los nuevos análogos de prostaglandina poseen actividades fisiológicas comparables a las que muestran las prostaglandinas naturales (véase lo anterior). Dichas pruebas incluyen, entre otras, una prueba

5 en cuanto al efecto producido en el músculo liso aislado del útero del cobayo, del íleo del cobayo y del útero de la rata, la inhibición de la lipólisis provocada por norepinefrina en células aisladas del tejido graso de la rata, la inhibición del espasmo bronquial inducido por histamina en el cobayo, el efecto en la presión arterial de los perros, la inhibición de la úlcera producida por tensiones en la rata, la inhibición de la secreción del ácido clorhídrico provocada por pentagastrina en la rata y en el perro, y la inhibición de la acumulación de las plaquetas sanguíneas producida por ADP- o por un colágeno.

10 Las respuestas fisiológicas observadas en estas pruebas son útiles para determinar la utilidad de la sustancia experimental en el tratamiento de varios estados naturales y patológicos. Dichas determinaciones incluyen: actividad antihipertensora, actividad broncodilatadora, actividad vasodilatadora, actividad antitrombogénica, actividad antiarrítmica, actividad de estímulo cardíaco, actividad antiulcerosa, actividad del músculo liso [útil como agente contra la fecundación, para provocar el parto, y como abortivo] y actividad contra la fecundación mediante un mecanismo que no afecta al músculo liso, por ejemplo, los mecanismos luteolíticos.

25 Los novedosos compuestos de este invento poseen perfiles de actividad sumamente selectivos en comparación
2.6.75

con las prostaglandinas naturales correspondientes y, en muchos casos, muestran una duración de acción más prolongada. Un ejemplo principal de la importancia terapéutica de estos análogos de prostaglandina estriba en la eficacia de la 13,14-dihidro 16-fenil-omega-tetranorprostaglandina E₂, la cual manifiesta una acción hipotensora de potencia y duración considerablemente acrecentadas en comparación con la PGE₂. Al mismo tiempo, se abate marcadamente la actividad estimulante del músculo liso, en comparación con la PGE₂.

EJEMPLO 1

Gama-lactona del Acido 2-[3alfa-n-Fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-fenil-trans-1-buten-1-il) ciclopent-1alfa-il]Acético (3a):

15 Método A:

3,4 g., 14,2 milimoles de 2-oxo-3-fenilpropil fosfonato de dimetilo (2a), en 200 ml de éter anhidro, se tratan con 5,0 ml (12,5 milimoles) de litio n-butílico 2,5 M en n-hexano (Alfa Inorganics, Inc.) en una atmósfera de nitrógeno seco, a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, se incorporan 400 ml más de éter anhidro, seguidos de 3,85 g (11 milimoles) de la gama lactona del ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-formilciclopentan-1alfail]acético, en una porción y 50 ml de éter anhidro. A los 35 minutos la mezcla de reacción

25
2.6.75

se enfría con 5 ml de ácido glacial acético, se lava con 100 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio (4 x), con 100 ml de agua (2 x), con 100 ml de salmuera saturada (1 x), se seca en $MgSO_4$ y se evapora para producir 2.908 g (57%) de la gama lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-1 $\sqrt{7}$ acético (3a), en forma de espuma después de una cromatografía en columna (en gel de sílice, Baker, de malla 60-200), con punto de fusión de 107-8° (en éter).

Método B:

2,9 g., 12 milimoles, de 2-oxo-3-fenilpropilfosfonato de dimetilo (2a), en 20 ml de dimetoxietano anhidro, se trata con 4,7 ml (11 milimoles) de litio n-butílico 2,34 M en n-hexano (Alfa Inorganics, Inc.) en una atmósfera de nitrógeno seco, a temperatura ambiente. Después de agitar durante 40 minutos, 3,5 g (10 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-formilciclopentan-1alfa-1 $\sqrt{7}$ acético, se incorporan en una porción y, en seguida, 15 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro. A los 30 minutos, la mezcla de reacción se enfría con 1 ml de ácido glacial acético, se filtra, se lava con 20 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x), con 20 ml de salmuera saturada (1x), se seca en Na_2SO_4 y se evapora para producir 2 g

(43%) de la gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il/7acético (3a) como una espuma, después de una cromatografía en columna (en gel de sílice, Baker, de malla 60-200).

El espectro del producto (3a) a los rayos infrarrojos (En CHCl_3) mostró bandas de adsorción a 1775 cm^{-1} (fuerte), 1715 cm^{-1} (fuerte), 1675 cm^{-1} (mediana) y 1630 cm^{-1} (mediana) atribuibles a los grupos de carbonilo, y a 973 cm^{-1} para la doble ligadura trans. El espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) mostró un múltiple a $7,23-8,18$ delta (9H) para el grupo p-bifenilo, un doblete de dobletes centrado a $6,75$ delta (1H, $J = 16$ cps) y un doblete centrado a $6,27$ delta (1H), $J = 16$ cps) para los protones olefinicos, un singlete amplio a $7,20$ delta (5H) para $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$, un singlete a $3,84$ delta (2H) para $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$, y múltiplos a $4,90-5,50$ delta (2H) y $2,21-3,07$ delta (6H) para el resto de los protones.

20

EJEMPLO 2

25

Gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)-ciclopent-1alfa-il/7acético (4a) y gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta (3beta-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il/7-

2.6.75

acético (5alfa)

A una solución de 2908 mg (6,2 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il]acético (3a), en 30 ml de 1,2-dimetoxietano seco en una atmósfera de nitrógeno seco, a temperatura ambiente, se incorporan a gotas 2,0 ml de una solución 1,0 M de borohidruro de zinc en 1,2-dimetoxietano. Después de agitar a 0° durante 2 horas, se agrega a gotas una solución saturada de bitartrato de sodio hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno. La mezcla de reacción se agita por 5 minutos, tiempo en el cual se incorporan 250 ml de cloruro de metileno seco. Después de secar en MgSO₄ y de concentrar (en aspirador de agua), el semisólido resultante se purifica por una cromatografía de columna en gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado" de malla 60-200), utilizando éter como eluyente. Después de eluir las impurezas menos polares, se obtienen una fracción que contiene 658 mg de la gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il]acético (4a), una fracción de 480 mg de los productos 4a y 5a mezclados y, por último, una fracción de 671 mg de la gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il]acético (5a).

2.6.75

El espectro de los productos 4a y 5a a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) mostró fuertes adsorciones de carbonilo a 1770 y 1715 cm^{-1} y una adsorción a 970 cm^{-1} para la doble ligadura trans. El espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) de los productos 4a y 5a resultó compatible con la estructura asignada.

