



442233

P.- 61.589

HOE 74/F 328K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

Int. Cl. ² C 07D // A 61K

PATENTE DE INVENCION

A nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República Federal
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRROLIDONAS"

24.10.75

- 1 -

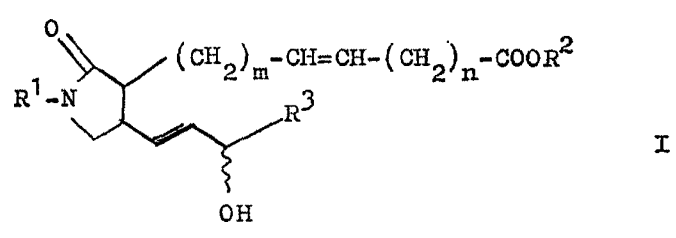


Las prostaglandinas naturales poseen un esqueleto carbonado en general de 20 átomos de carbono. Se diferencian entre sí por el número de los grupos hidroxilo y de los dobles enlaces. Dado que desarrollan simultáneamente un gran número de efectos fisiológicos y poseen sólo un corto tiempo de reducción a valor mitad en el organismo, están establecen límites a su utilización en calidad de agentes terapéuticos.

Por lo tanto, va ganando en importancia la búsqueda de prostaglandinas con un tiempo de reducción a valor mitad más largo y con mayor efecto específico.

El presente invento concierne a nuevas pirrolidonas de la fórmula I

15



20

en donde:

R¹ significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical cicloalcoholo con 3 a 7 miembros en el anillo, pudiendo el radical cicloalcoholo estar sustituido con grupos alcoholi

25

24.10.75

5 NOV 1975
10 3 11
1975
11 12 13
14 15 16
17 18 19
20 21 22
23 24 25
26 27 28
29 30 31
32 33 34
35 36 37
38 39 40
41 42 43
44 45 46
47 48 49
50 51 52
53 54 55
56 57 58
59 60 61
62 63 64
65 66 67
68 69 70
71 72 73
74 75 76
77 78 79
80 81 82
83 84 85
86 87 88
89 90 91
92 93 94
95 96 97
98 99 100

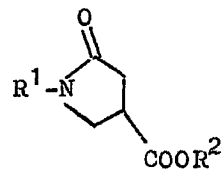
lo o alcoxi (C₁-C₄) de cadena recta o ramificada;
R² significa un radical alcoholo (C₁-C₄) de cadena rec-
ta o ramificada;
R₃ significa un radical alcoholo de cadena recta o rami-
5 ficada de 1 a 10 átomos de carbono, que a su vez puede
estar sustituido con un radical O-alcoholo o S-alcoholo
de 1 a 5 átomos de carbono, con un radical fenoxi, que
puede estar sustituido con uno o varios grupos alcoholo
de 1 a 3 átomos de carbono, los cuales a su vez pueden
10 contener átomos de halógeno, con átomos de halógeno o con
radicales fenoxi eventualmente sustituidos con halógeno,
con un radical O-furilo o con un radical O-bencilo, que
a su vez pueden llevar grupos alcoholo de 1 a 3 átomos
de carbono en calidad de sustituyentes, o pueden estar sus-
15 tituidos con un radical trifluorometilo o con un radical
cicloalcoholo con 3 a 7 miembros en el anillo o con un ra-
dical fenilo o furilo, que a su vez pueden estar sustituf-
dos con uno o varios grupos alcoholo de 1 a 3 átomos de
carbono; y
20 m puede ser 1 ó 2 y n puede ser 2 ó 3, y en donde las ca-
denas laterales en posiciones 3 y 4 del anillo pirrolido
na se encuentran en posición trans una con relación a la
otra, así como los ácidos libres de estos compuestos y
sus sales metálicas o amínicas fisiológicamente compati-
25 bles.

24.10.75



Es objeto del invento, además, un procedimiento para la preparación de pirrolidonas de la fórmula I, caracterizado porque a₁) se reduce una pirrolidona de la fórmula

5

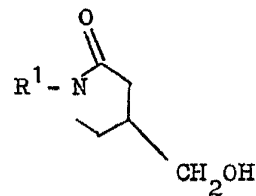


II

10

en donde R¹ y R² tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I, para formar un compuesto de la fórmula III;

15

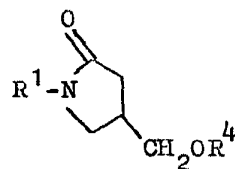


III

20

b₁) se protege la función alcohol en un compuesto de la fórmula III con un grupo fácilmente separable en condiciones ácidas, resultando un compuesto de la fórmula IV

25



IV

24.10.75



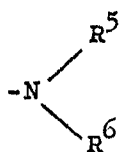
en donde R^1 tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula I y R^4 significa un grupo protector fácilmente separable;

5 c₁) los ésteres de la fórmula IV se transforman en presencia de una base de la fórmula V

Me-B

V

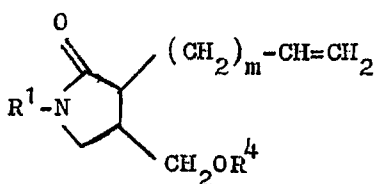
10 en la que Me representa un átomo de metal alcalino y B representa hidrógeno, un radical alcoxi (C_1-C_4) de cadena recta o ramificada o el grupo



15 , en donde R^5 y R^6 son iguales o diferentes y significan

nifigan alcoholo (C_1-C_6) o cicloalcoholo (C_3-C_6), con un halogenuro de alqueno de la fórmula $CH_2=CH-(CH_2)_m-Hal$, en que $m = 1$ ó 2 , en un compuesto insaturado de la fórmula VI

20



VI

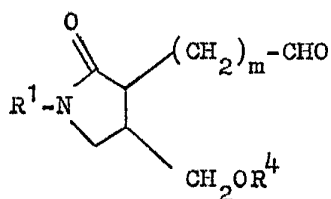
25 en donde R^1 y m tienen los significados mencionados con
24.10.75



ocasión de la fórmula I y R^4 tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula IV;

d₁) se somete a una ozonólisis al compuesto obtenido de la fórmula VI, formándose un aldehído de la fórmula VII

5



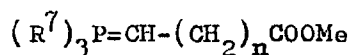
VII

10

en donde R^1 y m tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I y R^4 tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula VI;

e₁) se hace reaccionar el aldehído obtenido de la fórmula VII con la ilida de la fórmula VIII

15

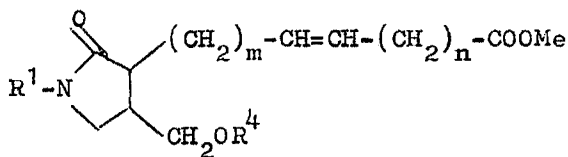


VIII

en la que R^7 puede significar radicales alcohilo (C_1-C_4) de cadena recta o ramificada, iguales o diferentes, o radicales fenilo, Me significa un átomo de metal alcalino y n puede significar los números 2 ó 3, para formar un compuesto de la fórmula general IX

25

24.10.75



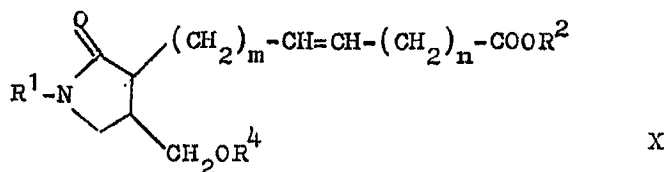
IX



en la que R^1 , R^4 , m y n tienen los significados precedentemente indicados;

f₁) el compuesto obtenido de la fórmula IX se transforma en los correspondientes ésteres de la fórmula X

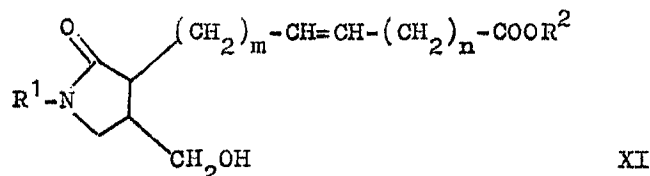
5



10 en donde R^1 , R^2 , m y n tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I y R^4 tiene los significados precedentemente indicados;

g₁) se separa en condiciones ácidas el grupo protector R^4 en un compuesto de la fórmula X, resultando un alcohol de la fórmula XI

15



20

en donde R^1 , R^2 , m y n tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I; o

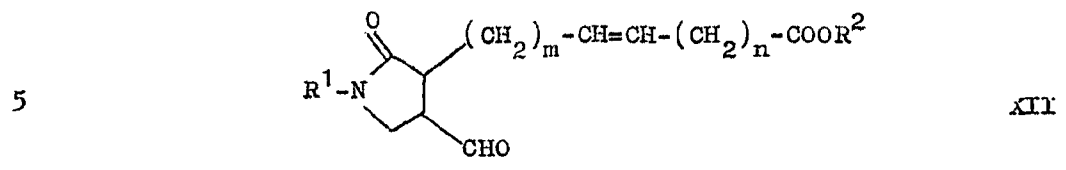
g'₁) la esterificación de un compuesto de la fórmula IX así como la separación del grupo protector R^4 se llevan a cabo en una sola etapa;

25

24.10.75

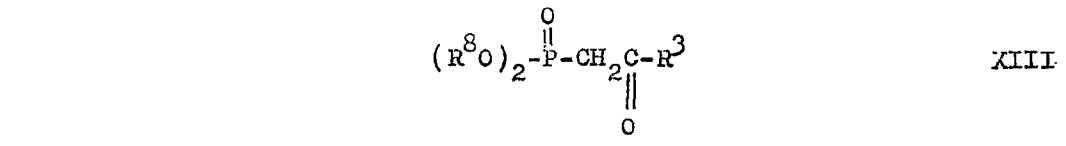


h₁) se oxida el alcohol obtenido de la fórmula XI, obteniéndose un aldehído de la fórmula XII

