



10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	437039		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			26-4-1.975		

P.- 60,209
233688
Case 5415 A/B
Div. III

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
271.220	13-7-72	EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TETRAHIDROPIRANILLO".		
71 SOLICITANTE		
PFIZER INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América.		
72 INVENTOR (ES)		
Michael Ross Johnson, Hans-Jurgen Ernst Hess, Thomas Ken Schaaf y Jasjit Singh Bindra.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

Esta solicitud es divisional de la solicitud de Patente española 416.865 presentada el 12 de Julio de 1.973.

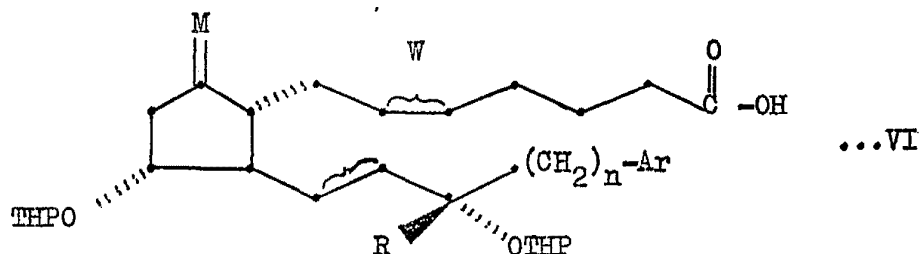
5

El presente invento se refiere a productos intermedios útiles en la preparación de ciertos análogos novedosos de las prostaglandinas naturales. En particular, se refiere a productos intermedios de tetrahidropiraniilo útiles en la preparación de novedosas omega-pentanorprostaglandinas substituídas en la posición 15.

10

El presente invento proporciona un compuesto de la estructura

15



en donde

20

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 monosubstituido en donde dicho sustituyente es halo, trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

25

n es un número entero de 0 a 5 con la condición

de que cuando Ar es fenilo, fenilo substituído o naftilo
n es 0 ó 1;

R es hidrógeno o alquilo inferior;

THP es 2-tetrahidropiraniilo;

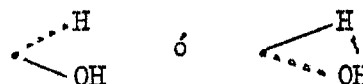
5

W es una ligadura sencilla o una ligadura doble
cis; y

Z es una ligadura sencilla o una ligadura doble
trans cuando n es un número entero de 1 a 5 y Z es una liga
dura sencilla cuando n es cero.

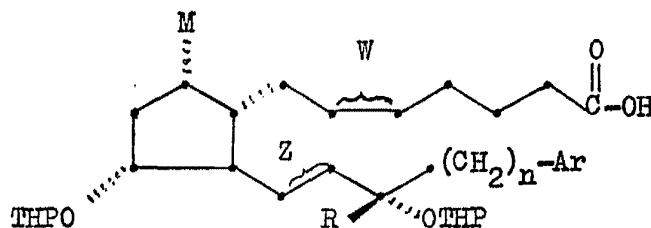
10

y M es =0,



El presente invento también proporciona un proce
dimiento para preparar un compuesto de estructura:

15



...VI

20

en la cual:

Ar es alfa- o beta-furilo; alfa- o beta-tienilo;
alfa- o beta-naftilo; fenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3,4-meti
lendioxifenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo; o fenilo monosubsti
túido en el cual el substituyente es halo, trifluorometi -
25 lo, 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 substi-
tuido o naftilo, n es 0 ó 1;

R es hidrógeno o alquilo inferior;

5

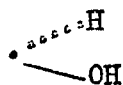
THP es 2-tetrahidropiraniilo;

W es una ligadura sencilla o una doble ligadura
cis y

Z es una ligadura sencilla o una doble ligadura
trans cuando n es un número entero de 1 a 5 y Z es una li-
gadura sencilla cuando n es cero; y

10

M es = 0,

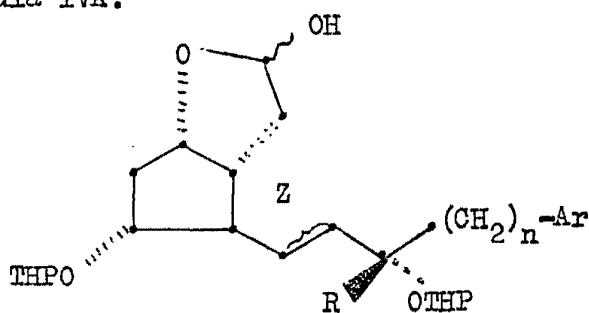


ó



caracterizado por a) hacer reaccionar un compuesto de fór-
mula IVA:

15

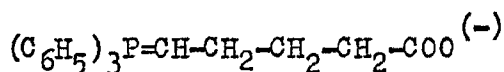


IVA

20

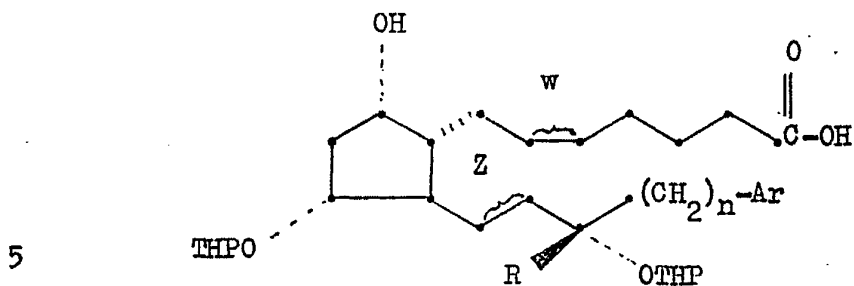
en la cual:

Ar, R, n y Z representan lo que se indica antes,
con un iluro de fórmula:

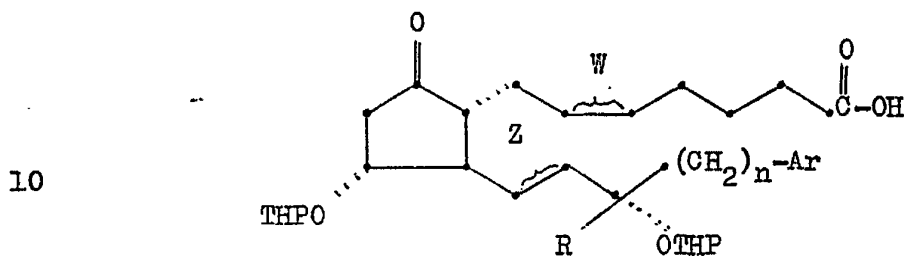


25

para producir un compuesto de fórmula VI en la cual Ar, R,



y un compuesto de la estructura:



en la cual: W, Z, THP, R, Ar y n representan lo que se indica previamente, y sus métodos de preparación.

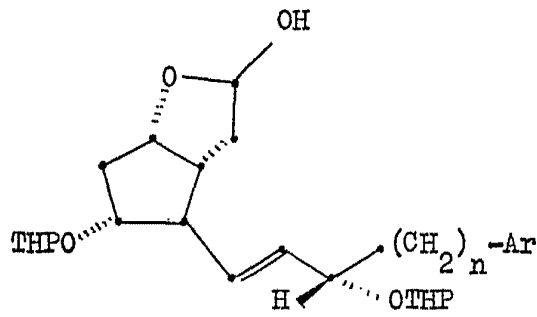
15 Como se muestra en el esquema de reacción 1 la etapa 8 \longrightarrow 9 es una condensación Wittig en la cual el hemiacetal 8 reacciona con el bromuro de (4-carbohidroxil-n-butil)trifenilfosfonio en sulfóxido de dimetilo, en presencia de meturo metilsulfínico de sodio. El producto 9 se purifica por cromatografía en columna.

20 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.