EJEMPLO 3

Gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa, 5alfa-Dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (6a):

Una mezcla heterogénea de 658 mg (1,35 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (4a), 7,1 ml de metanol absoluto y 188 mg de carbonato de potasio anhidro finamente pulverizado, se agita a temperatura ambiente por una hora, luego se enfría a 0°. A la solución enfriada se agregan 2,8 ml (2,8 milimoles) de ácido clorhídrico acuoso 1.0N. Después de agitar a 0° por 10 minutos más, se agregan 5 ml de agua, con formación concomitante de p-fenilbenzoato de metilo, que se colecta por filtración. El filtrado se satura con cloruro de sodio sólido, se extrae con acetato de etilo (4 x 10 ml), los extractos orgánicos combinados se lavan con bicarbonato de sodio saturado (10 ml), se secan

en MgSO_4 y se concentran para dar 381 mg de la gama-lactona viscosa y oleosa del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa,5alfa-dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (6a).

5 El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) mostró una fuerte adsorción a 1770 cm^{-1} para el carbonilo de lactona, y una adsorción mediana a 965 cm^{-1} para la doble ligadura trans.

10

EJEMPLO 4

Gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa,5alfa-Dihidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (6'a):

Una mezcla hetergénea de 761 mg (1,57 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (5a), 7,1 ml de metanol absoluto y 216 mg de carbonato de potasio anhidro finamente pulverizado, se agita a temperatura ambiente por una hora y luego se enfría a 0° . A la solución enfriada se incorporan 3,2 ml (3,2 milimoles) de ácido clorhídrico acuoso 1.0N. Después de agitar a 0° durante 10 minutos más, se agregan 5 ml de agua, con formación concomitante de p-benil benzoato de metilo, el cual se colecta por filtración. El filtrado se satura con cloruro de sodio sólido, se extrae

25
2.6.75

con acetato de etilo (4 x 10 ml), los extractos orgánicos combinados se lavan con bicarbonato de sodio saturado (10 ml), se secan en $MgSO_4$ y se concentran para dar 382 mg (85%) de la gama-lactona viscosa y oleosa del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-5alfa-dihidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (6'a).

El espectro a los rayos infrarrojos (en $CHCl_3$) mostró una fuerte adsorción a 1770 cm^{-1} para el carbonilo de lactona, y una adsorción mediana a 965 cm^{-1} para la doble ligadura trans.

EJEMPLO 5

Gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-3beta-metil-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (13a) y gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-3alfa-metil-4-fenil-trans-1-buten-1-il)-ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (14a):

A una solución de 2908 mg (6,2 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-fenil-benzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (3a), en 26 ml de éter anhidro, y 20 ml de tetrahidrofurano (destilado de hidruro de litio y aluminio) en una atmósfera de nitrógeno seco, a -78° , se incorporan a gotas 6,8 ml de litio metílico (0,9 2M) en éter

(Alfa). Después de agitar a -78° durante 15 minutos, la reacción se enfría incorporando a gotas ácido glacial acético hasta que el pH de la reacción es de 7, aproximadamente. En seguida, la mezcla se diluye con cloruro de metileno, y la solución orgánica diluida se lava con agua (1X) y con salmuera saturada (1X), se seca en sulfato de magnesio anhidro, y se concentra para deparar los alcoholes epiméricos.

El producto crudo se purifica por una cromatografía de columna en 108 g de gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", de malla 60-200), utilizando una mezcla de benceno y acetato de etilo como eluyente, para suministrar la gama-lactona del ácido 2- \int 3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-3beta-metil-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il \int acético (13a) y la gama-lactona del ácido 2- \int 3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-3alfa-metil-4-fenil-trans-1-buten-1-il)-ciclopent-1alfa-il \int acético (14a).

Este material (14a) puede convertirse en las 15beta-metil-16-fenil-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E y F.

Otros derivados de alquilo inferior del tipo (14a) pueden prepararse empleando el derivado alquílico de litio apropiado en substitución del litio metílico del procedimiento anterior. Estos derivados son apropiados para

convertirse en las 15-alquilo inferior-16-fenil-omega-tetra
norprostaglandinas de las series A, E y F

EJEMPLO 6

5 Gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-
hidroxi-2beta-(3-oxo-4-(p-metilfenil)-trans-1-buten-1-il-
ciclopent-1alfa-il]acético (3e):

10 5,7 g (22,3 milimoles) del 2-oxo-3(p-metilfenil)-
propilfosfonato de dimetilo (2o), en 40 ml de 1,2,dimetoxie
tano (DME) anhidro, se tratan con 9,2 ml (21,7 milimoles)
de litio n-butílico 2,34 M en n-hexano (Alfa Inorganics,
Inc.) en una atmósfera de nitrógeno seco, a una temperatu-
ra de agua helada. Después de agitar por 25 minutos, 7,1
g (20,3 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2-[3alfa-
15 -p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-formilciclopentan-
-1alfa-il]acético en una porción, a lo cual siguen 30 ml
de DME anhidro. La reacción se calienta a temperatura am-
biente y a los 35 minutos la mezcla de reacción se enfría
con 15 ml de ácido glacial acético, combinados con 50 ml
20 de CH₂Cl₂, y se lava sucesivamente con 100 ml de una solu-
ción saturada de bicarbonato de sodio (2 x), 100 ml de agua
(2x), 100 ml de salmuera saturada (1x), se seca en MgSO₄
y se evapora para producir 7,7 g (79%) de la gama-lactona
del ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-
25 -(3-oxo-4-(p-metilfenil)-trans-1-buten-1-il) ciclopent-1al

fa-117-acético (3e), como un sólido, después de una cromatografía de columna (gel de sílice Baker, malla de 60-200), con punto de fusión de 145-146°.

5 El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) del producto muestra bandas de absorción a 1777 cm^{-1} (fuerte), 1717 cm^{-1} (fuerte), 1680 cm^{-1} (mediana) y 1630 cm^{-1} (mediana), atribuibles a los grupos carbonilo, y a 973 cm^{-1} para la doble ligadura trans. El espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) muestra un multiplete a 7,23-8,18
10 delta (9H) para el grupo p-bifenilo, un doblete de dobletes centrado a 6,75 (1H, $J = 7, 16 \text{ cps}$) y un doblete centrado a 6,25 delta (1H, $J = 16 \text{ cps}$) para los protones olefinicos, un singlete amplio a 7,09 delta (4H) para $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-C}^{\text{O}}$, un
15 singlete a 3,74 delta (2H) para $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-C}^{\text{O}}$, un singlete a 2,27 delta (3H) para p- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$ y multipletes a 4,35-5,47 delta (2H) y a 2,21-3,07 delta (6H) para el resto de los protones.

El producto de este ejemplo (3e) puede convertirse en las 13,14-dihidro-16-p-metilfenil-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F.
20

El producto (3e) también puede convertirse en las 15-alquilo inferior-16-p-metilfenil-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F.

25 Las 13,14-dihidro-15-alquilo inferior-16-p-metilfenil-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F
2.6.75

pueden obtenerse a partir de (3e).