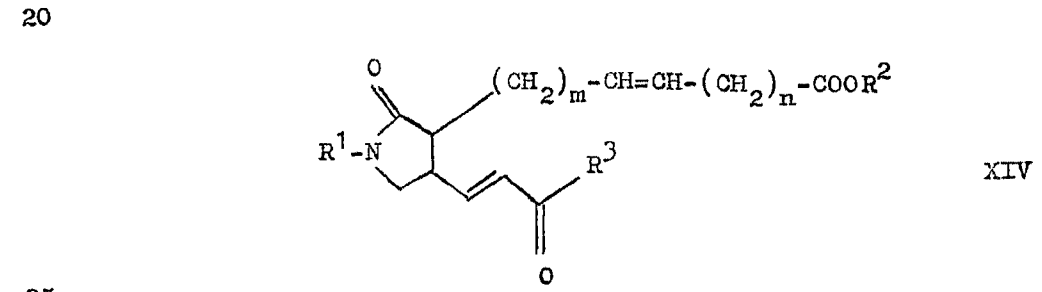


en donde R¹, R², m y n tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I;

10 i₁) se hace reaccionar el aldehído obtenido de la fórmula XII con un fosfonato de la fórmula XIII



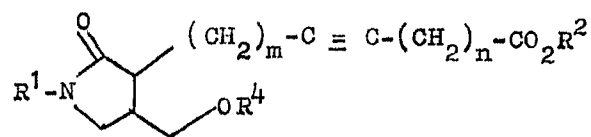
en donde R³ tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula I y R⁸ significa un radical alcohilo (C₁-C₄) no ramificado, formándose un compuesto de la fórmula XIV



25
24.10.75



5

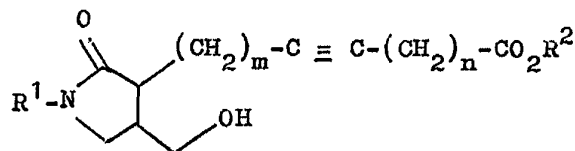


XIX

5 en donde R^1 , R^2 , m y n tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I y R^4 tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula IV;

g_2) se separa el grupo protector R^4 en un compuesto de la fórmula XIX en condiciones ácidas, resultando un alcohol de la fórmula

10



XX

15 en donde R^1 , R^2 , m y n tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I; o

f'_2) se llevan a cabo en una sola etapa la esterificación del compuesto de la fórmula XVIII así como la separación del grupo protector R^4 ; o

20 e'_2) el grupo nitrilo en el compuesto de la fórmula XVII se transforma en medio ácido, directamente, en el grupo éster con simultánea separación del grupo protector R^4 ;

h_2) el compuesto de la fórmula XX obtenido es hidrogenado para formar un compuesto de la fórmula

25

24.10.75



uno o varios radicales alcoholo (C_1-C_3) o un radical ben-
cilo, que puede estar sustituido con uno o varios radica-
les alcoholo (C_1-C_3).

5 Las pirrolidonas de la fórmula II utiliza-
das como compuestos de partida en el procedimiento de
acuerdo con el invento, con una función carboxilo en po-
sición 4, pueden obtenerse partiendo de ácido itacónico
o de sus ésteres, y de aminas primarias. F. L. Paytash,
E. Sparrow y J. C. Gathe, J. Am. Chem. Soc. 72, 1415 (1950);
10 R. Anschütz y F. Reuter, Ann. 254, 129 (1889); O. Scharfen-
berg, Ann. 254, 149 (1889)7. Las reacciones que parten
del ácido itacónico se llevan a cabo preferiblemente en
solución acuosa a temperaturas entre 100° y 200°C. Por el
contrario, las reacciones con los ésteres de ácido itacó-
15 nico se llevan a cabo preferiblemente en disolventes orgá-
nicos, tales como dietiléter, tetrahidrofurano, cloruro
de metileno o benceno a 0 hasta 80°C. En el primer caso
se obtienen las 4-hidroxicarbonilpirrolidonas, que para
la primera etapa del procedimiento deben ser transforma-
20 das en los ésteres según uno de los métodos usuales, y en
el segundo caso se obtienen directamente los ésteres nece-
sarios.

El procedimiento de acuerdo con el invento
comienza con la transformación de las 4-alcoxicarbonilpi-
25 rrolidonas de la fórmula II en las 4-hidroximetilpirroli

24.10.75



5 101

donas de la fórmula III, que es posible tanto por hidrogenación catalítica como también con hidruros metálicos complejos.

5 Como catalizadores para la hidrogenación pueden emplearse numerosos metales y metales nobles tales como, por ejemplo, níquel Raney, óxido de cromo y cobre, y óxido de rutenio sobre carbón. Las hidrogenaciones se llevan a cabo entre 100 y 250°C, preferiblemente a 140-180°C y 150-250 atmósferas manométricas en un disolvente apropiado.

10

Como disolventes entran en consideración, preferiblemente, alcoholes tales como metanol, etanol o isopropanol, o éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano. El transcurso de la reducción es vigilado por cromatografía en capa delgada ($\text{CHCl}_3:\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} = 95:5$). Los dobles enlaces en la molécula son también saturados en estas condiciones de hidrogenación.

15

La reducción con hidruros metálicos complejos se lleva a cabo preferiblemente con LiBH_4 en éteres tales como dietiléter, dioxano o tetrahidrofurano a temperaturas entre 0 y 80°C, preferiblemente a 20-60°C, con exclusión de la humedad en una atmósfera de gas inerte.

20

Para el aislamiento de los compuestos hidroximetílicos, el catalizador es separado por filtración o el hidruro metálico en exceso es destruido por adición de

25

24.10.75

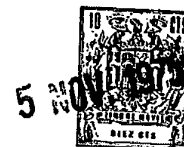


ácido sulfúrico 2N, el disolvente es eliminado y el residuo remanente, con el fin de eliminar vestigios de agua, es mezclado con una cantidad suficiente de benceno y nuevamente es concentrado. El residuo de destilación es sometido luego a una destilación fraccionada en alto vacío.

Como grupos protectores para las hidroximetilpirrolidonas entran en consideración en primer término los que pueden ser separados de nuevo en condiciones de reacción suaves, por ejemplo por hidrólisis ácida o por hidrogenación. Especialmente los radicales alilo, bencilo, ter.-butilo y clorometilo, así como grupos enoléter, cumplen esta condición [E. J. Corey, J. W. Suggs, J. Org. Chem. 38, 3.224 (1973); E. J. Corey, P. A. Grieco, Tetrah Lett. 107 (1972)]7.

Se prefiere la formación de acetales, que pueden ser preparados por reacción del alcohol de la fórmula (III) con enoléteres tales como, por ejemplo, dihidropirano en un disolvente aprótico en presencia de una cantidad catalítica de un ácido fuerte. Como ácidos pueden emplearse ácidos minerales tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico u oxiclорuro de fósforo, o bien ácidos orgánicos, tales como ácido para-toluenosulfónico o ácido trifluoroacético.

Como disolventes se han acreditado hidrocarburos halogenados tales como por ejemplo cloroformo, cloro



ruro de metileno o nitrilos tales como acetonitrilo. La
reacción se lleva a cabo preferiblemente a 0 hasta 20°C.
Los tiempos de reacción pueden ser de desde 1 hora hasta
24 horas aproximadamente. Para el aislamiento de los com-
puestos de la fórmula IV se agita la mezcla de reacción
con una cantidad suficiente de un agente fijador de áci-
dos preferiblemente con una solución saturada de bicarbo-
nato de sodio, la fase orgánica se seca con sulfato de
sodio y el producto se purifica, tras eliminar el disol-
vente, por destilación en alto vacío o mediante cromato-
grafía en columna.

En la siguiente etapa del procedimiento,
los compuestos (IV) son desprotonizados en posición α con
respecto al grupo carbonilo con una base apropiada y a con-
tinuación son hechos reaccionar con un halogenuro de alque-
nilo, preferiblemente bromuro de alilo, o 4-bromo-buteno
(1) para formar un producto de la fórmula VI.

Las bases de la fórmula (V) son conocidas
de la bibliografía. Me significa en (V) un metal alcali-
no, y se prefieren litio, sodio o potasio. Cuando B sig-
nifica el radical $\begin{matrix} R^5 \\ -N \\ R^6 \end{matrix}$, entran en consideración para
 R^5 y R^6 radicales alcoholo (C_1-C_6) de cadena recta o rami-
ficada, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo,
pentilo, hexilo, preferiblemente isopropilo o, en el caso
de un grupo cicloalcoholo (C_3-C_6), por ejemplo, ciclopro-

5



pilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y especialmente ciclohexilo.

5 Como compuestos de la fórmula (V) se prefieren especialmente hidruro de sodio, ter-butolato de potasio, diisopropilamida de litio y ciclohexil-isopropilamida de litio.

10 La reacción de la base (V) con los compuestos de la fórmula (IV) se lleva a cabo excluyendo el aire y la humedad a causa de la sensibilidad de las bases y de los carbaniones resultantes para el aire y para la humedad. Como disolventes entran en consideración especialmente líquidos polares apróticos, que incluso a bajas temperaturas poseen todavía un poder disolvente suficiente y que son inertes en las condiciones de reacción. Eventualmente, para la disminución del punto de solidificación se
15 utilizan mezclas de dos o más disolventes. Se prefieren, por ejemplo, éteres, tales como dimetiléter, dietiléter, diisopropiléter, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter, además dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o también tolueno.
20 Las cantidades de los disolventes han de dosificarse de modo tal que siempre se presenten soluciones homogéneas.

25 Las temperaturas de reacción se encuentran entre -100°C y $+10^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre -80°C y -20°C , y especialmente entre -70°C y -40°C . La reacción se lleva a cabo en general añadiendo con agitación a una solución,

24.10.75



enfriada a baja temperatura, de la base (V) en uno de los disolventes mencionados, una solución de la pirrolidona de la fórmula (IV) de manera que se mantenga el margen de temperaturas deseado para la reacción. La reunión de los componentes puede tener lugar también en el orden de sucesión inverso. La desprotonización de la pirrolidona está terminada en general después de aproximadamente 30 minutos.