25

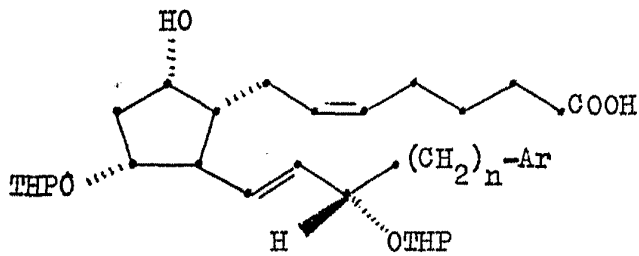
Esquema A

5



8

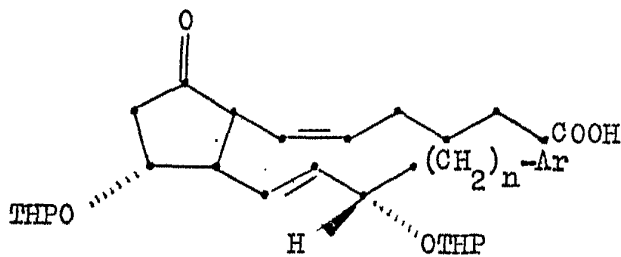
10



15

9

20



25

10

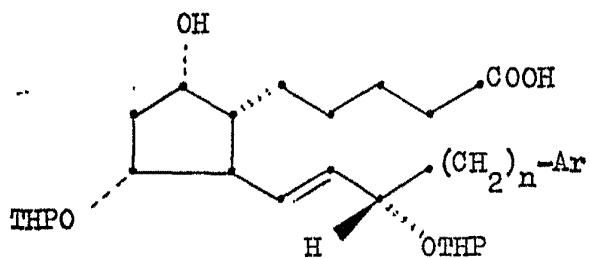
El esquema B ilustra la preparación de los diversos precursores reducidos de omega-pentano~~r~~prostaglandinas substituídas en la posición 15-.

5 El producto 22 puede usarse tanto como un precursor de una 13,14-dihidro 15-substituída-omega-pentano~~r~~prostaglandina de la "serie 2", o como un producto intermedio para elaborar 23, que es un precursor de una 13,14-
10 -dihidro-15-substituída-omega-pentano~~r~~prostaglandina de la "serie 1". La etapa 22 → 23 se efectúa por medio de una hidrogenación catalítica. Los productos intermedios del tipo 21 se preparan por la reducción selectiva de la doble ligadura cis 5-6, a baja temperatura. Para esta reducción se prefiere en especial paladio sobre carbón como catalizador, y una temperatura de reacción de -20°.

Esquema B

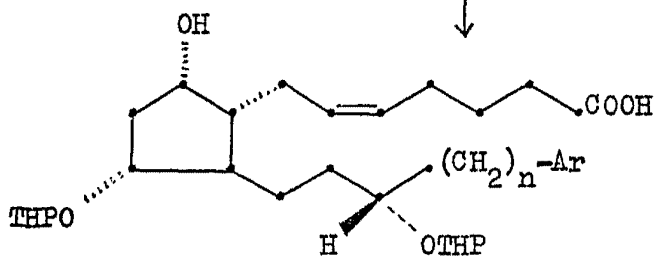
véase
(antes)

9

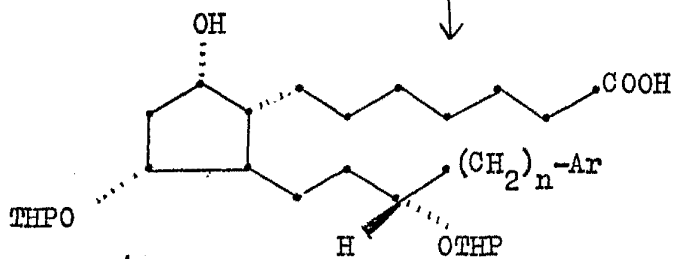


21

hemiacetal precursor



22



23

En los procedimientos anteriores, cuando conven
ga la purificación por cromatografía, las bases cromato -
gráficas apropiadas incluyen alúmina neutra y gel de síli
ce, prefiriéndose en general un gel de sílice de malla
5 60-200. De manera conveniente, la cromatografía se efec -
túa en disolventes inertes para la reacción, v.gr.: éter,
acetato de etilo, benceno, cloroformo, cloruro de metile-
no, ciclohexano y n-hexano, como ilustra adicionalmente
en los ejemplos que se anexan.

10 Los ejemplos siguientes son meramente ilustrati
vos y en modo alguno limitan el alcance de las cláusulas
anexas. En estos ejemplos debe observarse que todas las
temperaturas se expresan en grados centígrados, todos los
puntos de fusión y de ebullición no están corregidos y to
15 dos los datos experimentales biológicos se indican en tér
minos de porcentaje de actividad de la PGE₂, o se adminis
tran al mismo nivel (es decir, PGE₂ = 100), a menos que
se exprese de otro modo.

20 EJEMPLO 1 (Material de partida)

Gama-hemiacetal del acetaldehído de 2- α -5 α -Hidroxi-3 α -
fa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3 α - α -tetrahidropi-
ran-2-iloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1 α -
-il (8a):

25 Una solución de 605 mg (1.33 milimoles) de la

5 gamma-lactona del ácido 2- $\left[\begin{array}{l} 5\text{alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahi-} \\ \text{dropiran-2-iloxi)-2beta-3alfa-} \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{l} \text{tetrahidropiran-2-iloxi} \\ \text{-4-fenil-trans-1-buten-1-il} \end{array} \right]$ ciclopent-1-alfa-ilacético (7a), en 8 ml de tolueno seco, se enfría a -78° en una at-
mósfera de nitrógeno seco. A esta solución enfriada se
agregan 3.0 ml de hidruro de diisobutilaluminio al 20% en
n-hexano (Alfa Inorganics), a gotas y en tal proporción
de que la temperatura interna nunca subió a más de -65°
(15 minutos). Después de agitar por 45 minutos más a -78° ,
10 se incorpora metanol anhidro hasta que cesa el desprendi-
miento de gas, y la mezcla de reacción se calienta a tem-
peratura ambiente. La mezcla de reacción se combina con
100 ml de éter, se lava con una solución de tartrato de so-
dio y potasio al 50% (4 x 20 ml), se seca en Na_2SO_4 y se
15 concentra para producir 615 mg (100%) del gamma-hemiacetal
del 2- $\left[\begin{array}{l} 5\text{alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropi-} \\ \text{ran-2-iloxi)-2beta-} \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{l} \text{3beta-} \\ \text{tetrahidropiran-2-iloxi} \end{array} \right]$ -4-fenil-trans-1-bu-
ten-1-il)ciclopent-1-ilacetaldehído (8a).

20 EJEMPLO 2

Gamma-hemiacetal del 2- $\left[\begin{array}{l} 5\text{alfa-Hidroxi-3alfa-(tetrahidropi-} \\ \text{ran-2-iloxi)-2beta-(3beta-} \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{l} \text{tetrahidropiran-2-iloxi} \\ \text{-4-fe} \end{array} \right]$ -
nil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1-alfa-ilacetaldehído
(8'a):

25 Una solución de 621 mg (1.34 milimoles) de la

gamalactona del ácido 2- γ -5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidro
piran-2-iloxi)-2beta-(3beta- γ -tetrahidropiran-2-iloxi)-4-
-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1-alfa-il/acetico (7'a),
en 8 ml de tolueno seco, se enfría a -78° en una atmósfe-
5 ra de nitrógeno seco. A esta solución enfriada se agregan
3.0 ml de hidruro de diisobutilaluminio al 20% en n-hexa-
no (Alfa Inorganics), a gotas y a en tal proporción de
que la temperatura interna nunca subió a más de -65° (15
minutos). Después de agitar por 45 minutos más a -78°, se
10 agrega metanol anhidro hasta que cesa el desprendimiento
de gas y la mezcla de reacción se calienta a temperatura
ambiente. La mezcla de reacción se combina con 100 ml de
éter, se lava con una solución de tartrato de sodio y po-
tasio al 50% (4 x 20 ml), se seca en Na₂SO₄ y se concen-
15 tra para producir 621 mg (100%) del gama-hemiacetal del
2- γ -5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-
(3beta- γ -tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-trans-1-buten-
-1-il)ciclopent-1-il/acetaldhido (8'a).