EJEMPLO 7

5 Gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-
-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-(p-metilfenil)-trans-1-buten-
-1-il)ciclopent-1alfa-il]acético (4e) y gama-lactona del
ácido 2-[3alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2-beta-(3be-
ta-hidroxi-4-(p-metilfenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-
-1alfa-il]acético (5e)

10 A una solución de 17,7 g (16 milimoles) de la
gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-
-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-(p-metilfenil)-trans-1-buten-1-il)ci
clopent-1alfa-il]acético (3e), en 65 ml de 1,2-dimetoxieta
no seco, en una atmósfera de nitrógeno seco, a 0°, se incor
15 poran a gotas 14,6 ml de una solución 0,5 M de borohidru
ro de zinc. Después de agitar a temperatura ambiente por 40
minutos, se incorpora a gotas y a 0° una solución saturada
de bitartrato de sodio, hasta que cesa el desprendimiento
de hidrógeno. La mezcla de reacción se agita por 5 minutos,
20 tiempo en el cual se agregan 200 ml de cloruro de metileno
seco. Después de secar en Na₂SO₄ y de concentrar (en un
aspirador de agua), el semisólido resultante se purifica
mediante una cromatografía de columna en gel de sílice (Reac
tivo Baker "Analizado", de malla 60-200), utilizando éter
25 como eluyente. Después de eluir las impurezas menos pola-

2.6.75

res, se obtienen una fracción que contiene 1,3 g de la gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-(p-metilfenil)-trans-1-buten-1-il)-ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (4e), una fracción de 0,31 g de una mezcla de los productos 4e y 5e y, por último, una fracción de 1,5 g de la gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-4-(p-metilfenil)-trans-1-buten-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (5e).

El espectro del producto 4 a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) mostró fuertes adsorciones de carbonilo a 1770 y a 1710 cm^{-1} , y una adsorción de 965 cm^{-1} para la doble ligadura trans.

15

EJEMPLO 8

Gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa, 5alfa-Dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-(p-metilfenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (6e):

Una mezcla heterogénea de 1,7 g (3,5 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-(p-metilfenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (4e), 25 ml de metanol absoluto, 25 ml de tetrahidrofurano seco y 514 mg de carbonato de potasio anhidro finamente pulverizado, se agita a temperatura ambiente por una hora y luego se enfría

2.6.75

a 0°. A la solución enfriada se agregan 7,4 ml (7,4 milimoles) de ácido clorhídrico acuoso 1.0N. Después de agitar a 0° por 10 minutos más, se incorporan 5 ml de agua, con formación concomitante de p-fenilbenzoato de metilo, el cual se colecta por filtración. El filtrado se satura con cloruro de sodio sólido, se extrae con acetato de etilo (3 x 200 ml), los extractos orgánicos combinados se lavan con 25 ml de bicarbonato de sodio saturado, se secan en MgSO₄ y se concentran para dar 1,0 g (95,5%) de la gama-lactona oleosa y viscosa del ácido 2-[3alfa,5alfa-dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-(p-metil-fenil)-trans-1-buten-1-il)cl]clopent-1alfa-il]acético (6e).

El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl₃) mostró una fuerte adsorción a 1770 cm⁻¹ para el carbonilo de lactona y una absorción mediana a 970 cm⁻¹ para la doble ligadura trans.

EJEMPLO 9

Gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-3-fenil-trans-1-propen-1-il)-ciclopent-1alfa-il]acético (3f):

Método A: 3,4 g (14,2 milimoles) del 2-oxo-2-feniletilfosfonato de dimetilo (2f), en 225 ml de éter anhidro, se tratan con 5,9 ml (9,5 milimoles) de litio n-butilico 1,6 M en n-hexano (Foote), en una atmósfera de nitrógeno seco a

2.6.75

temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, se incorporan 400 ml más de éter anhidro, seguidos de 3,08 g (8,8 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa-p-fenil-benzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-formilciclopentan-
5 -lalfa-il γ acético, en una porción y, en seguida, 75 ml de éter anhidro. Después de 2 horas, se agregan 30 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro y la reacción se agita durante la noche. La mezcla de reacción se enfría con 5 ml de ácido glacial acético y se filtra para producir 2.375 g (69%) de
10 la gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa-p-fenil-benzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-3-fenil-trans-1-propen-1-il)ciclopent-lalfa-il γ acético (3f), como un sólido (punto de fusión: 145-9°).

El espectro del producto (3f) a los rayos infrarrojos (en CHCl₃) mostró bandas de adsorción a 1775 cm⁻¹ (fuertes), a 1715 cm⁻¹ (mediana) y a 1625 cm⁻¹ (mediana, atribuibles a los grupos de carbonilo, y a 975 cm⁻¹ (mediana) para la doble ligadura trans.
15

Las 13,14 dihidro-15-alquilo inferior-5-fenil-omega-pentanorprostaglandinas de las series A, E ó F pueden obtenerse a partir del producto (3f).
20

Método B:

5,17 g (22,6 milimoles) del 2-oxo-2-fenilpropilfosfonato de dimetilo (2f), en 30 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro, se tratan con 9,4 ml (22 milimoles) de litio n-bu-
25

5 tillico 2,34 M en n-hexano (Alfa Inorganics, Inc.), en una
atmósfera de nitrógeno seco a 0°. Después de agitar por
45 minutos a temperatura ambiente, se agregan en una por-
ción 7,6 g (21,4 milimoles) de la gama-lactona del ácido
2- $\sqrt{}$ 3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-formilci-
10 clopentan-1alfa-il $\sqrt{}$ acético, a lo cual siguen 15 ml de
1,2-dimetoxietano anhidro. A los 30 minutos, la mezcla de
reacción se enfría con 2 ml de ácido glacial acético, se
combina con 200 ml de CH₂Cl₂ y se extrae sucesivamente con
15 75 ml de agua (2 x), 75 ml de una solución saturada de bi-
carbonato de sodio (2 x), 75 ml de salmuera saturada (1 x),
se seca en Na₂SO₄ y se evapora para dar 8,2 g (85%) de la
gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{}$ 3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-
-hidroxi-2beta-(3-oxo-3-fenil-trans-1-propen-1-il)ciclopent-
15 -1alfa-il $\sqrt{}$ acético (3f), como un sólido.

El producto (3f) también convertirse en las 15-
-alquilo inferior-5-fenil-omega-pentanorprostaglandinas de
las series A, E ó F.

20 El producto (3f) de este ejemplo puede conver-
tirse en las 15 fenil-omega-pentanorprostaglandinas de las
series A, E ó F.

EJEMPLO 10

25 Gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{}$ 3alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-
hidroxi-2beta-(3-oxo-4- $\sqrt{}$ p-metoxifenil)-trans-1-buten-1-il)-

2.6.75

ciclopent-1-alfa-11-acético (3h):

3,2 g (11,7 milimoles) del 2-oxo-3- γ -p-metoxifenil- γ -propilfosfonato de dimetilo (2h), en 200 ml de éter anhidro, se tratan con 5,6 ml (9 milimoles) de litio n-butílico 2,5 M en n-hexano (Poote) en una atmósfera de nitrógeno seco, a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, se incorporan 100 ml más de éter anhidro y, en seguida, 2,5 g (7,15 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- γ 3-alfa-p-fenil-benzofloxi-5-alfa-hidroxi-2beta-formilciclopentan-1-alfa-11-acético, en una porción, y 75 ml de éter anhidro. A los 35 minutos, la mezcla de reacción se enfría con 5 ml de ácido glacial acético y se extrae sucesivamente con: 100 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio (4 x), 100 ml de agua (2 x), 100 ml de salmuera saturada (1 x), se seca en MgSO₄ y se evapora para producir 1.641 g (46,5%) de la gama-lactona del ácido 2- γ 3-alfa-p-fenilbenzofloxi-5-alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-(p-metoxifenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1-alfa-11-acético (3h) como un aceite, después de una cromatografía en columna (gel de sílice Baker, malla de 60-200).