A continuación, a la solución enfriada a baja temperatura, obtenida de este modo, se añade de nuevo el halogenuro de alqueniilo, de manera que no se sobrepase esencialmente el margen de temperaturas de la mezcla de reacción debido a la reacción exotérmica.

Una vez terminada la adición se continúa agitando durante desde media hora hasta 12 horas a baja temperatura, se calienta lentamente a la temperatura ambiente y luego se somete a tratamiento.

El tratamiento puede efectuarse, por ejemplo, mezclando la mezcla de reacción con una cantidad determinada de agua, separando la fase orgánica, secando y concentrando. El residuo puede ser purificado en unos pocos casos por una destilación en alto vacío, pero en la mayor parte de los casos puede serlo por cromatografía en columna. Con frecuencia, los productos resultan, no obstante, con un grado de pureza tal que se hace innecesaria

5



una purificación.

La transformación de las olefinas de la fórmula VI en los aldehidos de la fórmula VII por ozonólisis se efectúa de modo análogo a las prescripciones de la bibliografía [P.S. Bailey, Chem. Rev. 58, 990 (1958), J. J. Pappas, W. P. Keaveney, E. Gancher, M. Berger, Tetrah. Lett. 36, 4273 (1966)] del siguiente modo:

Las olefinas son disueltas, excluyendo la humedad, en una determinada cantidad de metanol absoluto, con el que se mezcla eventualmente de modo adicional un hidrocarburo halogenado, tal como por ejemplo cloruro de metileno. En estas soluciones se introduce en estado gaseoso la cantidad equivalente de ozono a temperaturas entre -100°C y -50°C, preferiblemente a -70°C. Un pequeño exceso de ozono no tiene ninguna influencia sobre el rendimiento. A continuación se expulsa el ozono presente en exceso por medio de un gas inerte, para la reducción de los productos de ozonólisis se añade sulfuro de dimetilo y se sigue agitando, cada vez durante aproximadamente una hora, a las temperaturas de -10°C, 0°C y 20°C.

Para el aislamiento de los aldehidos, las soluciones son concentradas en vacío a temperaturas lo más bajas que sean posibles, el residuo se trata con solución saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación el producto se extrae con un disolvente apropiado, preferible-

24.10.75



mente benceno.

Los aldehidos pueden ser empleados bien sea directamente bien sea, después de previa purificación, por ejemplo por cromatografía en columna para la subsiguiente
5 reacción según Wittig.

Los compuestos de la fórmula IX son obtenidos por reacción de una ilida de fosfonio de la fórmula VIII, en la que el radical R^7 significa preferiblemente fenilo, con los aldehidos de la fórmula VII en un disolvente apropiado. Las ilidas de fosfonio y las sales de fosfonio que constituyen el fundamento de las mismas son
10 preparadas de acuerdo con prescripciones análogas a las descritas en la bibliografía [por ejemplo, E. J. Corey, N. M. Weinschenker, T. K. Schaaf, W. Huber, J. Amer. Chem. Soc. 91, 5675 (1969)]⁷.

Para la preparación de ilidas pueden emplearse bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidruro de sodio, amida de sodio, amida de litio o ter.-butilato de potasio, o bien bases orgánicas, tales como por ejemplo
20 compuestos orgánicos de metales alcalinos tales como por ejemplo litio-butilo, diisopropilamida de litio o la sal sódica del dimetilsulfóxido.

Como disolventes son apropiados éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dietilenglicoldimetiléter, dialcohol inferior-sulfóxidos tales como dimetil
25



sulfóxido, o amidas de ácidos carboxílicos tales como di-
metilformamida, dimetilacetamida, etc.

5 El disolvente preferido es el dimetilsul-
fóxido. Como base se emplea especialmente la sal sódica
del dimetilsulfóxido. En efecto, en estas condiciones se
forman de manera enteramente preferida dobles enlaces en
posición cis.

10 La preparación de la ilida y la introduc-
ción de la cadena lateral superior se efectúan en una reac-
ción sin aislamiento del producto intermedio.

En particular se procede, por ejemplo, del
siguiente modo:

15 La solución de la sal de fosfonio se agre-
ga a la temperatura ambiente, excluyendo la humedad y ba-
jo un gas inerte, a un equivalente de una base, que tam-
bién está disuelto en un disolvente aprótico, la mayor
parte de las veces dimetilsulfóxido. Después de conti-
nuar agitando durante aproximadamente 1 hora, se agrega
a esto una solución de 0,75 a 0,95 equivalentes del aldehí-
do. La reacción está terminada después de 2 a 24 horas.
20 Se acidifica con un ácido mineral a -5 hasta +5°C, se ex-
trae el ácido desde la mezcla de reacción con un disol-
vente apropiado tal como, por ejemplo, éter, cloruro de
metileno o benceno, se seca la fase orgánica y se concen-
tra. Con el fin de separar subproductos y el fosfinóxido,
25



se transforma el ácido de nuevo en una de sus sales de metales alcalinos, y se extrae la fase acuosa con un disolvente apropiado.

5 A partir de la fase acuosa se aíslan, por nueva acidificación y extracción con un disolvente apropiado, los ácidos carboxílicos libres de los compuestos de la fórmula IX.

10 Los ésteres de las fórmulas X ó XI pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en la bibliografía. Así, por ejemplo, los ácidos pueden ser esterificados con el alcohol correspondiente en presencia de un ácido fuerte, tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido para-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, etc., eventualmente en presencia
15 de un agente de arrastre para el agua resultante. En este caso el alcohol es utilizado en exceso.

En estas condiciones se separa al mismo tiempo el grupo protector R⁴ y se obtienen directamente los compuestos con la fórmula XI.

20 Por el contrario, en el caso de una esterificación con alcoholes en presencia de carbodiimidas no es atacado el grupo protector R⁴. Igualmente la reacción con diazoalcanos, preferiblemente con diazometano, en un disolvente inerte, conduce al mismo resultado.

25 Si no habían sido purificados los ácidos



carboxílicos empleados para la esterificación, se aconseja una purificación por cromatografía después de la etapa del éster XI.

5 La separación del grupo protector R^4 y la esterificación se pueden llevar a cabo en una sola etapa, tal como arriba se ha mencionado. En otro caso, los ésteres de la fórmula X, con el fin de separar el grupo protector, son calentados durante alrededor de 30 minutos a 10 50 - 80°C en presencia de catalizadores ácidos en un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol. A continuación se neutraliza y se aísla el compuesto de la fórmula XI por extracción con un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo o dietiléter.

15 De modo correspondiente a la etapa de procedimiento c_2), los compuestos de la fórmula IV son desprotonizados en posición α , de modo enteramente análogo a la etapa de procedimiento c_1), con una base de la fórmula MeB, y a continuación son hechos reaccionar con un dihalogenuro de alquínilo, tal como por ejemplo 1-yodo-6-bromo-20 -hexino-(2) o preferiblemente 1-bromo-6-cloro-hexino(2), siendo mantenidas las mismas condiciones de reacción que en la etapa de procedimiento c_1). Los dihalogenuros de alquínilo de la fórmula XV pueden ser preparados de acuerdo con A. J. Rachlin, N. Wasyliw y M. W. Goldberg, J. Org. Chem. 25 26, 2688 (1961).

24.10.75

5 NOV 1974



5 Para la preparación de los nitrilos de la fórmula XVII se disuelve un cianuro de metal alcalino en una mezcla de disolventes, tal como etanol/agua, dimetilformamida/agua, o preferiblemente en dimetilsulfóxido puro, y se añade gota a gota el compuesto halogenado de la fórmula XVI, disuelto en el mismo disolvente, a 60-120°C, especialmente entre 80 y 90°C a la solución de cianuro de metal alcalino. Después de haberse terminado la adición se continúa agitando durante 2 a 8 horas más a 80-90°C.

10 El aislamiento de los nitrilos de la fórmula XVII se efectúa, por ejemplo, añadiendo a la mezcla de reacción una determinada cantidad de agua y extrayendo con un disolvente orgánico, que no se mezcla con agua. Los productos resultan en un estado tan puro que pueden ser empleados

15 para las siguientes etapas de la reacción sin purificación adicional.

20 La hidrólisis alcalina de los nitrilos de la fórmula XVII para formar los ácidos carboxílicos de la fórmula XVIII se lleva a cabo análogamente a prescripciones bibliográficas (véase por ejemplo grupo colectivo de autores: "Organikum", VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1967, página 411). Por ejemplo, se calienta durante 10-20 horas a 80°C una solución del nitrilo con una cantidad doble de la equimolar de una solución acuosa

25 al 25% de hidróxido de sodio en una cantidad de etanol su-

24.10.75



ficiente para la disolución homogénea. A continuación se acidifica con un ácido mineral y el ácido carboxílico libre se somete a extracción con un disolvente orgánico, que no se mezcla con agua.

5 Los ésteres de las fórmulas XIX ó XX pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en la bibliografía. Así, por ejemplo, se pueden esterificar los ácidos con el alcohol correspondiente en presencia de un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido para-toluenosulfónico, ácido 10 trifluoroacético, etc., eventualmente en presencia de un agente de arrastre para el agua formada. En este caso el alcohol es utilizado en un exceso.

En estas condiciones se separa al mismo tiempo el grupo protector R^4 , y se obtienen directamente los 15 compuestos con la fórmula XX.

Por el contrario, en el caso de una esterificación con alcoholes en presencia de carbodiimidas, no es atacado el grupo protector R^4 . También la reacción con 20 diazoalcanos, preferiblemente con diazometano, en un disolvente inerte, conduce al mismo resultado.