EJEMPLO 3

20 Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-
-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadie-
noico (9a):

25 A una solución de 1760 mg (4.0 milimoles) del
bromuro de (4-carbohidroxi-n-butyl)trifenilfosfonio en una

atmósfera de nitrógeno seco, en 5.0 ml de sulfóxido de di-
metilo seco, se incorporan 3.2 ml (7.0 milimoles) de una
solución 2.2M de metilsulfinilmeturo de sodio en sulfóxi-
do de dimetilo. A esta solución roja de iluro se incorpo-
5 ra a gotas una solución de 615 mg (1.34 milimoles) del ga
ma-hemiacetal del 2- $\left[\begin{array}{l} 5\text{alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-} \\ -2\text{-iloxi)-2beta-(3alfa-} \left[\begin{array}{l} \text{tetrahidropiran-2-iloxi} \end{array} \right] -4\text{-fenil-} \\ -\text{trans-1-buten-1-il) ciclopent-1alfa-il} \end{array} \right] \text{acetaldehido, en}$
5.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, en un lapso de 20
10 minutos. Después de agitar durante 2 horas más a temperatu-
ra ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada.
La solución básica acuosa se lava dos veces con 20 ml
de acetato de etilo y se acidifica a un pH de ~ 3 con áci
do clorhídrico acuoso al 10%. La solución ácida se extrae
15 con acetato de etilo (3 x 20 ml) y los extractos orgáni-
cos combinados se lavan una vez con 10 ml de agua, se se-
can en MgSO_4 y se evaporan hasta formar un residuo sólido -
do, el cual se tritura con acetato de etilo y se filtra.
El filtrado se purifica por una cromatografía de columna
20 en gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", de malla
60-200), utilizando acetato de etilo como eluyente. Des-
pués de eliminar las impurezas de elevado R_f , se colectan
150 mg del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahi-
dropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor-
25 prostadienoico (9a).

EJEMPLO 4

Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prosta-
dienoico (9'a):

5 A una solución de 1760 mg (4.0 milimoles) de bro
muro de (4-carbohidroxi-n-butyl) trifenilfosfonio, en una
atmósfera de nitrógeno seco, en 5.0 ml de sulfóxido de di
10 metilo seco, se incorporan 3.2 ml (7.0 milimoles) de una
solución 2.2M de metilsulfinilmeturo de sodio en sulfóxi-
do de dimetilo. A esta solución roja de iluro se incorpo-
ra a gotas una solución de 621 mg (1.34 milimoles) del ga
ma-hemiacetal del 2- $\left[\begin{array}{l} 5\text{alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropi-} \\ \text{ran-2-iloxi)-2beta-(3beta-} \left[\begin{array}{l} \text{tetrahidropiran-2-iloxi} \end{array} \right] \text{-4-fe} \\ \text{nil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il} \end{array} \right] \text{acetaldehido}$
15 (8'a) en 5.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, durante un
lapso de 20 minutos. Después de agitar por 2 horas más a
temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en
agua helada. La solución básica acuosa se lava dos veces
20 con 20 ml de acetato de etilo y se acidifica a un pH de
 ~ 3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La solución áci
da se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml) y los ex -
tractos orgánicos combinados se lavan una vez con 10 ml
de agua, se secan en MgSO_4 y se evaporan hasta quedar en
25 un residuo sólido, el cual se tritura con acetato de eti-
lo y se filtra. El filtrado se purifica mediante una cro-

matografía de columna en gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", de malla 60-200), utilizando acetato de etilo como eluyente. Después de eliminar las impurezas de elevado R_f , se colectan 300 mg del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadienoico (9'a).

EJEMPLO 5

Acido 9-Oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadienoico (10a):

A una solución, enfriada a -10° bajo nitrógeno, de 2300 mg (4.24 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadienoico (9a), en 50 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 11.3 ml (29.6 milimoles) de un reactivo Jones. Después de 20 minutos a -10° , se agregan 10 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita durante 5 minutos más, tiempo en el cual se combina con 300 ml de acetato de etilo, se lava con agua (3 x 50 ml), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para dar 1983 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadienoico (10a).

EJEMPLO 6

Acido 9-Oxo-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-

-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadienoico

(10'a):

5 A una solución, enfriada a -10° bajo nitrógeno, de 300 mg (0.551 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadienoico (9'a), en 9.2 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 0.262 ml (0.655 milimoles) de un reactivo Jones. Después de 20 minutos a -10° , se agregan 0.260 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita por 5 minutos más, tiempo en el cual se combina con 75 ml de acetato de etilo, se lava con agua (3 x 10 ml), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para dar 220 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (10'a).

10

15

EJEMPLO 7

Gama-hemiacetal del 2-[5alfa-Hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenilbut-1-il)ciclopent-1alfa-il]acetaldehido (25a):

20

Una solución de 1457 mg (3.2 milimoles) de la gamalactona del ácido 2-[5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenilbut-1-il)ciclopent-1alfa-il]acético (24a), en 15 ml de tolueno seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución enfriada se incorporan 5.0

25

ml de hidruro diisobutílico de aluminio al 20% en n-hexano (Alfa Inorganics) a gotas, a tal velocidad que la temperatura interna nunca sube a más de -65° (3 minutos). Después de agitar por 30 minutos más a -78° , se agrega metanol anhidro hasta que cesa el desprendimiento de gas y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con 150 ml de éter, se lava con una solución de tartrato de sodio y potasio al 50%, (1 x 50 ml), se seca en Na_2SO_4 , se concentra y se cromatografía para producir 1200 mg (81.5%) del γ -hemiacetal del 2- γ -5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenilbut-1-il)ciclopent-1-il/acetaldhido (25a).

EJEMPLO 8

15 Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-t-omega-tetranor-prostenico (22a):

A una solución de 5150 mg (11.6 milimoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butyl) trifenilfosfonio, en una atmósfera de nitrógeno seco, en 10.1 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se agregan 10.8 ml (21.1 milimoles) de una solución 1.96 M de metilsulfinilmeturo de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de iluro se agrega a gotas una solución de 1200 mg (2.6 milimoles) del γ -hemiacetal del 2- γ -5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fe-

nil-but-1-il)ciclopent-1-alfa-il/acetaldhido (25a), en
7.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, por un lapso de 20
minutos. Después de agitar durante 2 horas más a tempera-
tura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua he-
lada. La solución básica acuosa se acidifica a un pH de 3
5 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La solución ácida se
extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos
orgánicos combinados se lavan una vez con 50 ml de agua,
se secan en $MgSO_4$ y se evaporan hasta formar un residuo
10 sólido, el cual se tritura con acetato de etilo y se fil-
tra. El filtrado se purifica por una cromatografía de co-
lumna en gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", de ma-
lla 60-200), utilizando acetato de etilo como eluyente.
Después de eliminar las impurezas de alto R_f , se colectan
15 880 mg del ácido 9-alfa-hidroxi-11-alfa,15-alfa-bis-(tetrahi-
dropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-omega-tetranor prosteno-
ico (22a). El espectro a los rayos infrarrojos (en $CHCl_3$)
del producto 22a muestra una absorción de carbonilo a
1715 cm^{-1} .

20

EJEMPLO 9

Acido 9-Oxo-11-alfa,15-alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
-16-fenil-cis-5-omega-tetranor prostenoico (26a):

25

A una solución, enfriada a -10° bajo nitrógeno,
de 880 mg (1.68 milimoles) del ácido 9-alfa-hidroxi-11-alfa,
15-alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-omega-

-tetranor-prostenoico (22a), en 15 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 0.75 ml (2 milimoles) de un reactivo Jones. Después de 20 minutos a -10° , se agregan 0.75 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita por 5 minutos más, tiempo en el cual se combina con 100 ml de acetato de etilo, se lava con agua (3 x 25 ml), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para dar 775 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-omega-tetranor prostenoico (26a). El espectro a los rayos infrarrojos (en $CHCl_3$) muestra absorciones de carbonilo a 1710 y a 1735 cm^{-1} .