El espectro de resonancia magnética nuclear (en CHCl₃) fue compatible con el producto (3h).

El producto (3h) de este ejemplo puede convertirse en las 13,14-dihidro-16-p-metoxifenil-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F.

Asimismo, el producto (3h) puede convertirse en las 15-alquilo inferior-16-p-metoxifenil-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F.

5 Las 13,14-dihidro-15-alquilo inferior-16-p-metoxi-fenil-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F pueden obtenerse a partir del producto (3h).

EJEMPLO 11

10 Gama-lactona del ácido 2-√3alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-(p-metoxifenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il/ acético (4h) y gama-lactona del ácido 2-√3alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-4-(p-metoxifenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il/ acético (5h):

15 A una solución de 5,5 g (11,1 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2-√3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-(p-metoxifenil)-trans-1-buten-1-il)ci-
20 clopent-1alfa-il/ acético (3h), en 50 ml de 1,2-dimetoxieta-
no seco, en una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura ambiente, se incorporan a gotas 10,0 ml de una solución
0,5 M de borohidruro de zinc. Después de agitar a 0° por 2 horas, una solución saturada de bitartrato de sodio se
25 agrega a gotas hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos,
tiempo en el cual se incorporan 200 ml de cloruro de meti-

leno seco. Después de secar en $MgSO_4$ y de concentrar (en un aspirador de agua), el aceite resultante se purifica por una cromatografía en columna en gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", malla de 60-200), utilizando éter como eluyente. Después de eluir las impurezas menos polares, se obtienen una fracción que contiene 1,09 g de la gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-(p-metoxifenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-11 γ acético (4h), una fracción de 0,75 g de una mezcla de los productos 4h y 5h y, por último, una fracción de 2,05 g de la gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-4-(p-metoxifenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-11 γ acético (5h).

Los espectros de los productos 4h y 5h a los rayos infrarrojos (en $CHCl_3$) se superponen y muestran fuertes adsorciones de carbonilo a 1775 y a 1720 cm^{-1} y una adsorción a 965 cm^{-1} correspondiente a la doble ligadura trans.

EJEMPLO 12

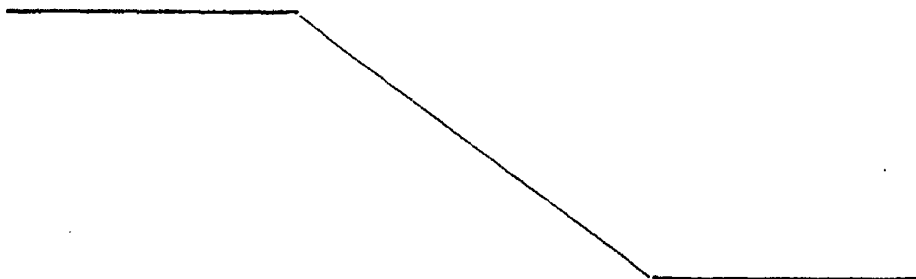
Gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa,5alfa-Dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-(p-metoxi)fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-11 γ acético (6h):

Una mezcla heterogénea de 1091 mg (2,2 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-(p-metoxifenil)-trans-

5 -1-buten-1-il)ciclopent-1-alfa-il] acético (4h), 30 ml. de metanol absoluto y 306 mg de carbonato de potasio anhidro finamente pulverizado, se agita a temperatura ambiente durante una hora y luego se enfría a 0°. A la solución en-
friada se incorporan 4,4 milimoles de ácido clorhídrico acuoso 1.0N. Después de agitar a 0° por 10 minutos más, se agregan 5 ml de agua con formación concomitante de p-fenilbenzoato de metilo, el cual se colecta por filtración. El filtrado se satura con cloruro de sodio sólido, se ex-
10 trae con acetato de etilo (3 x 100 ml), los extractos orgánicos combinados se lavan con bicarbonato de sodio saturado (25 ml), se secan en MgSO₄ y se concentran para dar 700 mg (100%) de la gama-lactona oleosa y viscosa del ácido
2- β alfa,5alfa-dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-(p-metoxi
15 fenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1-alfa-il] acético (6h).

El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl₃) mostró una fuerte adsorción a 1770 cm⁻¹ para el carbonilo de lactona, y una adsorción mediana a 970 cm⁻¹ para la doble ligadura trans.

20

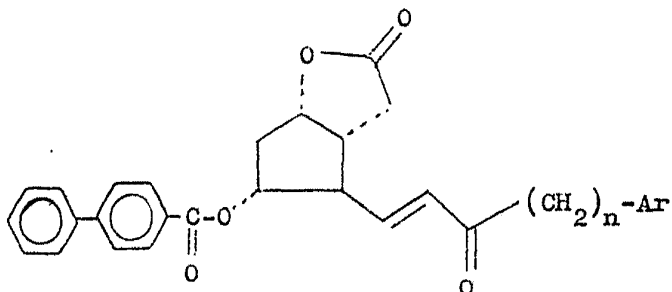


25

2.6.75

Compuestos adicionales de estructura:

5



10

Ar	n	p.f.	μ(a)	Datos de IR
p-bifenilo	1	150-153	2	1715, 1775, 1630, 1680, 970
alfa-naftilo	1	aceite	2	1710, 1770, 1625, 1675, 970
beta-naftilo	1	120-128	2	1710, 1770, 1625, 1670, 970
o-tolilo	1	120-121	2	1720, 1775, 1625, 1680, 970

15

(a) preparado por el procedimiento del ejemplo citado.

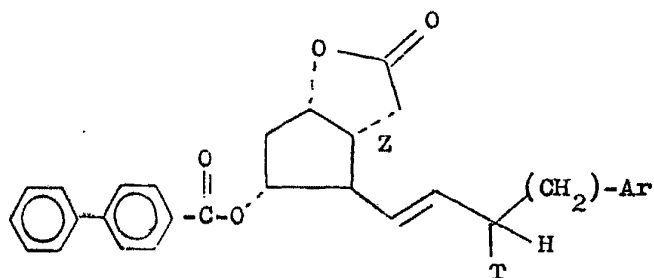
20

25

2.6.75

Compuestos adicionales de estructura (a):

5



10

Ar	n	T	Z(b)	Pol.(c)	SS(d)	Datos de IR
p-bifenilo	1	OH	D	-P	B	1715, 1775, 970
p-bifenilo	1	OH	D	+P	B	1715, 1775, 970
o-tolilo	1	OH	D	-P	A	1710, 1770, 965
o-tolilo	1	OH	D	+P	C	1710, 1770, 965
15 beta-naftilo	1	OH	D	-P	B	1715, 1775, 970
beta-naftilo	1	OH	D	+P	C	1715, 1775, 970
alfa-naftilo	1	OH	D	-P	A	1715, 1775, 970
alfa-naftilo	1	OH	D	+P	A	1715, 1775, 970
fenilo*	1	(e)	S	(e)	-	1710, 1775

20

(a) preparado por el procedimiento del ejemplo 3.