Si no hubieran sido purificados los ácidos carboxílicos empleados para la esterificación se aconseja una purificación por cromatografía con la etapa del éster 25 XX.

5 NOV 1975



La separación del grupo protector R^4 y la esterificación se pueden llevar a cabo en una sola etapa, tal como se indicó más arriba. En otro caso, los ésteres de la fórmula XIX, con el fin de separar el grupo protector, son calentados durante 30 minutos a aproximadamente 50-80°C en presencia de catalizadores ácidos en un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, preferiblemente R^2OH . A continuación se neutraliza y se aísla el compuesto de la fórmula XX por extracción con un disolvente apropiado, tal como por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo o dietiléter.

Los ésteres de la fórmula XX se obtienen directamente a partir del nitrilo de la fórmula XVIIJ, si éste se disuelve en un exceso de un alcohol, la solución se satura a 5 hasta -20°C, preferiblemente a 0 hasta -5°C, con cloruro de hidrógeno seco, y después de aproximadamente 2 a 4 horas se eliminan en vacío cuidadosamente el disolvente y el cloruro de hidrógeno en exceso, se recoge nuevamente en alcohol, se ajusta con una solución acuosa al 33% de hidróxido de metal alcalino a pH = 1-4, preferiblemente pH = 1-2, y a continuación se calienta durante 0,5-3 horas a 60-80°C. El aislamiento de los ésteres de la fórmula XX se efectúa, por ejemplo, por eliminación del disolvente y subsiguiente extracción del residuo con un disolvente orgánico. A continuación se aconseja una puri-

24.10.75

ficación del éster por cromatografía.

5 La hidrogenación parcial estereoselectiva de los compuestos de la fórmula XX para formar los compuestos de la fórmula XI con un doble enlace cis se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos en sí conocidos (H. C. Brown: Hydroboration, W. A. Benjamin Inc., Nueva York, 1962; Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970, volumen XIII/4, páginas 135-141, 206; ibid. volumen V/1 b, 1972, páginas 585 y siguientes).

10 Se prefiere la hidrogenación catalítica a la temperatura ambiente con catalizadores de paladio debilitados, especialmente con paladio sobre carbonato de calcio (con 10% de Pd) en presencia de quinoleína. Como disolventes se utilizan metanol, etanol, ácido acético glacial y acetato de etilo, pero preferiblemente benceno.

15 Para el aislamiento, el catalizador es separado por filtración y el producto filtrado es sometido a tratamiento de modo usual, por ejemplo separando por destilación el disolvente.

20 La oxidación de los compuestos de la fórmula XI para formar los compuestos de la fórmula XII se efectúa con agentes oxidantes, que son habituales para la oxidación de alcoholes alifáticos para formar aldehidos.

25 Algunos métodos están descritos en Houben-



5
-Weyl, volumen 7/1, página 159. Otros agentes oxidantes apropiados son los complejos formados a partir de tioéteres tales como dimetilsulfuro o tioanisol con cloro o N-clorosuccinimida [E. J. Corey, C. U. Kim, J. Amer. Chem. Soc. 94, 7586 (1972), E. J. Corey, C. U. Kim, J. Org. Chem. 38, 1233 (1973)].

Además se puede utilizar la oxidación con dimetilsulfóxido en las más diferentes condiciones [W. W. Epstein, F. W. Sweat, Chem. Rev. 67, 247 (1967)].

10 Un procedimiento especialmente preferido lo constituye la oxidación con el complejo de trióxido de cromo y piridina. Se prepara en primer lugar el complejo en un disolvente inerte, preferiblemente cloruro de metileno y luego se agrega a -10° hasta $+10^{\circ}\text{C}$ una solución del alcohol XI. La oxidación transcurre con rapidez y está
15 terminada habitualmente después de 5 a 30 minutos.

El aldehído de la fórmula XII puede ser empleado sin purificación adicional para la siguiente etapa del procedimiento. Eventualmente, el aldehído es purificado por cromatografía en columna.
20

La reacción de los fosfonatos de la fórmula XIII con compuestos de la fórmula XII puede llevarse a cabo en las condiciones habituales para la reacción de Horner, por ejemplo en éteres a la temperatura ambiente.
25 Como éteres entran en consideración preferiblemente dieti-



léter, tetrahidrofurano y dimetoxietano. El fosfonato, para el mejor completamiento de la reacción, es empleado en exceso. La reacción está terminada habitualmente después de 1 a 5 horas a la temperatura ambiente. Luego el producto de reacción es aislado desde la mezcla de reacción por procedimientos usuales y es purificado por cromatografía en columna.

Los fosfonatos de la fórmula XIII o bien son conocidos [D. H. Wadsworth y otros, J. Org. Chem. 30, 680 (1965)] o bien pueden ser preparados análogamente a procedimientos conocidos.

Compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por el tratamiento de los compuestos de la fórmula XIV con un agente reductor. La reducción puede realizarse con todos los agentes reductores que permiten una reducción selectiva de un grupo ceto para formar un grupo hidroxilo. Agentes reductores preferidos son hidruros metálicos complejos, especialmente los borohidruros tales como borohidruro de sodio, borohidruro de zinc o perhidro-9b-borafenalcoholhidruro de litio. [H. C. Brown, W. C. Dickason, J. Amer. Chem. Soc. 92, 709 (1970)]. Habitualmente la reducción se lleva a cabo entre 0° y 50°C en un disolvente inerte frente a los hidruros tal como dietiléter, dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano o dietilenglicoldemetiléter. Los compuestos α y β -hidroxílicos isómeros resul-



5 tantes en esta reducción pueden ser desdoblados en los
dos isómeros con ayuda de los métodos usuales tales como
cromatografía en capa gruesa o cromatografía en columna.
Su transformación en los ácidos libres se efectúa median-
te uno de los métodos de saponificación realizables. La
preparación de sales farmacológicamente apropiadas a par-
tir de los ácidos se efectúa del modo usual. Se disuelve
el ácido en un disolvente, tal como agua, metanol, tetra
hidrofurano, se neutraliza con la correspondiente base or-
gánica o inorgánica y luego, caso de que la sal no preci-
pita, se agrega un disolvente de polaridad apropiada tal
como metanol, etanol o dioxano, o bien se concentra por
evaporación hasta sequedad.

15 De las bases inorgánicas se prefieren los
hidróxidos de metales alcalinos y los hidróxidos de meta-
les alcalino-térreos. De las bases orgánicas entran en
consideración las que se derivan de aminas primarias, se-
cundarias y terciarias, tales como, por ejemplo, metilami-
na, dimetilamina, trimetilamina, feniletilamina, etilendia-
mina, alilamina, piperidina, morfolina y pirrolidina.
20 También entran en consideración aminas que contienen ade-
más grupos hidrófilos tales como etanolamina y efedrina.
Como bases cuaternarias entran en consideración, por ejem-
plo, hidróxido de tetrametilamonio e hidróxido de bencil-
trimetilamonio.
25



5 Los ésteres de la fórmula (I), los ácidos que constituyen el fundamento de los mismos y las sales fácilmente preparables a partir de ellos, manifiestan efectos similares a los de las prostaglandinas. Los nuevos com-
puestos manifiestan propiedades luteolíticas, inhibidoras de la secreción de jugos gástricos, broncoespasmolíticas y/o antihipertensoras. Además de ello, los nuevos compues-
tos de acuerdo con el invento son útiles y valiosos también como productos intermedios para la preparación de otras
10 sustancias con efecto de prostaglandina.

Los compuestos de las fórmulas III, IV, VI, VII, IX, X, XI, XII y XIV, son nuevos productos interme-
dios valiosos para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

15 EJEMPLOS

A. Preparación de los productos de partida:

1) 4-carbometoxi-1-isopropil-pirrolidona (II)

A 158 g (1 mol) de éster metílico de ácido itacónico en 120 ml de dietiléter se añaden gota a gota
20 en el transcurso de 30 minutos 59,1 g (1 mol) de isopro-
pilamina. Una vez que ha cesado la reacción ligeramente exotérmica, se deja reposar la mezcla de reacción durante 24 horas más a la temperatura ambiente. A continuación el disolvente es eliminado en vacío y el residuo es some-
25 tido a una destilación fraccionada en vacío.

24.10.75



Punto de ebullición: 95-98°C / 0,05 Torr;

n_D^{20} : 1,4680.

Análogamente se obtuvieron:

5 1.1: 1-ter-butil-4-carbometoxi-pirrolidona

después de poner a reflujo durante 24 horas la solución etérea.

Punto de ebullición: 103-105°C / 0,05 Torr.

1.2: 4-carbometoxi-1-metil-pirrolidona análogamente al Ejemplo (1).

10

Punto de ebullición 105°C / 0,5 Torr; n_D^{20} : 1,4752

1.3: 1-bencil-4-carbometoxi-pirrolidona análogamente al Ejemplo (1. 1).

Punto de fusión: 163°C.

15 1.4: 1-n-butil-4-carbometoxi-pirrolidona análogamente al Ejemplo (1).

Punto de ebullición: 125 - 127°C/0,05 Torr :

n_D^{20} : 1,4680.

B Ejemplos del procedimiento:

20 2) 4-hidroximetil-1-isopropil-pirrolidona (III)

92,5 g (0,5 moles) de 4-carbometoxi-1-iso-
propil-pirrolidona en 1,2 litros de etanol son hidrogena-
dos bajo una presión de hidrógeno de 200 atmósferas en pre-
sencia de aproximadamente 50 g de níquel Raney durante 48
horas a 160-180°C. Después de ello se comprueba mediante
25 cromatografía en capa delgada ($\text{CHCl}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} = 95:5$) si es-

24.10.75



tá terminada la reducción. En caso contrario, se añaden de nuevo 20 g de níquel Raney y se hidrogena durante 24 horas más. En la mayor parte de los ensayos la hidrogenación está terminada después de este tiempo.