EJEMPLO 10

Acido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-13-16-fenil-omega-tetranorprostenoico

Una solución homogénea de 262 mg (0.436 milimoles) de 9alfa-acetoxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-13,16-fenil-omega-tetranorprotenoato de metilo, 1.3 ml (1.30 milimoles) de la solución acuosa 1.0N de hidróxido de sodio, 1.3 ml de metanol y 1.3 ml de tetrahidrofurano, se agita bajo nitrógeno durante la noche. Enseguida, la reacción se enfría incorporándole 1.30 ml (1.30 milimoles de una solución acuosa 1.0 N de ácido clorhídrico. La solución enfriada se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para deparar el producto cru

do, el cual se purifica mediante una cromatografía de columna en gel de sílice Baker "Analizado" (de malla 60-200), para suministrar el ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis--(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-13-16-fenil-omega-tetranorprostenoico.

5

EJEMPLO 11

Acido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis--(tetrahidropiran-2-iloxi)-13-trans-16-fenil-omega-tetranorprostenoico

A una solución, enfriada en nitrógeno a una temperatura de -15 a -20°, de 195 mg (0.371 milimoles) del ácido cromatografiado que se prepara en el Ejemplo 10, en 4.0 ml de acetona, se incorporan a gotas 0.163 ml (0.408 milimoles) de un reactivo Jones. La reacción se agita en el frío por 15 minutos y luego se enfría incorporándole 0.194 ml de isopropanol. La reacción enfriada se agita en el frío durante 5 minutos y después se diluye con acetato de etilo. La solución orgánica se lava con agua (2x) y con salmuera saturada (1x), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para deparar el conveniente ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis--(tetrahidropiran-2-iloxi)-13-trans-16-fenil-omega-tetranorprostenoico.

10

15

20

EJEMPLO 12

Acido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-13-trans-16-fenil-omega-tetranorprostenoico

25

Una solución homogénea de 178 mg (0.328 milimo-

les) del éter THP crudo del Ejemplo 11, en 2 ml de una mezcla (65:35) de ácido acético y agua, se agita bajo nitrógeno a $40 \pm 2^\circ$ por 5 horas. La reacción se concentra por evaporación giratoria y, enseguida, por una bomba de aceite. El producto crudo se purifica mediante una cromatografía de columna en gel de sílice (Mallinckrodt CC-7) para suministrar el conveniente ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-13-trans-16-fenil-omega-tetranorprostenoico.

EJEMPLO 13 (MATERIAL DE PARTIDA)

10 Gama-hemiacetal del 2-[5alfa-Hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-[tetrahidropiran-2-iloxi]-4-(p-metil-fenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il] acetaldehído (8e):

15 Una solución de 1.6 g (3.3 milimoles) de la gamma-lactona del ácido 2-[5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-3alfa-[tetrahidropiran-2-iloxi]-4-(p-metilfenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il] acético (7e), en 20 ml de tolueno seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución en -
20 friada se agregan 8.0 ml de hidruro diisobutílico de aluminio al 20% en n-hexano (Alfa Inorganics), a gotas y a tal velocidad que la temperatura interna nunca subió a más de -65° (15 minutos). Después de agitar por 45 minutos más a -78° , se agrega metanol anhidro hasta que cesa
25 el desprendimiento de gas y la mezcla de reacción se ca-

lenta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con 200 ml de éter, se lava con una solución de tartrato de sodio y potasio al 50% (2 x 50 ml), se seca en Na_2SO_4 y se concentra para producir 1.4 g (87.5%) del γ -hemiacetal del 2- α -hidroxi-3- α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-2- β -(3- α -tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(p-metilfenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1-il/acetaldhido (8e).

EJEMPLO 14

10 Acido 9- α -Hidroxi-11- α ,15- α -bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metilfenil)-cis-5-trans-13- ω -tetranor-prostadienoico (9e):

15 A una solución de 5.3 mg (12.0 milimoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butil)trifenilfosfonio, en una atmósfera de nitrógeno seco, en 10 ml de sulfóxido de dimetil seco, se incorporan 9.5 ml (21.0 milimoles) de una solución 2.2 M de metilsulfonilmeturo de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de iuro se agrega, a gotas, una solución de 1.2 g (2.54 milimoles) del γ -hemiacetal del 2- α -hidroxi-3- α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-2- β -(3- α -tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(p-metilfenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1-il/acetaldhido (8e), en 5.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, durante un periodo de 20 minutos. Después de agitar por 2 horas más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se

20

25

vierte en agua helada y se acidifica a un pH de ~ 3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La solución ácida se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (3 x 50 ml), se secan en $MgSO_4$ y se evaporan a un residuo sólido, el cual se tritura con acetato de etilo y se filtra. El filtrado se purifica por una cromatografía de columna en gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", de malla 60-200), utilizando cloroformo y luego acetato de etilo como eluyente.

5

10 Después de eliminar las impurezas de alto valor de R_f , se colectan 1.2 g del ácido 9 α -hidroxi-11 α ,15 α -bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (e).

El espectro a los rayos infrarrojos (en $CHCl_3$)

15 mostró una absorción de carbonilo a 1710 cm^{-1} , y una absorción de doble ligadura trans a 965 cm^{-1} .

EJEMPLO 15

Acido 9-Oxo-11 α ,15 α -bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metilfenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (10e):

20

A una solución, enfriada a -10° bajo nitrógeno, de 1.2 g (2.0 milimoles) del ácido 9 α -hidroxi-11 α ,15 α -bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metilfenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (9e), en

25

9.2 ml de acetona de calidad reactiva, se incorpora a gotas 1.0 ml (2.67 milimoles) de un reactivo Jones. Después de 20 minutos a -10° , se agrega 1.0 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita por 5 minutos más, tiempo en el cual se combina con 75 ml de acetato de etilo, se lava con agua (3 x 10 ml), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para dar 1 g del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropi-
5 ran-2-iloxi)-16-(p-metilfenil)-cis-5-trans-13-omega-tetra-
nor-prostadienoico (10e). La purificación por cromatografía en columna produjo 575 mg de la sustancia 10 pura.

El espectro a los rayos infrarrojos (en $CHCl_3$) mostró absorciones a 1735 cm^{-1} y a 1710 cm^{-1} y una doble ligadura trans a 965 cm^{-1} .

15 EJEMPLO 16 (MATERIAL DE PARTIDA)

Gama-hemiacetal del 2-5alfa-Hidroxi-3alfa-(tetrahidropi-
ran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(p-
-metoxi-fenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il/ace-
taldehido (8h):

20 Una solución de 2.2 milimoles de la gama-lactona del ácido 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(p-metoxi-
fenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il/ acético
(7h), en 15 ml de tolueno seco, se enfría a -78° en una
25 atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución enfriada se

incorporan 5.0 ml de hidruro diisobutílico de aluminio al 20% en n-hexano (Alfa Inorganics), a gotas, a tal velocidad que la temperatura interna nunca subió a más de -65° (15 minutos). Después de agitar 45 minutos más a -78°, se
5 agrega metanol anhidro hasta que cesa el desprendimiento de gas, y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con 100 ml de éter, se lava con una solución de tartrato de sodio y potasio al 50% (4 x 20 ml), se seca en Na₂SO₄ y se concentra y cromatografía para producir 900 mg (84%) del gama-hemiacetal del 2- γ -5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(p-metoxifenil)-trans-1-buten-1-il)-ciclopent-1-il γ acetaldehido (8h).

15

EJEMPLO 17 (MATERIAL DE PARTIDA)

20

Gama-hemiacetal del 2- γ -5alfa-Hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(p-metoxifenil)-trans-1-buten-1-il)-ciclopent-1-alfa-il γ acetaldehido (8'h):

25

Una solución de 2.68 milimoles de la gama-lactona del ácido 2- γ -5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(p-metoxifenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1-alfa-il γ acético (7'h), en 15 ml de tolueno seco, se enfría a -78° en una

atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución enfriada se incorporan 8.0 ml de hidruro diisobutílico de aluminio al 20% en n-hexano (Alfa Inorganics), a gotas, a tal velocidad que la temperatura interna nunca es superior a -65° (15 minutos). Después de agitar por 45 minutos más a -78°, se agrega metanol anhidro hasta que cesa el desprendimiento de gas, y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con 100 ml de éter, se lava con una solución de tartrato de sodio y potasio al 50% (4 x 20 ml), se seca en Na₂SO₄, se concentra y se cromatografía para producir 1150 mg (87%) del gama-hemiacetal del 2-(5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(p-metoxifenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1-il)acetal dehido (8'h).