(b) D = doble ligadura trans; S = ligadura sencilla.

(c) Movilidad cromatográfica en capa delgada. -P = menos polar, +P = más polar.

25

(d) Sistema disolvente para la separación de isómeros en

2.6.75

cromatografía de columna:

A) 9:1 éter dietílico/ciclohexano.

B) éter dietílico.

C) 1:1 éter dietílico/acetato de etilo.

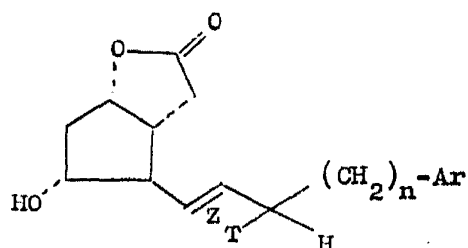
5

(e) mezcla no separada en el carbono de hidroxilo

* preparado por la reducción catalítica del compuesto en el cual Z es trans.

Compuestos adicionales de estructura (a):

10



15

Ar	n	Z(b)	T	Datos de RI
p-bifenilo	1	D	alfa-OH	1770, 970
p-bifenilo	1	D	beta-OH	1770, 970
o-tolilo	1	D	alfa-OH	1760, 960
o-tolilo	1	D	beta-OH	1760, 960
20 beta-naftilo	1	D	alfa-OH	1770, 970
beta-naftilo	1	D	beta-OH	1770, 970
alfa-naftilo	1	D	alfa-OH	1770, 970
alfa-naftilo	1	D	beta-OH	1770, 970
fenilo	1	S	(*)-OH	1770
25 fenilo	0	S	(*)-OH	1770

2.6.75

- (a) preparado por el procedimiento del Ejemplo 4.
(b) D = doble ligadura trans; S = ligadura sencilla.
(*) mezcla epimérica.

5

EJEMPLO 13

Gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-(2-tienil)-trans-1-buten-1-il)-ciclopent-1alfa-il] acético (3d):

6,4 g (25,7 milimoles) del 2-oxo-3-(2-tienil)propilfosfonato de dimetilo (2d), en 300 ml de éter anhidro, se tratan con 7,7 ml (18 milimoles) de litio n-butílico 2,34 N en n-hexano (Alfa Inorganics, Inc.), en una atmósfera de nitrógeno seco, a temperatura ambiente. Después de agitar por 5 minutos se agregan 300 ml de éter anhidro adicionales, seguidos de 6,0 g (17 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-formilciclopent-1alfa-il] acético, en una porción, y 50 ml de éter anhidro. A los 35 minutos, la mezcla de reacción se enfría con 5 ml de ácido glacial acético y se lava con 100 ml de salmuera saturada (1x), se seca en MgSO₄ y se evapora para producir 3,28 g de la gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-(2-tienil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il] acético (3d), como un aceite, después de una cromatografía en columna (gel de sílice Baker, de malla 60-200).

25

2.6.75

El espectro del producto a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) muestra bandas de adsorción a 1770 cm^{-1} (fuerte), 1705 cm^{-1} (fuerte), 1675 cm^{-1} (mediana) y 1625 cm^{-1} (mediana), atribuibles a los grupos de carbonilo, y a 970 cm^{-1} para la doble ligadura trans. El espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) muestra un doblete centrado a 6,27 (1H, J - 16 cps) para el protón olefínico, un singlete a 4,01 (2H) para $\text{Ar-CH}_2\text{-C}$ y multipletes a 4,90-5,50 (2H) y a 2,05-3,20 (6H) para el resto de los protones. De la misma manera se prepara el compuesto beta-tienilo correspondiente, que tiene bandas de espectro a los rayos infrarrojos a 1715, 1775, 1630, 1670 y 970 cm^{-1} .

El producto (3d) de este ejemplo puede convertirse en las 13,14-dihidro-16-(2-tienil)-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F.

El producto (3d) también puede convertirse en las 15-alquilo inferior-16-(2-tienil)-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F.

Las 13,14-Dihidro-15-alquilo inferior-16-(2-tienil)-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F pueden obtenerse del producto (3d).

EJEMPLO 14

Gama-lactona del ácido 2-(3alfa-Fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-(2-tienil)-trans-1-buten-1-

2.6.75

il7 acético (4d) y gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-4-(2-tienil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il7 acético (5d):

5 A una solución de 4,7 g (10 milimoles) de la gamma-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-(2-tienil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il7 acético (3d), en 30 ml de 1,2-dimetoxietano seco, en una atmósfera de nitrógeno seco, a temperatura ambiente se incorporan, a gotas, 10 ml de una solución 0,5 M
10 de borohidruro de zinc. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agrega a gotas una solución saturada de bitartrato de sodio, hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos, tiempo en el cual se incorporan 200 ml de
15 metileno seco en forma de cloruro. Después de secar en MgSO₄ y de concentrar (en un aspirador de agua), el semisólido resultante se purifica por una cromatografía en columna de gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", de malla 60-200), utilizando éter como eluyente. Después de
20 eluir las impurezas menos polares, se obtienen una fracción que contiene 710 mg de la gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-4-(2-tienil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il7 acético (5d), una fracción de 50 mg de los productos 4 y 5 mezclados y,
25 por último, una fracción de 862 mg de la gama-lactona del

2.6.75

ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-4-(2-tienil)-
-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-1] acético (4d).

5 El espectro del producto 4 a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) muestra fuertes adsorciones de carbonilo a 1770 y a 1710 cm^{-1} y una adsorción a 965 cm^{-1} para la doble ligadura trans.

10 De la misma manera se prepara el compuesto beta-tienilo correspondiente, con el material de partida apropiado: epímero alfa-hidroxi (menos polar en CCD, con punto de fusión de 101,5-102,5°C. Epímero beta-Hidroxi (más polar en cromatografía en capa delgada, con punto de fusión de 109 - 111°C. Los compuestos cristalizan en EtOAc-pentano.