5 Se separa el catalizador por filtración excluyendo el aire, se concentra el producto filtrado en vacío se mezcla el residuo con 500 ml de benceno y se concentra de nuevo. A continuación el producto es destilado sobre una columna de Vigreux de 30 cm de longitud.

10 Punto de ebullición: 152°C /0,08 Torr; punto de fusión: 45°C.

2.1: 1-ter-butil-4-hidroximetil-pirrolidona análogamente al Ejemplo (2)

Punto de fusión 64-65°C.

15 2.2: 4-hidroximetil-1-metil-pirrolidona.

En lugar del níquel Raney se hidrogenó con 10 g en total de rutenio sobre carbón (al 5%) durante 6 días a 150°C y con una presión de hidrógeno de 150-200 atmósferas.

20 Punto de ebullición 150-160°C/17 Torr; $n_D^{20} = 1,4948$.

2.3: 4-hidroximetil-1-metil-pirrolidona

25 A 17,0 g (107 milimoles) de 4-carbometoxi-1-metil-pirrolidona en 20 ml de dietiléter absoluto se añade gota a gota lentamente a +5°C una solución de 2,3 g

24.10.75



(106 milimoles) de LiBH_4 en 150 ml de dietiléter. Se sigue agitando a la temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se acidifica con ácido sulfúrico 2 N (pH_2) se eliminan ampliamente, por destilación en vacío, el disolvente y el agua, y el residuo remanente es extraído con cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno seca es concentrada y el residuo es destilado en vacío. Se obtienen 5 g de los compuestos deseados con un grado de pureza de 98% : n_D^{20} : 1,4950.

2.4: 1-ciclohexilmetil-4-hidroximetil-pirrolidona análogamente al Ejemplo (2).

Punto de fusión: 82°C.

2.5: 1-n-butil-4-hidroximetil-pirrolidona análogamente al Ejemplo (2).

Punto de ebullición : 143-147°C /0,05 Torr;
 n_D^{20} : 1,4800.

3) 1-metil-4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona (IV)

A una mezcla de 73 g (565 milimoles) de 4-hidroximetil-1-metil-pirrolidona y 142 g (1,7 moles) de dihidropirano en 200 ml de cloruro de metileno se agregan con agitación 6 gotas de ácido clorhídrico concentrado y 4 gotas de agua. Después de breve tiempo se inicia una reacción exotérmica. Por eventual enfriamiento con hielo se mantiene la temperatura de la reacción entre 15° y 25°C.

24.10.75

Por medio de cromatografía en capa delgada ($\text{CHCl}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} = 95 : 5$) se comprueba el final de la reacción, lo cual ocurre después de alrededor de 4 horas. Se agregan a esto, con agitación, 50 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, a continuación se separa la fase orgánica, la fase acuosa se extrae tres veces cada vez con 200 ml de cloruro de metileno, se secan las fases en cloruro de metileno reunidas y se las concentra por evaporación en vacío. El residuo remanente es fraccionado en vacío. Se obtiene el compuesto deseado como líquido incoloro de punto de ebullición $128^\circ\text{C} / 0,05 \text{ Torr}$; $n_D^{20} : 1,4858$; $R_f : 0,23$ (acetato de etilo).

3:1: 1-n-butyl-4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona

De modo correspondiente al Ejemplo (3).
En este caso la purificación se efectuó por cromatografía en columna (gel de sílice/acetato de etilo).
 $n_D^{20} : 1,4812$; $R_f = 0,32$ (acetato de etilo).

3:2: 1-ciclohexilmetil-4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona

De modo correspondiente al Ejemplo (3)
 $R_f = 0,49$ (acetato de etilo); $n_D^{20} : 1,4945$.
4) 3-allyl-1-metil-4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona (VI)



Con agitación se agregan a -70°C a 0,1 moles de $\text{Li N}(\text{iC}_3\text{H}_7)_2$ en 100 ml de dietiléter, 20,0 g de 1-metil-4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona (94 milimoles), disueltos en 100 ml de dietiléter. Después
5 de agitar ulteriormente durante una hora a -70°C se añaden gota a gota 19,4 g de bromuro de alilo (160 milimoles). Se calienta lentamente a la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 50 ml de agua, se separa la fase orgánica, la fase acuosa se extrae tres veces cada vez con 100 ml
10 de cloruro de metileno, las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio y se las concentra en vacío.

Queda como residuo un aceite débilmente coloreado de amarillo,

$$\sqrt{n_D^{20}}: 1,4891; \text{Rf}: 0,44 \text{ (en acetato de etilo)} \text{]}. \text{]}$$

15 Después de la cromatografía en columna (SiO_2 /acetato de etilo) se obtiene el antedicho compuesto como aceite incoloro ($n_D^{20} : 1,488$).

4.1 : 3-alil-1-n-butyl-4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona análogamente al Ejemplo (4).

20 $n_D^{20} : 1,4852; \text{Rf} : 0,72$ (acetato de etilo).

4.2: 3-(butenil)-1-metil-4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona

10,6 g (50 milimoles) de 1-metil-4-(tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona son desprotonizados a -70°C con 53 milimoles de $\text{LiN}(\text{iC}_3\text{H}_7)_2$ de modo correspondiente al Ejemplo
25



(4) y a continuación son mezclados con 6,7 g de 4-bromobu-
teno(1) en 10 ml de dietiléter. A continuación se calien-
ta a la temperatura ambiente en el espacio de 16 horas,
se mezcla con 50 ml de agua, se ajusta el valor del pH a
5 7 mediante adición de ácido clorhídrico diluido y el pro-
ducto de reacción se aísla del modo que se describe en el
Ejemplo (4). Se obtienen 10,5 g de producto bruto

$$\sqrt{n}_D^{20}: 1,4819; R_f = 0,70 \text{ (acetato de etilo)}].$$

10 Por cromatografía en columna (SiO_2 /acetato
de etilo) el producto puede ser liberado de quequeñas can-
tidades de impurezas.

5) 3-formilmetil-1-metil-4-(2-tetrahidropi-
ranil-oxi-metil)-pirrolidona. (VII)

15 20,4 g de 3-alil-1-metil-4-(2-tetrahidropi-
ranil-oxi-metil)-pirrolidona (80 milimoles) son disueltos
en una mezcla de 65 ml de cloruro de metileno absoluto y
30 ml de metanol absoluto, son enfriados a -70°C y son tra-
tados con ozono hasta que la solución esté coloreada cla-
ramente de azul. El ozono en exceso es eliminado a -70°C
20 por introducción de una corriente de nitrógeno seca. A
continuación se añaden gota a gota 16 ml de dimetilsulfu-
ro, se agita durante 30 minutos a -70°C y a continuación
cada vez durante una hora, a -10°C , a 0°C y a la tempera-
tura ambiente.

25 La solución de reacción es concentrada lue-



5 go en vacío a una temperatura del baño de como máximo 40°C, el residuo es mezclado con 20 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y la fase acuosa es extraída en total cuatro veces, cada vez con 100 ml de benceno. La fase en benceno es secada sobre sulfato de sodio y es concentrada cuidadosamente por evaporación en vacío. Se obtienen 20,2 g del aldehido.

Rf = 0,24 (acetato de etilo); n_D^{20} : 1,4920.

10 Las impurezas pueden ser separadas eventualmente por cromatografía en columna (SiO₂/acetato de etilo).

5.1: 1-n-butil-3-formilmetil-4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona

análogamente al Ejemplo (5).

15 Rf = 0,51 (acetato de etilo); n_D^{20} : 1,4888.

5.2: 3-formiletal-1-metil-4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona

20 11,0 g (41 milimoles) de 3-(butenil)-1-metil-4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona son disueltos en una mezcla de 60 ml de cloruro de metileno absoluto y 30 ml de metanol absoluto. En esta solución se introduce ozono con agitación a -70°C, hasta que la solución esté coloreada de azul. La reducción del ozónido con dimetilsulfuro y el aislamiento del aldehido se efectúan
25 de manera análoga al Ejemplo (5).



El producto bruto (15,0 g) es purificado por cromatografía en columna (gel de sílice/acetato de etilo).

Rf = 0,28 (acetato de etilo); n_D^{20} : 1,4808.

5

6) 1-metil-3-(6'-hidroxi-carbonil-(Z)-2'-hexen-1-il-(1')7-4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona
(IX)

Una suspensión de 9,0 g de hidruro de sodio (375 milimoles) en 125 ml de dimetilsulfóxido absoluto es calentada a 60° - 70°C hasta tanto que esté terminado el desprendimiento de hidrógeno. Se enfría a 15°C y se agrega una solución de 81,6 g (188 milimoles) de bromuro de ácido 5-trifenilfosfonio-pentanoico en 200 ml de dimetil sulfóxido, enfriando con hielo, se agita posteriormente durante una hora a 20°C y luego se añade gota a gota una solución de 47,0 g (184 milimoles) de 3-formilmetil-1-metil-4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona en 50 ml de dimetilsulfóxido absoluto a 15°C. Después de agitar durante 3 hasta 15 horas a 15°C se añaden gota a gota a aproximadamente 10°C 200 ml de H₂SO₄ 2 N, a continuación se agregan 100 ml de solución saturada de NaCl y se extrae cinco veces, cada vez con 500 ml de benceno.

10

15

20

Las fases en benceno son secadas sobre sulfato de sodio y concentradas por evaporación en vacío. El residuo oleoso de 181,0 g es agitado vigorosamente a fon-

25

24.10.75



do con una mezcla de 150 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y 7,0 g de bicarbonato de sodio. Se separa la fase acuosa, se la extrae por agitación todavía dos veces más, cada vez con 200 ml de acetato de etilo, se la enfría a aproximadamente -15°C y se añaden con agitación alrededor de 100 ml de ácido sulfúrico 2 N ($\text{pH} = 1$).

Se satura con sal común y se extrae inmediatamente cinco veces cada vez con 500 ml de cloruro de metileno.