EJEMPLO 18

Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (9h):

A una solución de 3720 mg (8.55 milimoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butil)trifenilfosfonio, en una atmósfera de nitrógeno seco, en 7.4 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se incorporan 7.9 ml (15.3 milimoles) de una solución 1.96 M de metilsulfinilmeturo de sodio en

sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de iluro se
agrega a gotas una solución de 900 mg (1.84 milimoles)
del gama-hemiacetal del 2- γ -5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahi
dropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
5 -4-(p-metoxifenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1-il/ace-
taldehido (8h), en 5.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco
en un lapso de 20 minutos. Después de agitar durante 2
horas más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción
se vierte en agua helada. La solución básica acuosa se aci
10 difica a un pH de ~ 3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%.
La solución ácida se extrae con acetato de etilo (3 x
100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan una
vez con 50 ml de agua, se secan en $MgSO_4$ y se evaporan
hasta formar un residuo sólido, el cual se tritura con
15 acetato de etilo y se filtra. El filtrado se purifica por
una cromatografía en columna en gel de sílice (Reactivo
Baker "Analizado", de malla 60-200), utilizando cloroformo
y luego acetato de etilo como eluyentes. Después de
eliminar las impurezas de alto valor de R_f , se colectan
20 762 mg del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetra-
hidropiran-2-iloxi)-16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-ome-
ga-tetranor-prostadienoico (9h). El espectro a los rayos
infrarrojos (en $CHCl_3$) muestra una absorción de carboni-
lo a 1715 cm^{-1} y una adsorción de una doble ligadura
25 trans a 970 cm^{-1} .

EJEMPLO 19

Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-
-iloxi)-16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-
-prostadienoico (9'h):

- 5 A una solución de 4876 mg (10.95 milimoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butil)trifenilfosfonio, en una atmósfera de nitrógeno seco, en 9.7 ml de sulfóxido de dimetilo, se incorporan 10.3 ml (20.0 milimoles) de una solución 1.96 M de metilsulfinilmeturo de sodio en
- 10 sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de iluro se agrega a gotas una solución de 1150 mg (2.34 milimoles) del gama-hemiacetal del 2- γ 5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahi-
dropiran-2-iloxi)-2beta-(3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
-4-(p-metoxifenil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-
- 15 -il γ acetaldehido (8'h), en 7.0 ml de sulfóxido de dimeti-
lo seco por un lapso de 20 minutos. Después de agitar 2 horas más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada. La solución básica acuosa se aci-
difica a un pH de \sim 3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%.
- 20 La solución ácida se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavan una vez con 50 ml de agua, se secan en MgSO₄ y se evaporan hasta formar un residuo sólido, el cual se tritura con acetato de etilo y se filtra. El filtrado se purifica por
- 25 una cromatografía en columna de gel de sílice (Reactivo

Baker "Analizado", de malla 60-200), utilizando cloroformo y luego acetato de etilo como eluyentes. Después de eliminar las impurezas de alto R_f , se colectan 898 mg del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (9'h). El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) muestra una absorción de carbonilo a 1715 cm^{-1} y una adsorción de doble ligadura trans a 970 cm^{-1} .

5

EJEMPLO 20

Acido 9-Oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (10h):

A una solución enfriada a -10° , en nitrógeno, de 762 mg (1.3 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (9h), en 15 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 0.6 ml (1.6 milimoles) de un reactivo Jones. Después de 20 minutos a -10° , se agregan 0.6 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita durante 5 minutos más, tiempo en el cual se combina con 100 ml de acetato de etilo, se lava con agua (3 x 25 ml), se seca en MgSO_4 y se concentra para dar 617 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-

10

15

20

25

-13-omega-tetranor-prostadienoico (10h). El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) muestra fuertes adsorciones de carbonilo a 1710 y a 1740 cm^{-1} y una adsorción de doble ligadura trans a 970 cm^{-1} .

5

EJEMPLO 21

Acido 9-Oxo-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (10'h):

10

A una solución, enfriada a -10° en nitrógeno, de 898 mg (1.57 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (9'h), en 15 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 0.64 ml (1.7 milimoles) de un reactivo Jones. Después de 20 minutos a 10° , se agregan 0.64 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita durante 5 minutos más, tiempo en el cual se combina con 125 ml de acetato de etilo, se lava con agua (3 x 25 ml), se seca en MgSO_4 y se concentra para dar 823 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (10'h). El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) muestra fuertes adsorciones de carbonilo a 1710 y a 1740 cm^{-1} y una adsorción a 970 cm^{-1} de doble ligadura trans.

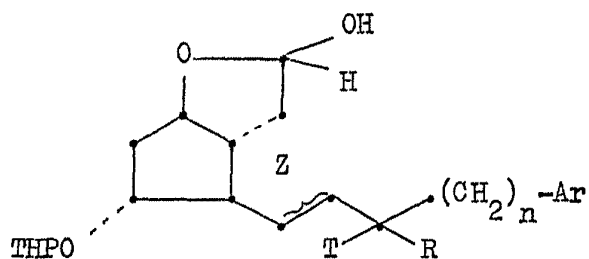
15

20

25

Compuestos de partida adicionales de estructura (a):

5



	Ar	n	Z(b)	T	R	Datos de RI
10	p-bifenilo	1	D	alfa-OThP	H	970
	p-bifenilo	1	D	beta-OThP	H	970
	o-tolilo	1	D	alfa-OThP	H	970
	o-tolilo	1	D	beta-OThP	H	970
15	beta-naftilo	1	D	alfa-OThP	H	970
	beta-naftilo	1	D	beta-OThP	H	970
	alfa-naftilo	1	D	alfa-OThP	H	970
	alfa-naftilo	1	D	beta-OThP	H	970
	fenilo	1	S	alfa-OThP	H	-
20	fenilo	0	S	(m)-OThP	H	-
	fenilo	1	S	(m)-OH	CH ₃	-
	fenilo	1	S	beta-OThP	H	-

(a) preparado por el procedimiento del Ejemplo 1

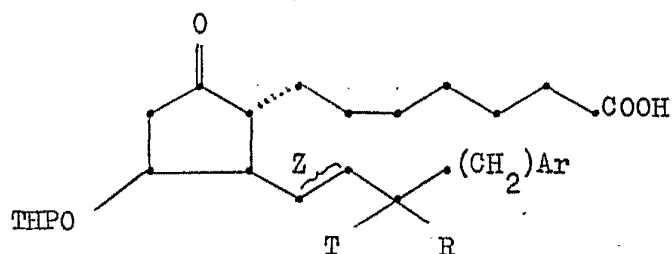
(b) D = doble ligadura trans; S = ligadura sencilla.

25

(m) mezcla epimérica.

Compuestos adicionales de fórmula:

5



10

Ar	n	Z	T	R	
p-bifenilo	1	D	alfa-OThp	-H	(a)
p-bifenilo	1	D	beta-OThp	-H	(b)
o-tolilo	1	D	alfa-OThp	-H	(a)
o-tolilo	1	D	beta-OThp	-H	(b)
beta-naftilo	1	D	alfa-OThp	-H	(a)
beta-naftilo	1	D	beta-OThp	-H	(b)
alfa-naftilo	1	D	alfa-OThp	-H	(a)
alfa-naftilo	1	D	beta-OThp	-H	(b)
fenilo	1	S	alfa-OThp	-H	(a)
fenilo	1	S	beta-OThp	-H	(b)
fenilo	1	S	(α)-OH	-CH ₃	(a)
fenilo	0	S	(α)-OThp	-H	(a)

15

20

25

(a) preparado por el procedimiento del Ejemplo 5

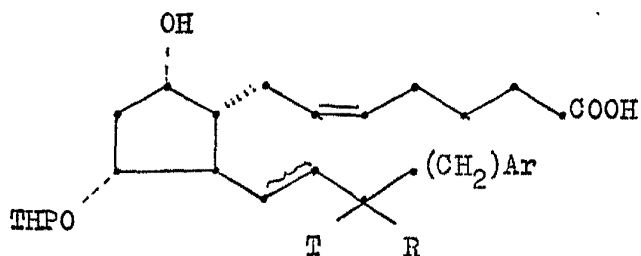
(b) preparado por el procedimiento del Ejemplo 6

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

(α) mezcla epimérica.