15

EJEMPLO 15

Gama-lactona del ácido 2-[3alfa,5alfa-Dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-(2-tienil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-1] acético (6d):

20 Una mezcla heterogénea de 1,35 g (2,85 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-(2-tienil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-1] acético (4d), 13 ml de metanol absoluto y 394 mg de carbonato de potasio anhidro finalmente pulverizado, se agita a temperatura ambiente por una
25 hora y luego se enfría a 0°. A la solución enfriada se a-

2.6.75

gregan 5,6 ml de ácido clorhídrico acuoso 1.0N. Después de
agitar a 0° por 10 minutos más, se agregan 15 ml de agua con
formación concomitante de p-fenilbenzoato de metilo, el cual
se colecta por filtración. El filtrado se satura con clo-
5 ruro de sodio sólido, se extrae con acetato de etilo (4 x
20 ml), los extractos orgánicos combinados se lavan con 10
ml de bicarbonato de sodio saturado, se secan en $MgSO_4$ y
se concentran para dar 738 mg de la gama-lactona oleosa y
viscosa del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa,5alfa-dihidroxi-2beta-(3alfa-
10 -hidroxi-4-(2-tienil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-
-117 acético (6d).

El espectro a los rayos infrarrojos ($CHCl_3$) mues-
tra una fuerte adsorción a 1755 cm^{-1} para el carbonilo de
lactona y una adsorción mediana a 965 cm^{-1} para la doble
15 ligadura trans. De la misma manera se preparan los compues-
tos beta-tienilo correspondientes. 15-alfaOH RI 1774, 970 cm^{-1}
15-betaOH RI 1775, 970 cm^{-1} .

EJEMPLO 16

20 Gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-
hidroxi-2beta-(3-oxo-5-(2-tienil)-trans-1-penten-1-il)-
ciclopent-1alfa-117 acético (3b):

25 2,81 g (7,5 milimoles) del 2-oxo-4-(2-tienil)butilfosfonato de dimetilo (2b), en 100 ml de éter anhidro,
se tratan con 3,32 ml (7,5 milimoles) de litio n-butilico

2.6.75

2,26 M en n-hexano (Alfa Inorganics, Inc.) en una atmósfe-
ra de nitrógeno seco a temperatura ambiente. Después de
agitar por 5 minutos, se incorporan 200 ml más de éter anhi-
dro seguidos de 2,0 g (5,7 milimoles) de la gama-lactona
5 del ácido 2- $\left[3\alpha\text{-p-fenilbenzofloxi-5}\alpha\text{-hidroxi-2}\beta\text{-formilciclopentan-1}\alpha\text{-il}\right]$ acético, en una porción, y 20
ml de éter anhidro. Después de 35 minutos, la mezcla de
reacción se enfría con 0,5 ml de ácido glacial acético y
se lava con 100 ml de una solución de bicarbonato de sodio
10 saturada (4 x), con 100 ml de agua (2 x), con 100 ml de sal-
muera saturada (1 x), se seca en MgSO_4 y se evapora para
dar lugar a un aceite que cristaliza en CH_2Cl_2 -hexano para
dar 2,4 g de la gama-lactona del ácido 2- $\left[3\alpha\text{-p-fenilben-}\right.$
zofloxi-5 α -hidroxi-2 β -(3-oxo-5-(2-tienil)-trans-1-pen-
15 ten-1-il)ciclopent-1 α -il $\left.]$ acético (2b), con punto de
fusión de 121-123°.

El espectro del producto a los rayos infrarro-
jos (en KBr) muestra bandas de adsorción a 1776 cm^{-1} (fuer-
te), a 1710 cm^{-1} (fuerte), a 1676 cm^{-1} (mediana) y a 1636
20 cm^{-1} .

El producto (2b) de este ejemplo puede convertir-
se en las 13,14-dihidro-17-(2-tienil)-omega-trisnorprosta-
glandinas de las series A, B ó F mediante los procedimientos
de los ejemplos 86, 88-89 y 91-94. Asimismo, el producto
25 (2b) puede convertirse en las 15-alkilo inferior-17-(2-tie

nil)-omega-trisnorprostaglandinas de las series A, E ó F por los procedimientos de los ejemplos 80-96. Las 15-alquiloinferior-13,14-dihidro-17-(2-tienil)-omega-trisnorprostaglandinas de las series A, E ó F pueden obtenerse a partir del producto (3b).

EJEMPLO 17

Gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-5-(2-tienil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (4b) y Gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2-beta-(3beta-hidroxi-5-(2-tienil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (5b):

A una solución de 4,53 g (9,3 milimoles de la gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-5-(2-tienil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (3b), en 28 ml de 1,2-dimetoxietano seco, en una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura ambiente, se incorporan a gotas 9,3 ml de una solución 0,5 M de borohidruro de zinc. Después de agitar a temperatura ambiente por 45 minutos, se incorpora a gotas una solución saturada de bitartrato de sodio hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos, tiempo en el cual se agregan 300 ml de cloruro de metileno seco. Después de secar en MgSO₄ y de concentrar en un aspirador de agua, el semisólido re-

sultante se purifica por una cromatografía en columna de gel de sílice (reactivo Baker "Analizado", de malla 60-200). utilizando éter como eluyente. Después de eluir las impurezas menos polares, se obtienen una fracción que contiene 1,44 g de la gama-lactona del ácido 2- $\sqrt[3]$ 3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-3beta-(3alfa-hidroxi-5-(2-tienil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1alfa-1 $\sqrt[7]$ acético (4b), una fracción de 200 mg de los productos (4b), y (5b) mezclados y, por último, una fracción de 1,72 g de la gama-lactona del ácido 2- $\sqrt[3]$ 3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-5-(2-tienil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1alfa-1 $\sqrt[7]$ acético (5b).

El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl₃) de los productos 4b y 5b muestra fuertes absorciones de carbonilo a 1765 y 1709 cm⁻¹ y una adsorción a 970 cm⁻¹ para la doble ligadura trans.

EJEMPLO 18

Gama-lactona del ácido 2- $\sqrt[3]$ 3alfa,5alfa-Dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-5-(2-tienil)-trans-penten-1-il)ciclopent-1alfa-1 $\sqrt[7]$ acético (6b):

Una mezcla heterogénea de 1,44 g (2,95 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- $\sqrt[3]$ 3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2-beta-(3alfa-hidroxi-5-(2-tienil)-trans-1-

-penten-1-il)ciclopent-1-alfa-il]acético (4b), 16 ml de metanol absoluto y 75 mg de carbonato de potasio anhidro finamente pulverizado, se agita a temperatura ambiente durante la noche y luego se enfría a 0°. A la solución enfriada se agregan 1,0 ml (1,0 milimol) de ácido clorhídrico acuoso 1,0N. Después de agitar a 0° por 10 minutos más, se incorporan 10 ml de agua con formación concomitante de p-fenilbenzoato de metilo que se colecta por filtración. El filtrado se satura con cloruro de sodio sólido, se extrae con acetato de etilo (4 x 20 ml), los extractos orgánicos combinados se lavan con bicarbonato de sodio saturado (10 ml), se secan en MgSO₄ y se concentran para producir 839 mg (92%) de la gama-lactona cristalina del ácido 2-[3alfa,5alfa-dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-5-(2-tienil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1-alfa-il]acético (6b), con punto de fusión de 98-100°.