El residuo es purificado por cromatografía en columna (SiO_2 /acetato de etilo).

$$R_f = 0,66 \text{ (CHCl}_3\text{/C}_2\text{H}_5\text{OH} = 9 : 1\text{);}$$

$$\text{IR(CHCl}_3\text{): } \nu = 1725 \text{ (C=O);}$$

$$1795 \text{ (C=O) cm}^{-1}$$

6.1: 1-n-butyl-3- $\sqrt{6}$ '-carbohidroxi-(Z)-2'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona

Análogamente al Ejemplo (6) a partir de 1-n-butyl-3-formilmetil-4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona y la ilida del ácido 5-trifenilfosfonio-pentanoico.

$$R_f = 0,76 \text{ (CHCl}_3\text{/C}_2\text{H}_5\text{OH} = 9 : 1\text{);}$$

$$\text{IR(CHCl}_3\text{): } \nu = 1725 \text{ (C=O);}$$

$$1795 \text{ (C=O) cm}^{-1}$$

6.2: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbohidroxi-(Z)-3'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona



Análogamente al Ejemplo (6) a partir de
3-formiletil-1-metil-4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pi-
rrolidona y la ilida de ácido 4-trifenilfosfonio-butírico

Rf = 0,66; IR(CHCl₃): $\bar{\nu}$ = 1725 (C=O);

1795 (C=O) cm⁻¹

5

7) 1-metil-3- $\bar{\nu}$ 6'-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-
-il(1') $\bar{\nu}$ 4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona (X)

A 5,0 g (14,5 milimoles) de 1-metil-3- $\bar{\nu}$ 6'-
-carbohidroxi-(Z)-2'-hexen-il(1') $\bar{\nu}$ 4-(2-tetrahidropiranyl-
-oxi-metil)-pirrolidona en 100 ml de cloruro de metileno
se agregan a 0°C 40 ml de una solución etérea 0,5 molar
de diazometano. La solución se calienta durante una hora
a la temperatura ambiente y se concentra en vacío. El com-
puesto buscado es obtenido como aceite incoloro.

10

15

Rf = 0,44 (acetato de etilo);

IR(CHCl₃): $\bar{\nu}$ = 1680 (C=O);

1740 (C=O) cm⁻¹

7:1: 1-metil-3- $\bar{\nu}$ 6'-carbometoxi-(Z)-3'-hexen-il(1') $\bar{\nu}$ 4-
-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona

20

Análogamente al Ejemplo (7) a partir de
1-metil-3- $\bar{\nu}$ 6'-carbohidroxi-(Z)-2'-hexen-il(1') $\bar{\nu}$ 4-(2-te-
trahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona y solución etérea
de diazometano

25

24.10.75

5 NOV 1975

Rf = 0,44 (acetato de etilo);

IR(CHCl₃): ν = 1680 (C=O);

1740 (C=O) cm⁻¹

8) 1-metil-3- β '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-

5 -il(1') γ -4-hidroximetil-pirrolidona (XI)

Una solución metanólica 1 molar de 14,1 g (40 milimoles) de 1-metil-3- β '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1') γ -4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pirrolidona es mezclada con cinco gotas de ácido clorhídrico concentrado y es calentada a reflujo durante breve tiempo. Se elimina a continuación el disolvente en vacío, se agregan al residuo 5 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y el compuesto antedicho se aísla extrayendo tres veces cada vez con 50 ml de cloruro de metileno. Al concentrar por evaporación la fase orgánica secada, el alcohol queda como residuo en forma de aceite incoloro y espeso.

Rf = 0,31 (CHCl₃/C₂H₅OH = 9,5/0,5);

IR(CH₂Cl₂): ν = 1680 (C=O);

1740 (C=O);

3450 (OH)cm⁻¹

8.1: 1-n-butyl-3- β '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1') γ -
-hidroximetil-pirrolidona

Una solución de 15,2 g (40 milimoles) de 1-n-butyl-3- β '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1') γ -4-hidro

25
24.10.75



ximetil-pirrolidona en 30 ml de metanol absoluto y 100 ml de benceno es calentada a reflujo durante 10 horas. Se elimina el disolvente en vacío, se recoge el residuo en 40 ml de metanol y se calienta a reflujo durante breve tiempo con adición de cinco gotas de ácido clorhídrico concentrado. A continuación se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo (8). Se obtiene el alcohol en forma de aceite incoloro.

Rf = 0,43 (acetato de etilo);

IR(CH₂Cl₂): ν = 1680 (C=O); 1740 (C=O); 3450 (OH) cm⁻¹

8,2: 1-metil-3- β '-carbometoxi-(Z)-3'-hexen-il(1')-4-hidroxi-metil-pirrolidona análogamente al Ejemplo (8)

Rf = 0,32 (CHCl₃/C₂H₅OH = 9,5 : 0,5);

IR(CH₂Cl₂): ν = 1680 (C=O); 1740 (C=O); 3450 (OH) cm⁻¹

9) 1-metil-3- β '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')-4-formil-pirrolidona (XII)

En una solución agitada de 15,8 g (200 milimoles) de piridina en 240 ml de cloruro de metileno se incorporan en porciones a la temperatura ambiente 10,0 g (100 milimoles) de trióxido de cromo. Se agita durante

24.10.75



veinte minutos a la temperatura ambiente, se enfría a 0°C y se añade a esto, gota a gota, en el espacio de 15 minutos una solución de 3,23 g (12 milomoles) de 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4-hidroxi-
5 til-pirrolidona en 30 ml de cloruro de metileno absoluto. Después de 20 minutos más se añaden 30 ml de ácido sulfúrico 2 N, la fase orgánica se separa, se seca y se concentra por evaporación en vacío a una temperatura del baño de como máximo 30°C.

10 Para la purificación, el aldehído es filtrado a través de gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} = 9,5 : 0,5$).

$$\text{Rf} = 0,62 (\text{CHCl}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} = 9,5 : 0,5);$$

$$\text{IR}(\text{CH}_2\text{Cl}_2) \checkmark = 1740 (\text{CHO}, \text{COOCH}_3); \\ 1680 (\text{C}=\text{O}) \text{ cm}^{-1}$$

15 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3) \delta = 9,7 \text{ ppm} (\text{CHO})$

9.1: 1-n-butyl- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4-formil-pirrolidona

análogamente al Ejemplo (9)

20 $\text{IR}(\text{CH}_2\text{Cl}_2) \checkmark = 1740 (\text{CHO}, \text{COOCH}_3); \\ 1680 (\text{C}=\text{O}) \text{ cm}^{-1}$

$$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3): \delta = 9,7 \text{ ppm} (\text{CHO})$$

9.2: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-3'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4-formil-pirrolidona

25 análogamente al Ejemplo (9)

Rf = 0,62 (CHCl₃/C₂H₅OH = 9,5 : 0,5);

IR(CH₂Cl₂): ν = 1740 (CHO, COOCH₃);
1680 (C=O) cm⁻¹

¹H-RMN(CDCl₃): δ = 9,7 ppm (CHO)

5

10) 1-metil-3- β '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-

-11(1') β '-4- β '-oxo-(E)-1"-octen-11(1") β ' (XIII)

A una suspensión de 0,35 g (15 milimoles) de hidruro de sodio en 70 ml de dimetoxietano absoluto se añade gota a gota a la temperatura ambiente una solución de 2,90 g (13 milimoles) de dimetil-2-oxoheptil-fosfonato en 30 ml de dimetoxietano absoluto. Después de agitar ulteriormente durante 1,5 horas a 20°C se añaden gota a gota 3,3 g (13 milimoles) de 1-metil-3- β '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-11(1') β '-4-formil-pirrolidona. Se agita ulteriormente a 25°C durante 1,5 horas, se acidifica con ácido sulfúrico 2 N (pH 6), la solución se concentra en vacío, el residuo se recoge en cloruro de metileno, la fase en cloruro de metileno se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Del residuo remanente se separa por destilación en alto vacío el dimetil-2-oxoheptil-fosfonato todavía presente. Queda como residuo el compuesto deseado. Por cromatografía en columna (gel de sílice; CHCl₃:C₂H₅OH = 9,5 : 0,5) éste es liberado de pequeñas cantidades de impurezas.

25

24.10.75



Rf = 0,53 (acetato de etilo);

IR(CHCl₃): ν = 1690 (C=O), 1740 (C=O)
1640 (C=C) cm⁻¹

5 10.1: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2-hexen-(3')-il(1') $\sqrt{7}$ -
-4- $\sqrt{3}$ "-oxo-(E)-1-octen-il(1") $\sqrt{7}$ -pirrolidona

análogamente al Ejemplo (10)

Rf = 0,53 (acetato de etilo);

IR(CHCl₃): ν = 1690 (C=O), 1740 (C=O)
1640 (C=C) cm⁻¹

10 10.2: 1-butil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2-hexen-(2')-il(1') $\sqrt{7}$ -
-4- $\sqrt{3}$ "-oxo-(E)-1"-octen-il(1") $\sqrt{7}$ -pirrolidona

análogamente al Ejemplo (10)

Rf = 0,84 (acetato de etilo);

15 IR(CHCl₃): ν = 1690 (C=O), 1740 (C=O)
1640 (C=C) cm⁻¹

11) 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-
-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-(RS)-hidroxi-(E)-1"-octen-
-il(1") $\sqrt{7}$ -pirrolidona (I)

20

A una solución de 1,0 g (2,75 milimoles)
de 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-
-oxo-(E)-1"-octen-il(1") $\sqrt{7}$ -pirrolidona en 25 ml de dimeto
xietano absoluto se añaden gota a gota a 0°C 15 ml de una
solución de Zn(BH₄)₂ 0,84 molar a 0°C y se agita ulterior-
mente durante 2,5 horas a la temperatura ambiente. Se a-

25

24.10.75

gregan 5 ml de ácido sulfúrico 2 N (pH 5), se agita durante breve tiempo y a continuación se tampona a pH 7 con solución saturada de bicarbonato de sodio. La solución filtrada es concentrada en vacío y el residuo es extraído tres veces cada vez con 100 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica es secada y concentrada en vacío. El aceite remanente (0,8 g) es purificado mediante cromatografía en columna (CHCl₃ : C₂H₅OH = 9,5 : 0,5/gel de sílice).