Compuestos adicionales de estructura:

5



10

15

20

Ar	n	Z(c)	T	R	Datos de RI
p-bifenilo	1	D	alfa-OTHP	-H	(a) 1705, 970
p-bifenilo	1	D	beta-OTHP	-H	(b) 1705, 970
o-tolilo	1	D	alfa-OTHP	-H	(a) 1712, 975
o-tolilo	1	D	beta-OTHP	-H	(b) 1712, 970
beta-naftilo	1	D	alfa-OTHP	-H	(a) 1710, 970
beta-naftilo	1	D	beta-OTHP	-H	(b) 1710, 970
alfa-naftilo	1	D	alfa-OTHP	-H	(a) 1705, 970
alfa-naftilo	1	D	beta-OTHP	-H	(b) 1705, 970
fenilo	1	S	alfa-OTHP	-H	(a) 1710 -
fenilo	1	S	beta-OTHP	-H	(b) 1710 -
fenilo	1	S	(α)-OH	-CH ₃	(a) 1710 -
fenilo	0	S	(α)-OTHP	-H	(a) 1710 -

(a) preparado por el procedimiento del Ejemplo 3

(b) preparado por el procedimiento del Ejemplo 4

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

25

(α) mezcla epimérica.

EJEMPLO 22

Gama-hemiacetal del 2-[5alfa-Hidroxi-3alfa-(tetrahidropi-
ran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fe-
nil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1-alfa-il]acetaldehido,
5 (8d):

Una solución de 1.2 g (2.5 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2-[5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropi-
piran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-
10 -(2-tienil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1-alfa-il]acético
(7d), en 25 ml de tolueno seco, se enfría a -78° en una
atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución enfriada se
incorporan 3.4 ml de hidruro diisobutílico de aluminio
0.8 M en n-hexano (Alfa Inorganics), a gotas, a tal velo-
15 cidad que la temperatura interna nunca es superior a -65°
(15 minutos). Después de agitar durante 45 minutos más a
-78°, se agrega metanol anhidro hasta que cesa el despren-
dimiento de gas y la mezcla de reacción se calienta a tem-
peratura ambiente. La mezcla de reacción se combina con
20 150 ml de éter, se lava con una solución de tartrato de
sodio y potasio al 50% (4 x 20 ml), se seca en Na₂SO₄ y
se concentra a un rendimiento cuantitativo del gama-hemi-
acetal oleoso del 2-[5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropi-
ran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(2-
25 -tienil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1-il] acetaldehido

(8d). El espectro a los rayos infrarrojos muestra una absorción amplia a 3400 cm^{-1} para el grupo hidroxilo. De la misma manera se preparan los compuestos beta-tienilo correspondientes.

5	15alfa-OTHP	RI: 970 cm^{-1}
	15beta-OTHP	RI: 970 cm^{-1} .

EJEMPLO 23

10 Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (9d):

15 A una solución de 2.6 g (6 milimoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butyl)trifenilfosfonio, en una atmósfera de nitrógeno seco, en 5.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se incorporan 5.7 ml (11.4 milimoles) de una solución 2.2M de metilsulfinilmeturo de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de iluro se agrega a gotas una solución de 1.03 g (2.2 milimoles) del gama-hemiacetal del 2- γ 5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(2-tienil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il γ acetaldehido (8d)

20 en 5.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco durante un lapso de 20 minutos. Después de agitar 2 horas más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada. La solución básica acuosa se lava dos veces con 20 ml

25

de acetato de etilo y se acidifica a un pH de ~ 3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La solución ácida se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan una vez con 10 ml de agua, se secan en $MgSO_4$ y se evaporan hasta formar un residuo sólido, el cual se tritura con acetato de etilo y el filtrado se concentra para producir 1.02 g del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico 9d. El espectro a los rayos infrarrojos muestra una banda fuerte a 1700 cm^{-1} , junto con absorciones entre 2800 y 2600 cm^{-1} para el grupo carboxilo.

EJEMPLO 24

Acido 9-Oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (10d):

A una solución, enfriada a -10° en nitrógeno, de 1.02 g (1.86 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (9d), en 18 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 0.82 ml (2.04 milimoles) de un reactivo Jones. Después de 20 minutos a -10° , se agregan 0.260 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita por 5 minutos más, tiempo en el

5 cual se combina con 75 ml de acetato de etilo, se lava con agua (3 x 10 ml), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para dar 952 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetrano-rostadienoico (10d), el cual se cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente, para dar lugar a 760 mg del producto 10d puro. De la misma manera se preparan tanto los compuestos beta-tienilo correspondientes como los epiméricos en C_{15} .

10

EJEMPLO 25 (MATERIAL DE PARTIDA)

Gama-hemiacetal del 2-5alfa-Hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-2(tienil)-but-1-il)ciclopent-1alfa-il7acetaldehido (25d):

15

Una solución de 1600 mg (3.2 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-2(tienil)but-1-il)ciclopent-1alfa-il7acético (24d), en 15 ml de tolueno seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno. A esta solución enfriada se incorporan 5.0 ml de hidruro diisobutílico de aluminio al 20% en n-hexano (Alfa Inorganics) a gotas, a tal velocidad que la temperatura interna nunca es mayor de -65° (3 minutos). Después de agitar durante 30 minutos más a -78° , se incorpora me-

20

25

tanol anhidro hasta que cesa el desprendimiento de gas y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con 150 ml de éter, se lava con una solución de tartrato de sodio y potasio al 50% (1 x 50 ml), se seca en Na_2SO_4 , se concentra y se cromatografía para producir el gama-hemiacetal del 2- α -5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(2-tienil)but-1-il)ciclopent-1-il/acetaldhido (25d).

EJEMPLO 26

Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-omega-tetranorprostenico (22d):

A una solución de 5150 mg (11.6 milimoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butil)trifenilfosfonio en una atmósfera de nitrógeno seco, en 10.1 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se incorporan 10.8 ml (21.1 milimoles) de una solución 1.96M de metilsulfinilmeturo de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de hierro se incorpora a gotas una solución de 1300 mg (2.6 milimoles) del gama-hemiacetal del 2- α -5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(2-tienil)but-1-il)ciclopent-1-alfa-il/acetaldhido (25d) en 7.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, durante un lapso

de 20 minutos. Después de agitar por 2 horas más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada. La solución básica acuosa se acidifica a un pH de ~ 3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La solución ácida se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan una vez con 50 ml de agua, se secan en $MgSO_4$ y se evaporan hasta quedar en un residuo sólido, el cual se tritura con acetato de etilo y se filtra. El filtrado se purifica mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", de malla 60-200), utilizando acetato de etilo como eluyente. Después de eliminar las impurezas de alto R_f , se colecta el ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-omega-tetranorprostenoico (22d).

EJEMPLO 27

Acido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-2(tienil)-cis-5-omega-tetranorprostenoico (26d):

A una solución, enfriada a -10° en nitrógeno, de 950 mg (1.68 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-omega-tetranorprostenoico (22d), en 15 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 0.75 ml (2 milimoles) de un reactivo Jones. Después de 20 minutos a -10° ,

se agregan 0.75 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita por 5 minutos más, tiempo en el cual se combina con 100 ml de acetato de etilo, se lava con agua (3 x 25 ml), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para dar el ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-omega-tetranorprostenoico (26d).

EJEMPLO 28

Acido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-13-16-(3-tienil)-omega-tetranorprostenoico.