El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl₃) muestra una fuerte adsorción a 1765 cm⁻¹ para el carbonilo de lactona, y una adsorción mediana a 970 cm⁻¹ para la doble ligadura trans.

EJEMPLO 19

Gama-lactona del ácido 2-[3alfa,5alfa-Dihidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-5-(2-tienil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-

25
2.6.75

- 52 -

-lalfa-il⁷acético 6'b):

Una mezcla heterogénea de 1,72 g (3,52 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-5-(2-tienil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-lalfa-il⁷ acético (4b), 20 ml de metanol absoluto y 90 mg de carbonato de potasio anhidro finamente pulverizado, se agita a temperatura ambiente por 18 horas y luego se enfría a 0°. A la solución enfriada se incorpora 1,0 ml (2,0 milimoles) de ácido clorhídrico acuoso 1.0N. Después de agitar a 0° por 10 minutos más, se agregan 15 ml de agua con formación concomitante de p-fenilbenzoato de metilo, el cual se colecta por filtración. El filtrado se satura con cloruro de sodio sólido, se extrae con acetato de etilo (4 x 10 ml), los extractos orgánicos combinados se lavan con bicarbonato de sodio saturado (10 ml), se secan en MgSO₄ y se concentran para dar 967 mg (90%) de la gama-lactona oleosa y viscosa del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa,5alfa-dihidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-5-(2-tienil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-lalfa-il⁷ acético (6'b).

El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl₃) muestra una fuerte adsorción a 1768 cm⁻¹ para el carbonilo de lactona, y una adsorción mediana a 968 cm⁻¹ para la doble ligadura trans.

EJEMPLO 20

Gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-

hidroxi-2beta-(3-oxo-5-(2-furil)-trans-1-penten-1-il)-ciclo-
pent-1alfa-il7 acético (3j):

5,2 g (21,1 milimoles) del 2-oxo-4-(2-furil)butilfosfonato de dimetilo (2j) se incorporan a una mezcla
5 de 230 ml de DME anhidro y NaH al 57% (360 mg, 20 milimoles), y se calientan a reflujo hasta que no se desprende hidrógeno (1 hora). Después de enfriar, 5,2 g (21 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- β -3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-formilciclopentan-1alfa-il β acético
10 co se incorporan en una porción, seguidos de 100 ml de DME. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfría con 2 ml de ácido glacial acético, se filtra y se concentra hasta la desecación. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con 100 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio (4x), con 100 ml de agua (2x) y con 100
15 ml de salmuera saturada (1x), se seca en MgSO₄ y se evapora hasta producir 6,02 g de la gama-lactona del ácido 2- β -3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2-beta-(3-oxo-5-(2-furil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1alfa-il β -acético (3j),
20 en forma de un aceite, después de una cromatografía en columna (gel de sílice Baker, de malla 60-200).

El espectro del producto a los rayos infrarrojos (en CHCl₃) muestra bandas de absorción a 1774 cm⁻¹ (fuerte), a 1710 cm⁻¹ (fuerte), a 1670 cm⁻¹ (mediana) y a
25 1625 cm⁻¹ (mediana), atribuibles a los grupos de carbonilo,

2.6.75

y a 973 cm^{-1} para la doble ligadura trans.

El producto (3j) de este ejemplo puede convertirse en las 13,14-dihidro-17-(2-furil)-omega-trisinorprostaglandinas de las series A, E ó F.

5 Asimismo, el producto (3j) puede convertirse en las 15-alquilo inferior-17-(2-furil)-omega-trisinorprostaglandinas de las series A, E ó F.

10 Las 15-alquilo inferior-17-(2-furil)-omega-tetra-norprostaglandinas de las series A, E ó F pueden obtenerse a partir del producto (3j).

De una manera semejante se prepara la gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{}$ 3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-3-beta-furil-trans-1-propen-1-il)-ciclopent-1-alfa-il $\sqrt{}$ acético, con punto de fusión de 140-141°C. RI: 1715, 1775, 1625, 1675, 975 cm^{-1} . Este es un material de partida adecuado para la síntesis de las 15alfa-furil-omega-ga-pentanorprostaglandinas del presente invento.

15

EJEMPLO 21

20 Gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{}$ 3alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-5-(2-furil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1-alfa-il $\sqrt{}$ (4j) y gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{}$ 3-alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-5-(2-furil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1-alfa-il $\sqrt{}$ acético (5j):

25

A una solución de 5,97 g (12,7 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-5-(2-furil)-trans-1-penten-1-il)ci-
clopent-1alfa-il]acético (3j), en 3 ml de 1,2-dimetoxieta
5 no seco, en una atmósfera de nitrógeno seco y a temperatu-
ra ambiente, se incorporan a gotas 12,7 ml de una solución
0,5 M de borohidruro de zinc. Después de agitar a tempera-
tura ambiente por 45 minutos, se agrega a gotas una solución
saturada de bitartrato de sodio hasta que cesa el despren-
10 dimiento de hidrógeno. La mezcla de reacción se agita 5
minutos más, tiempo en el cual se incorporan 300 ml de clo-
ruro de metileno seco. Después de secar en MgSO₄ y de con-
centrar en un aspirador de agua, el semisólido resultante
se purifica por una cromatografía en columna de gel de sí-
15 lico (Reactivo Baker "Analizado", de malla 60-200), utili-
zando éter como eluyente. Después de eluir las impurezas
menos polares, se obtienen una fracción que contiene 2,26
g de la gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzoflo-
xi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-5-(2-furil)-trans-
20 -1-penten-1-il)ciclopent-1alfa-il]acético (4j), una frac-
ción de 270 mg de una mezcla de los productos 4j y 5j y,
por último, una fracción de 2,2 g de la gama-lactona del
ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3be-
ta-hidroxi-5-(2-furil)-trans-1-penten-il)ciclopent-1alfa-
25 -il] acético, 5j).

2.6.75

El espectro de los productos 4j y 5j a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) muestra fuertes absorciones de carbonilo a 1770 y a 1710 cm^{-1} , y una absorción a 970 cm^{-1} para la doble ligadura trans.