5

$$Rf_1 = 0,59$$

10

$$Rf_2 = 0,65 \text{ (CHCl}_3 \text{ : C}_2\text{H}_5\text{OH} = 9,5 : 0,5)$$

$$\text{IR(CHCl}_3\text{):} = 1680 \text{ (C=O),}$$

$$1730 \text{ (C=O),}$$

$$3450 \text{ (OH) cm}^{-1}$$

15

12) 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-3'-hexen-
-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-(RS)-hidroxi-(E)-1"-octen-
-il(1") $\sqrt{7}$ -pirrolidona

análogamente al Ejemplo (11)

$$Rf_1 = 0,59; Rf_2 = 0,65 \text{ (CHCl}_3 \text{ : C}_2\text{H}_5\text{OH} = 9,5 : 0,5)$$

$$\text{IR(CHCl}_3\text{):} = 1680 \text{ (C=O),}$$

20

$$1730 \text{ (C=O),}$$

$$3450 \text{ (OH) cm}^{-1}$$

13) 1-n-butil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-
-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-(RS)-hidroxi-(E)-1"-octen-
-il(1") $\sqrt{7}$ -pirrolidona

25

análogamente al Ejemplo (11).

24.10.75

5 NOV 1954

IR(CHCl₃): ν = 1680 (C=O),
1730 (C=O),
3450 (OH) cm⁻¹

5 Rf_{1/2} = 0,72 (acetato de etilo)

14) 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbohidroxi-(Z)-2'-hexen-
-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-(RS)-hidroxi-(E)-1"-octen-
-il(1") $\sqrt{7}$ -pirrolidona I

10 0,64 g (1,75 milimoles) de 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-
-carbometoxi-(Z)-2'-hexenil(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-(RS)-hidroxi-(E)-
-1"-octen-il(1") $\sqrt{7}$ -pirrolidona son disueltos en una mezcla
de 2,5 ml de NaOH 1 N, 5 ml de metanol y 5 ml de dimetoxie
tano y son agitados a la temperatura ambiente durante 5
15 horas. Se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (pH
= 1), se extrae cinco veces cada vez con 50 ml de cloruro
de metileno, la fase orgánica se seca sobre sulfato de so
dio y se concentra. Se obtiene el compuesto deseado en
forma de resina incolora.

20 Rf₁ = 0,40; Rf₂ = 0,48 (CHCl₃ : C₂H₅OH = 9 : 1)

IR(CHCl₃): ν = 1680 (C=O),
1715 (C=O),
3400 (OH) cm⁻¹

15) 1-n-butil-3- $\sqrt{6}$ '-carbohidroxi-(Z)-2'-
-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-(RS)-hidroxi-(E)-

25

24.10.75



-1"-octen-il(1")7-pirrolidona

análogamente al Ejemplo (14)

IR(CHCl₃): ν = 1680 (C=O),

1715 (C=O),

3400 (OH) cm⁻¹;

5

Rf=0,49, (CHCl₃ : CH₃OH) = 9 : 1

16) 1-metil-3-76'-carbohidroxi-(Z)-3'-hexen-
-il(1')7-4-73''-(RS)-hidroxi-(E)-1"-octen-
-il(1'')7-pirrolidona

10

análogamente al Ejemplo (14)

Rf = 0,40; Rf₂ = 0,48 (CHCl₃ : C₂H₅OH = 9 : 1)

IR(CHCl₃) ν = 1680 (C=O),

1715 (C=O),

3400 (OH) cm⁻¹

15

Ejemplo 17.-

1-metil-3-76-carbometoxi-2-hexin-il-(1)7-4-hidroximetil-
-pirrolidona

17.1: Con agitación se agregan, a -70°C, a 150 moles de LiN(i-C₃H₇)₂ en 150 ml de dietiléter en 20 minutos, 29,4 g (138 milimoles) de 1-metil-4-(2-tetrahidropiridin-oximetil)-pirrolidona, disueltos en 90 ml de dietiléter. Tras agitar posteriormente durante 45 minutos, la solución es cargada en un embudo de goteo susceptible de ser refrigerado (-35 hasta -40°C) y se añade gota a gota con agitación en 60 minutos a una solución mantenida a

25

24.10.75



-70°C de 29,1 g (149 milimoles) de 1-bromo-6-cloro-hexino-
-(2) en 135 ml de éter. Tras agitar posteriormente duran-
te 90 minutos se calienta lentamente a la temperatura am-
biente, se añaden gota a gota 75 ml de agua, se separa la
5 fase orgánica y la fase acuosa se extrae tres veces cada
vez con 50 ml de dietiléter. Las fases en éter reunidas
son lavadas tres veces cada vez con 40 ml de ácido sulfú-
rico 1 N frío, una vez con 50 ml de solución saturada de
bicarbonato de sodio y una vez con 50 ml de agua. Tras el
10 secado y la concentración en vacío se obtienen, a partir
de la fase orgánica, 46,6 g de 1-metil-3- $\sqrt{6}$ -cloro-2-hexin-
-il-(1) $\sqrt{7}$ -4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona bru-
ta \sqrt{R}_F : 0,42 (acetato de etilo) $\sqrt{7}$, que es empleada sin pu-
rificación adicional para la siguiente etapa de la reac-
15 ción.

17.2: 7,5 g (153 milimoles) de cianuro de sodio
son dispuestos previamente en 90 ml de dimetilsulfóxido
y calentados a 80°C. Con agitación se añaden gota a gota
46,6 g (142,5 milimoles) de 1-metil-3- $\sqrt{6}$ -cloro-2-hexin-il-
20 -(1) $\sqrt{7}$ -4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona bruta
disueltos en 40 ml de dimetilsulfóxido. A continuación
se sigue agitando a 80°C durante 3-6 horas. El transcur-
so de la reacción es vigilado por cromatografía en capa
delgada (en acetato de etilo). Una vez terminada la reac-
25 ción se enfría a 10°C, se agregan 200 ml de agua y se ex-

24.10.75 - 50 -

5 NOV 1975



trae tres veces cada vez con 200 ml de dietiléter. Las fases en éter reunidas son lavadas tres veces con solución saturada de cloruro de sodio y son secadas. Después de la concentración en vacío se obtienen 43,7 g de 1-metil-
5 -3-[6-ciano-2-hexin-il(1)]-4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona bruta \bar{R}_F : 0,39 (en acetato de etilo), que es empleada sin purificación adicional para la siguiente reacción.

17.3: Se disuelven 11 g (0,275 moles) de hidróxido de sodio en 33 ml de agua, se añaden 43,7 g (137,5 milimoles) de 1-metil-3-[6-ciano-2-hexin-il(1)]-4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona, disueltos en 135 ml de alcohol etílico, y se pone en ebullición a reflujo durante 18 horas. A continuación, el alcohol es separado por destilación en vacío, el residuo es mezclado, enfriado con hielo, con 150 ml de ácido sulfúrico 2 N enfriado con hielo, y se extrae diez veces cada vez con 100 ml de dietiléter. Después del secado y de la concentración de las fases en éter reunidas se obtienen 47,4 g de 1-metil-
15 -3-[6-carbohidroxi-2-hexin-il-(1)]-4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona bruta, que son recogidos directamente en 250 ml de cloruro de metileno, y son mezclados a 0°C con 380 ml de una solución etérea 0,5 molar de diazometano. Se deja reposar durante 30 minutos a 0°C y durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después de la con
20
25

24.10.75



centración en vacío se obtienen 43,7 g de 1-metil-3- $\sqrt{6}$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1)-4-(2-tetrahidropirranil-oximetil)-pirrolidona bruta $\sqrt{R_F}$: 0,45 (en acetato de etilo).

17.4: Este producto es disuelto en 200 ml de metanol, mezclado con tres gotas de ácido clorhídrico concentrado y puesto en ebullición a reflujo durante 75 minutos. Después de la concentración en vacío, el aceite remanente es purificado mediante cromatografía en columna $\sqrt{}$ gel de sílice/acetato de etilo (para la separación de los subproductos), y luego acetato de etilo:etanol = 10:1,5. Se obtienen 25 g de 1-metil-3- $\sqrt{6}$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1)-4-hidroximetil-pirrolidona $\sqrt{R_F}$: 0,14 (en acetato de etilo).

$n_D^{20} = 1,5005$
 IR(CH₂Cl₂): $\nu = 3450$ (OH), 1740 (C=O), 1690 (C=O) cm⁻¹
 RMN : eluyente: CDCl₃ N-CH₃: 2,82 ppm; O-CH₃: 3,64 ppm

Ejemplo 18

1-isopropil-3- $\sqrt{6}$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1)-4-hidroximetil-pirrolidona

Se obtiene análogamente al Ejemplo 17 partiendo de 1-isopropil-4-(tetrahidropirranil-oximetil)-pirrolidona.

$n_D^{20} = 1,4945$
 RMN: eluyente: CDCl₃; O-CH₃: 3,63 ppm; N- $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$: 1,14 ppm;
 N- \sqrt{CH} : 4,23 ppm

25
 24.10.75



Ejemplo 19.

1-n-butyl-3- β -carbomethoxy-2-hexin-yl-(1)-4-hydroxymethyl-
-pyrrolidone

se obtiene análogamente al Ejemplo 17 partiendo de 1-n-butyl-4-(tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona.

$$n_D^{20} = 1,4855$$

RMN: eluyente: $CDCl_3$; O- CH_3 : 3,61 ppm; N- $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$: 0,9 ppm

Ejemplo 20.