Una solución homogénea de 0.263 g (0.436 milimoles) del éster bis^{THP} crudo, 1.3 ml (1.30 milimoles) de la solución de hidróxido de sodio acuoso 1.0N, 1.3 ml de metanol y 1.3 ml de tetrahidrofurano, se agita en nitrógeno durante la noche. Enseguida, la reacción se enfría incorporándole 1.30 ml (1.30 milimoles) de una solución 1.0N de ácido clorhídrico acuoso. La solución enfriada se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para dar lugar al producto crudo, el cual se purifica por una cromatografía en columna de gel de sílice Baker "Analizado" (malla 60-200), para deparar el ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-13-16-(3-tienil)-omega-tetranorprostenoico.

EJEMPLO 29

Acido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
-13-trans-16-(3-tienil)-omega-tetranorprostenoico

5 A una solución, enfriada en nitrógeno a una temperatura de -15 a -20°, de 0.201 g (0.371 milimoles) del ácido cromatografiado que se prepara en el Ejemplo 28, en 4.0 ml de acetona, se incorporan a gotas 0.163 ml (0.408 milimoles) de un reactivo Jones. La reacción se agita en el frío durante 15 minutos y luego se enfría incorporando
10 le 0.194 ml de isopropanol. La reacción enfriada se agita en el frío durante 5 minutos y luego se diluye con acetato de etilo. La solución orgánica se lava con agua (2x) y con salmuera saturada (1x), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para deparar el ácido 9-oxo-
15 -11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-13-trans-16--(3-tienil)-omega-tetranorprostenoico.

EJEMPLO 30

20 Gama-hemiacetal del 2-5alfa-Hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2-beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5--(2-tienil)-trans-1-penten-il)ciclopent-1alfa-il/acetald-
hido (8b):

Una solución de 1.28 g (2.7 milimoles) de la gamma-lactona del ácido 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-
25

5 -(2-tienil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1-alfa-il/ acéti
co (7b), en 13 ml de tolueno seco, se enfría a -78° en
una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución enfriada
se incorporan 3.7 ml de hidruro diisobutílico de aluminio
0.8 M en n-hexano (Alfa Inorganics) a gotas, a tal veloci-
10 dad que la temperatura interna nunca es superior a -65°
(15 minutos). Después de agitar por 45 minutos más a -78°,
se incorpora metanol anhidro hasta que cesa el desprendi-
miento de gas y la mezcla de reacción se calienta a tempe-
15 ratura ambiente. La mezcla de reacción se combina con
150 ml de éter, se lava con una solución de tartrato de
sodio y potasio al 50% (4 x 20 ml), se seca en Na₂SO₄ y
se concentra a un rendimiento cuantitativo del gama-hemi-
acetal oleoso del 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropi-
ran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-(2-
-tienil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1-il/ acetaldehi-
do (8b).

EJEMPLO 31 (MATERIAL DE PARTIDA)

20 Gama-hemiacetal del 2-5alfa-Hidroxi-3alfa-(tetrahidropi-
ran-2-iloxi)-2beta-(3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-(2-
-tienil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1-alfa-il/ acetalde-
hido (8'b):

25 Una solución de 1.47 g (3.1 milimoles) de la ga-
ma-lactona del ácido 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidro-
piran-2-iloxi)-2beta-(3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-

-(2-tienil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1-alfa-il] acéti
co (7'b), en 15 ml de tolueno seco, se enfría a -78° en
una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución enfriada
se incorporan 4.25 ml de hidruro diisobutílico de alumi
5 nio 0.8 M en n-hexano (Alfa Inorganics), a gotas, a tal
velocidad que la temperatura interna nunca es superior a
-65° (15 minutos). Después de agitar por 45 minutos más a
-78°, se incorpora metanol anhidro hasta que cesa el des-
prendimiento de gas y la mezcla de reacción se calienta a
10 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con
100 ml de éter, se lava con una solución de tartrato de so
dio y potasio al 50% (4 x 20 ml), se seca en Na₂SO₄ y se
concentra para dar 1.38 g del gama-hemiacetal del 2-[5a]
fa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3beta-
15 -(tetrahidropiran-2-iloxi-5-(2-tienil)-trans-1-penten-1-
-il)ciclopent-1-alfa-il] acetaldehido (8'b).

EJEMPLO 32

Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-
20 -iloxi)-17-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor prosta-
dienoico (9b):

A una solución de 1.8 g (4.04 milimoles) de bro
muro de (4-carbohidroxi-n-butil)trifenilfosfonio, en una
atmósfera de nitrógeno seco, en 8.0 ml de sulfóxido de di
25 metilo, se incorporan 3.5 ml (7.8 milimoles) de una solu-

ción 2.2M de metilsulfinilmeturo de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de iluro se incorpora a gotas una solución de 717 mg (1.5 milimoles) de la gama-hemiacetal del 2- β -5 α -hidroxi-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-2 β -(3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-(2-tienil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1 α -il/acetaladehido (8b) en 5.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, durante un lapso de 20 minutos. Después de agitar por 2 horas más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada. La solución básica acuosa se lava dos veces con acetato de etilo (20 ml) y se acidifica a un pH de 3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La solución ácida se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan una vez con 10 ml de agua, se secan en MgSO₄ y se evaporan a un residuo sólido, el cual se tritura con acetato de etilo y se filtra. El filtrado se purifica por una cromatografía en columna de gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", de malla 60-200), utilizando acetato de etilo como eluyente. Después de eliminar las impurezas de alto R_f, se colectan 260 mg del ácido 9 α -hidroxi-11 α ,15 α -bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-trisor prostadienoico (9b).

EJEMPLO 33

Acido 9 α -Hidroxi-11 α ,15 β -bis-(tetrahidropiran-2-

-iloxi)-17-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor prosta-
dienoico (9'b):

A una solución de 1.8 g (4.05 milimoles) de bro
muro de (4-carbohidroxi-n-butyl)trifenilfosfonio, en una
5 atmósfera de nitrógeno seco, en 5.0 ml de sulfóxido de di
metilo, se incorporan 3.2 ml (7.0 milimoles) de una solu
ción 2.2M de metilsulfinilmeturo de sodio en sulfóxido de
dimetilo. A esta solución roja de iluro se incorpora a go
tas una solución de 717 mg (1.34 milimoles) del gama-hemi
10 acetal del 2-[5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-ilo
xi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-(2-tienil)*
trans-1-penten-1-il)ciclopent-1-alfa-il7 acetaldehido (8'b),
en 5.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, por un periodo
de 20 minutos. Después de agitar durante 2 horas más a
15 temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en
agua helada. La solución básica acuosa se lava dos veces
con 20 ml de acetato de etilo y se acidifica a un pH de
~ 3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La solución
ácida se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml) y los ex
20 tractos orgánicos combinados se lavan una vez con 10 ml
de agua, se secan en MgSO₄ y se evaporan a un residuo só
lido, el cual se tritura con acetato de etilo y se fil -
tra. El filtrado se purifica por una cromatografía en co
lumna de gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", de ma
25 lla 60-200), utilizando acetato de etilo como eluyente.

Después de eliminar las impurezas de alto valor R_f , se co-
lectan 740 mg del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15beta-bis-
-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-tienil)-cis-5-trans-13-
-omega-trisnor prostadienoico (9'b).

5

EJEMPLO 34

Acido 9-Oxo-11alfa-15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
-17-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor prostadienoico
(10b):

A una solución, enfriada a -10° en nitrógeno,
de 250 mg (.445 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,
15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-tienil)-cis-5-
-trans-13-omega-trisnor prostadienoico (9b) en 10 ml de
acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 0.18
ml (.487 milimoles) de un reactivo Jones. Después de 20
minutos a -10° , se agregan 0.2 ml de 2-propanol y la mez-
cla de reacción se agita durante 5 minutos más, tiempo en
el cual se combina con 75 ml de acetato de etilo, se lava
con (3 x 10 ml), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para dar
240 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-
2-iloxi)-17-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor pros
tadienoico (10b).