5

EJEMPLO 22

Gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa,5alfa-Dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-5-(2-furil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (6j):

10

Una mezcla heterogénea de $2,26 \text{ g}$ ($4,8$ milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa-p-fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-5-(2-furil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (4j), 26 ml de metanol absoluto y 660 mg de carbonato de potasio anhidro finamente pulverizado se agita a temperatura ambiente durante una hora y luego se enfría 0° . A la solución enfriada se incorporan $9,6 \text{ ml}$ de ácido clorhídrico acuoso $1,0N$. Después de agitar a 0° por 10 minutos más, se incorporan 20 ml de agua con formación concomitante de p-fenilbenzoato de metilo, el cual se colecta por filtración. El filtrado se satura con cloruro de sodio sólido, se extrae con acotato de etilo ($4 \times 20 \text{ ml}$), los extractos orgánicos combinados se lavan con 10 ml de bicarbonato de sodio saturado, se secan en MgSO_4 y se concentran para dar $1,02 \text{ g}$ de la gama-lactona viscosa y oleosa del ácido 2- $\sqrt{3}$ alfa,5alfa-dihidroxi-

15

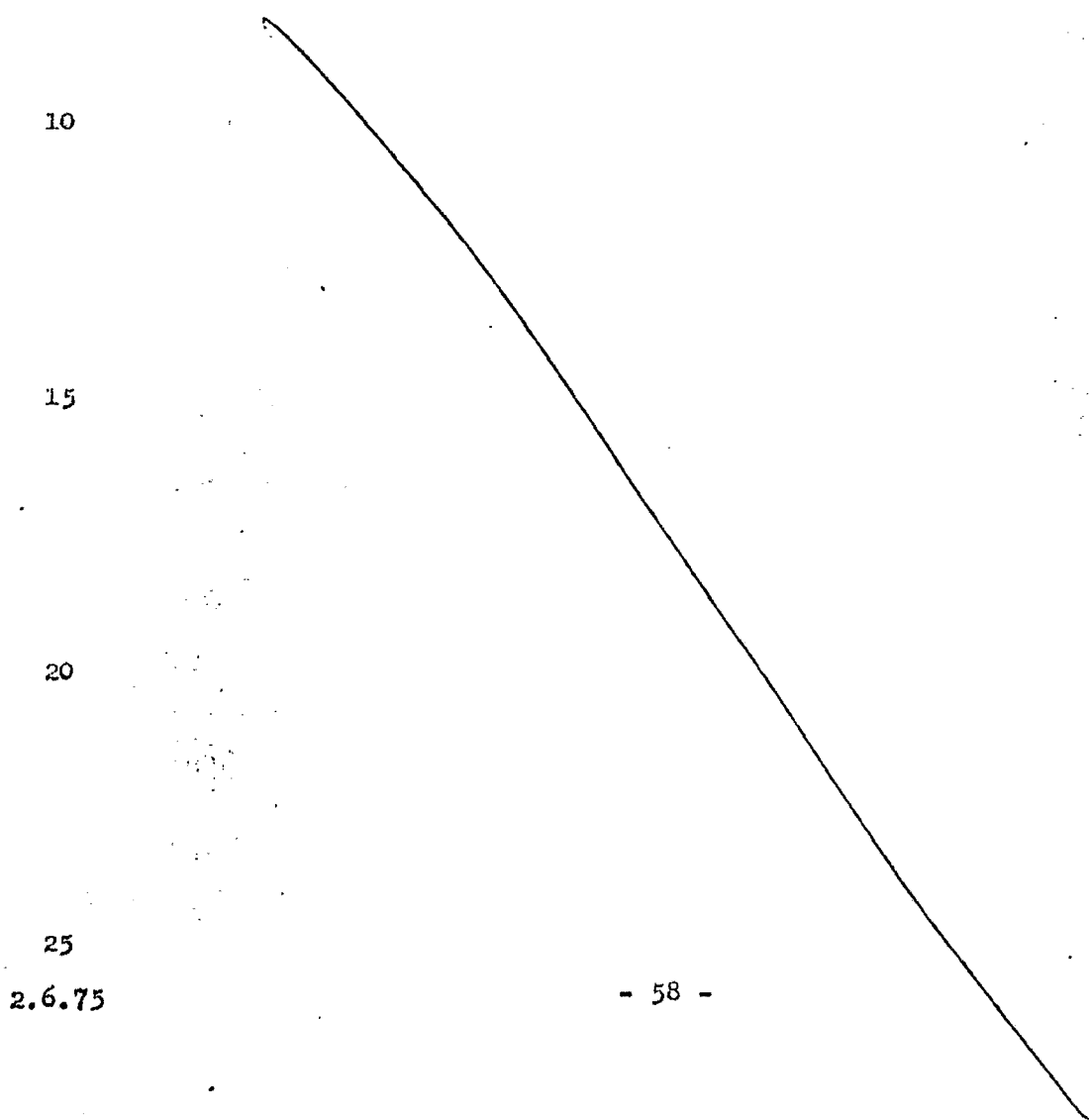
20

25

2.6.75

-2beta-(3alfa-hidroxi-5-(2-furil)-trans-1-penten-1-il)ciclo
pent-1alfa-il/acético (6i).

5 El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl_3)
muestra a una absorción fuerte a 1765 cm^{-1} para el carboni
lo de lactona, y una absorción mediana a 960 cm^{-1} para la
doble ligadura trans.



REIVINDICACIONES

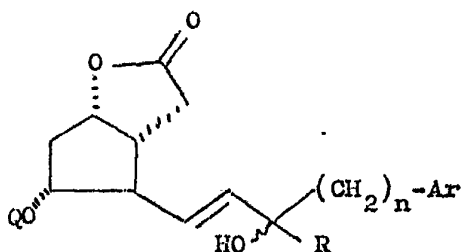
5

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de ciclopentano que tiene la siguiente estructura:

15



20

en la cual: Ar es alfa- o beta-furilo; alfa- o beta-tienilo; alfa- o beta-naftilo; fenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3,4-metilendioxifenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo o fenilo monosustituido en el cual el sustituyente es halo, trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior; n es un número entero comprendido entre 0 y 5, con la condición de que cuando Ar es fenilo, fenilo sustituido

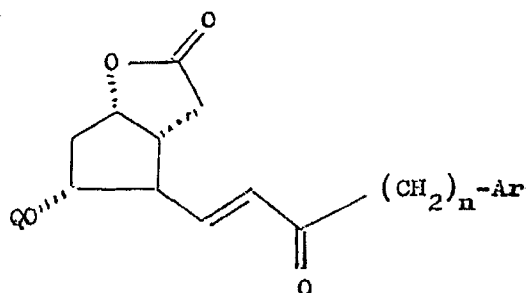
25

2.6.75

o naftilo, n es 0 ó 1; R es hidrógeno o alquilo inferior y Q es hidrógeno o p-bifenilcarbonilo, caracterizado por:

a) reducir un compuesto de fórmula IIA:

5



10

en la cual: Ar, n y Q representan lo que se indica antes, para producir un compuesto de fórmula III, en el cual Ar, n y Q representan lo que se indica antes y R es hidrógeno y, si se desea, separar los isómeros 15alfa- y 15beta-; b) tratar un compuesto de fórmula IIA con un agente de alquilación adecuado, para formar un compuesto de fórmula III en el cual Ar, n y Q representan lo que se indica antes y R es alquilo inferior; y, si se desea, tratar un compuesto de fórmula III en el cual Ar, n y R representan lo que se indica antes y Q es bifenilcarbonilo, con K_2CO_3 para producir un compuesto de fórmula III en el cual Q es hidrógeno y, si se desea, separar los isómeros 15alfa- y 15beta-.

15

20

2^a.- PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE CICLOPENTANO.

25

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-

2.6.75

tecede, y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

07 JUN. 1975

P.A.

Alberio de El...
Por Fedat.

5

10

15

20

25

2.6.75

J.E.P.