20

EJEMPLO 35

Acido 9-Oxo-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
-17-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor prostadienoico
(10'b):

25

A una solución, enfriada a -10° en nitrógeno, de 640 mg (1.14 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa, 15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-tienil)-cis-5--trans-13-omega-trisor prostadienoico (9'b) en 9.2 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 0.502 ml (1.25 milimoles) de un reactivo Jones. Después de 20 minutos a -10° , se agregan 0.5 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita por 5 minutos más, tiempo en el cual se combina con 75 ml de acetato de etilo, se lava con agua (x3 x 10 ml), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para dar 500 mg del ácido 9-oxo-11alfa, 15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-tienil)-cis-5--trans-13-omega-trisor prostadienoico (10'b).

EJEMPLO 36 (MATERIAL DE PARTIDA)

15 Gama-hemiacetal del 2- γ 5alfa-Hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-(2-furil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1alfa-il acetaldehído (8j):

Una solución de 1.6 g (3.4 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- γ 5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-tetrahidropiran-2-iloxi)-5-(2-furil)-trans-1-penteno-1-il)ciclopent-1alfa-il acético (7j), en 16 ml de tolueno seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución enfriada se incorporan 4.68 ml de hidruro diisobutílico de aluminio 0.8M en

n-hexano (Alfa Inorganics) a gotas, a tal velocidad que la temperatura interna nunca es superior a -65° (15 minutos). Después de 45 minutos más de agitación a -68° , se incorpora metanol anhidro hasta que cesa el desprendimiento de gas y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con 150 ml de éter, se lava con una solución de tartrato de sodio y potasio al 50% (4 x 20 ml), se seca en Na_2SO_4 y se concentra a un rendimiento cuantitativo del gama-hemiacetal oleoso del 2-[5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2-beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-(2-furil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1-il] acetaldehido (8j).

EJEMPLO 37

Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-furil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor-prosta-
diencoico (9j):

A una solución de 3.36 g (7.6 milimoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butyl)trifenilfosfonio, en una atmósfera de nitrógeno seco, en 15.0 ml de sulfóxido de dimetilo, se incorporan 7.0 ml (14.0 milimoles) de una solución 2.0M de metilsulfinilmeturo de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de iluro se incorpora a gotas una solución de 1.3 g (2.81 milimoles) del gama-hemiacetal del 2-[5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-(2-furil)-

-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1-alfa-il⁷ acetaldehído (8j)
en 5.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, durante un lapso
de 20 minutos. Después de agitar 2 horas más a temperatu-
ra ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada.
5 La solución básica acuosa se lava dos veces con 20 ml
de acetato de etilo y se acidifica a un pH de ~ 3 con ácido
clorhídrico acuoso al 10%. La solución ácida se extrae
con acetato de etilo (3 x 20 ml) y los extractos orgáni-
cos combinados se lavan una vez con 10 ml de agua, se se-
can en MgSO₄ y se evaporan hasta quedar un residuo sólido,
10 el cual se tritura con acetato de etilo y se filtra. El
filtrado se purifica por una cromatografía en columna de
gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", de malla 60-
200), utilizando acetato de etilo como eluyente. Después
de eliminar las impurezas de alto valor R_f, se obtienen
15 1.53 g del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahi-
dropirán-2-iloxi)-17-(2-furil)-cis-5-trans-13-omega-tris-
nor-prostadienoico (9j).

EJEMPLO 38

20 Acido 9-Oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropirán-2-iloxi)-
-17-(2-furil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor-prostadienoico
(10j):

A una solución, enfriada a -10° en nitrógeno, de
1.1 g (2.01 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15al-
25 fa-bis-(tetrahidropirán-2-iloxi)-17-(2-furil)-cis-5-trans-

5 -13-omega-trisor-prostadienoico (9j), en 20 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 0.88 ml (2.2 milimoles) de un reactivo Jones. Después de 20 minutos a -10°, se agregan 0.260 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita por 5 minutos más, tiempo en el cual se combina con 75 ml de acetato de etilo, se lava con agua (3 x 10 ml), se seca en MgSO₄ y se concentra para producir 425 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-furil)-cis-5-trans-13-omega-trisor-prostadienoico (10j).

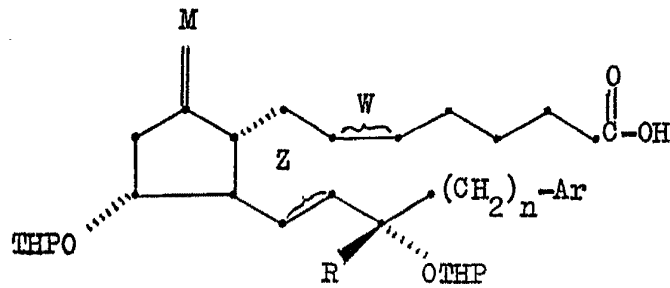
10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 13 de Julio de 1.970, bajo el Nº 271.220, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

20 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:

25 1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de tetrahidropirano que tienen la siguiente estructura:

5



...VI

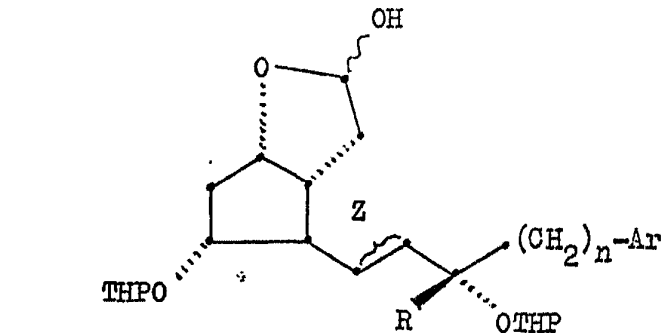
10

en la cual: Ar es alfa- o beta-furilo; alfa- o beta-tienilo; alfa- o beta-naftilo; fenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3,4-metilendioxfenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo o fenilo monosustituído 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; THP es 2-tetrahidropiraniolo; W es una ligadura sencilla o una doble ligadura cis y Z es una ligadura sencilla o una doble ligadura trans; cuando n es un número entero de 1 a 5 y Z una ligadura sencilla cuando n es cero; y M es = 0,

15

caracterizado por a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IVA:

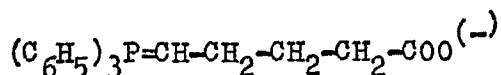
20

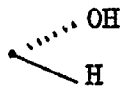


...IVA

25

en la cual: Ar, R, n y Z representan lo que se indica antes, con un ejemplo de fórmula:



5 para preparar un compuesto de fórmula VI en el cual Ar, R, n y Z representan lo que se indica antes y W es una doble ligadura cis y M es  y, cuando se requiera, reducir subsiguientemente el compuesto así formado para suministrar un compuesto de fórmula VI en el cual Ar, R, M, n y Z representan lo que se indica antes y W es una ligadura sencilla; b) reducir un compuesto de fórmula VI, en el cual Ar, R, M y n representan lo que se indica antes en a), W es una ligadura sencilla o una doble ligadura cis y Z es una ligadura sencilla o una doble ligadura trans, para formar un compuesto de fórmula VI en el cual Ar, R y n representan lo que se indica antes y W y Z son ligaduras sencillas; c) reducir selectivamente un compuesto de fórmula VI en el cual Ar, M y R representan lo que se indica antes en a) y n es un número entero de 1 a 5, W es una doble ligadura cis y Z es una doble ligadura trans, para formar un compuesto de fórmula VI en el cual Ar, R y M representan lo que se indica antes en a), W es una ligadura sencilla y Z es una doble ligadura trans, y cuando se requiera, hacer reaccionar un compuesto así preparado con ácido crómico en ácido sulfúrico acuoso y acetona para

20

15

20

25

formar un compuesto de fórmula VI, en donde Ar, R, n, W y Z son como se han definido antes y M es = 0.

2ª.- Procedimiento para preparar derivados de tetrahidropiraniolo.

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

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

Madrid,
P.A.

30 ENE. 1976

Alberio de Eizaga
Por Poder.