1-metil-3- β -carbomethoxy-2-hexin-yl-(1)-4-hydroxymethyl-
-pyrrolidone

Se disuelven 29,1 g (91,5 milimoles) de 1-metil-3- β -ciano-2-hexin-yl-(1)-4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona en 175 ml de dietiléter y 90 ml de metanol absoluto, se satura la solución a 0 hasta $-5^\circ C$ con cloruro de hidrógeno gaseoso y se continúa agitando durante aproximadamente 2-3 horas más a esta temperatura.

El control por cromatografía en capa delgada (gel de sílice, $CCl_4 : CH_3OH = 90:10$) muestra que el radical tetrahidropirano es separado en unos pocos minutos y el nitrilo es transformado totalmente en 2-3 horas en el clorhidrato de imido-éter. A continuación se eliminan en vacío a $0-20^\circ C$ el cloruro de hidrógeno en exceso y el disolvente. El residuo se recoge en 150 ml de metanol y la solución se ajusta a $pH = 1,5-2$ con lejía de sosa

24.10.75



acuosa al 33%, enfriando con hielo. Para la total hidrólisis del clorhidrato de imido-éter se pone en ebullición a reflujo la solución durante 50-60 minutos. Para el tratamiento, el metanol es separado por destilación en vacío, el residuo es mezclado con 50 ml de agua y el éster resultante es extraído con cloruro de metileno. La purificación se efectúa como en el Ejemplo 17 por cromatografía en columna.

Se obtienen 19,1 g de 1-metil-3- $\sqrt{6}$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\sqrt{7}$ -4-hidroximetil-pirrolidona.

La sustancia es idéntica a la obtenida de acuerdo con el Ejemplo (1).

Ejemplo 21.

1-metil-3- $\sqrt{6}$ -carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1) $\sqrt{7}$ -4-hidroximetil-pirrolidona

Se disuelven 2,7 g (10 milimoles) de 1-metil-3- $\sqrt{6}$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\sqrt{7}$ -4-hidroximetil-pirrolidona en 20 ml de benceno y se añaden a esto 100 mg de Pd/CaCO₃ (10% de Pd) y 1 ml de quinolefina. Con buena agitación se introduce hidrógeno a 24-26°C. Después de aproximadamente 50-60 minutos se han consumido 228 ml, y la reacción pasa a detenerse. Para el tratamiento, el catalizador es filtrado con succión, es lavado con benceno, y el producto filtrado es concentrado en vacío. Como residuo se obtienen 2,3 g de 1-metil-3- $\sqrt{6}$ -carbometoxi-(Z)-2-



-hexen-11-(1)7-4-hidroximetil-pirrolidona. R_F : 0,15 (en acetato de etilo)

n_D^{20} : 1,5004

IR(CH₂Cl₂): ν = 3450 (OH), 1740 (C=O), 1680 (C=O) cm⁻¹

5

Ejemplo 22.

1-butyl-3-6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-11-(1)7-4-hidroximetil-pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo 21 empleando 1-butyl-3-6-carbometoxi-2-hexin-11-(1)7-4-hidroximetil-pirrolidona. R_F : 0,43 (en acetato de etilo).

10

IR(CH₂Cl₂): ν = 3450 (OH), 1740 (C=O), 1680 (C=O) cm⁻¹

Ejemplo 23.

1-isopropil-3-6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-11-(1)7-4-hidroximetil-pirrolidona.

15

se obtiene análogamente al Ejemplo 21 empleando 1-isopropil-3-6-carbometoxi-2-hexin-11-(1)7-4-hidroximetil-pirrolidona R_F : 0,34 (en acetato de etilo).

IR(CH₂Cl₂): ν = 3450 (OH), 1740 (C=O), 1680 (C=O) cm⁻¹

20

De acuerdo con el mismo procedimiento pueden prepararse especialmente también los siguientes compuestos de la fórmula I. Evidentemente, de este modo se pueden obtener no sólo los ésteres, sino también los ácidos y sus sales amínicas y metálicas fisiológicamente compatibles.

25

24.10.75



- 24: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-(E)-1"-decen-il(1") $\sqrt{7}$ -pirrolidona
- 25: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-(E)-1"-nonen-il(1") $\sqrt{7}$ -pirrolidona
- 5 26: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-(E)-1"-hexen-il(1") $\sqrt{7}$ -pirrolidona
- 27: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-4",4"-dimetil-(E)-1"-octen-il(1") $\sqrt{7}$ -pi
rrolidona
- 10 28: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-3"-ciclohexil-(E)-1"-propen-1-il(1") $\sqrt{7}$ -
-pirrolidona
- 29: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4-
- $\sqrt{3}$ "-(RS)-hidroxi-3"-cicloheptil-(E)-1"-propen-il(1") $\sqrt{7}$ -
-pirrolidona
- 15 30: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-4"-metil-4- \sqrt{para} -(para-clorofenoxi)-fe
noxil-(E)-1"-buten-il(1") $\sqrt{7}$ -pirrolidona
- 31: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-4",4"-dimetil-4- \sqrt{para} -(para-clorofenoxi)-
-fenoxil-(E)-1"-buten-il(1") $\sqrt{7}$ -pirrolidona
- 20 32: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-
-(RS)-hidroxi-5"-etiltilio-(E)-1"-penten-1"-il(1") $\sqrt{7}$ -pi
rrolidona
- 25 33: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-



- (RS)-hidroxi-4"-para-fluorofenoksi-(E)-1"-buten-1"-(il)7-
-pirrolidona
- 34: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')7-4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-4"-para-clorofenoksi-(E)-1"-buten-1"-(il)7-
5 -pirrolidona
- 35: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')7-4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-4"-meta-trifluorometilfenoksi-(E)-1"-bu
ten-1"-(il)7-pirrolidona
- 36: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')7-4- $\sqrt{3}$ "-
10 (RS)-hidroxi-4"-(metil-propionil-amino)-(E)-1"-buten-
-1"-(il)7-pirrolidona
- 37: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-3'-hexen-il(1')7-4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-(E)-1"-decen-il(1")7-pirrolidona
- 38: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-3'-hexen-il(1')7-4- $\sqrt{3}$ "-
15 (RS)-hidroxi-(E)-1"-nonen-il(1")7-pirrolidona
- 39: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-3'-hexen-il(1')7-4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-(E)-1"-hexen-il(1")7-pirrolidona
- 40: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ -carbometoxi-(Z)-3'-hexen-il(1')7-4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-4",4"-dimetil-(E)-1"-octen-il(1")7-pi
20 rrolidona
- 41: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-3'-hexen-il(1')7-4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-3"-ciclohexil-(E)-1"-propen-il(1")7-pi
rrolidona
- 42: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-3'-hexen-il(1')7-4- $\sqrt{3}$ "-
25 (RS)-hidroxi-3"-cicloheptil-(E)-1"-propen-il(1")7-pi-

E 5 NOV



rrolidona

- 43: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-3'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-4"-metil-4- \sqrt{para} -(clorofenoxi)-fenoxi $\sqrt{7}$ -
(E)-1"-buten-il(1") $\sqrt{7}$ -pirrolidona
- 5 44: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-3'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-4",4"-dimetil-4- \sqrt{para} -(para-clorofenoxi)-
fenoxi $\sqrt{7}$ -(E)-1"-buten-il(1") $\sqrt{7}$ -pirrolidona
- 45: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-3'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-
-(RS)-hidroxi-5"-etiltilio-(E)-1"-penten-1"(il) $\sqrt{7}$ -pirro
10 lidona
- 46: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-3'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-
-(RS)-hidroxi-4"-para-fluorofenoxi-(E)-1"-buten-1"(il) $\sqrt{7}$ -
-pirrolidona
- 47: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-3'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4-
15 - $\sqrt{3}$ "-(RS)-hidroxi-4"-para-clorofenoxi-(E)-1"buten-
-1"(il) $\sqrt{7}$ -pirrolidona
- 48: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-3'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-
-(RS)-hidroxi-4"-meta-trifluorometilfenoxi-(E)-1"-by
ten-1"(il) $\sqrt{7}$ -pirrolidona
- 20 49: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-3'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-4"-(metil-propionil-amino)-(E)-buten-
-1"-(il) $\sqrt{7}$ -pirrolidona
- 50: 1-butil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-(E)-1"-decen-il(1") $\sqrt{7}$ -pirrolidona
- 25 51: 1-butil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1') $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ "-

24.10.75



- (RS)-hidroxi-(E)-1"-nonen-il(1")-pirrolidona
- 52: 1-butyl-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')-4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-(E)-1"-hexen-il(1")-pirrolidona
- 53: 1-butyl-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')-4- $\sqrt{3}$ "-
5 (RS)-hidroxi-4",4"-dimetil-(E)-1"-octen-il(1")-pirrolidona
- 54: 1-butyl-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')-4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-4",4"-dimetil-5"-etoksi-(E)-1"-penten-il(1")-pirrolidona
- 10 55: 1-butyl-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')-4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-3"-ciclohexil-(E)-1"-propen-il(1")-pirrolidona
- 56: 1-butyl-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')-4- $\sqrt{3}$ "-
15 (RS)-hidroxi-3"-cicloheptil-(E)-1"-propen-il(1")-pirrolidona
- 57: 1-butyl-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')-4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-4"-metil-4"- $\sqrt{\text{para}}$ -para-(para-clorofenoksi)-fenoksi-(E)-1"-buten-il(1")-pirrolidona
- 58: 1-butyl-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')-4- $\sqrt{3}$ "-
20 (RS)-hidroxi-4",4"-dimetil-4"- $\sqrt{\text{para}}$ -para-(para-clorofenoksi)-fenoksi-(E)-1"-buten-il(1")-pirrolidona
- 59: 1-butyl-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')-4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-5"-etiltio-(E)-1"-penten-il(1")-pirrolidona
- 25 60: 1-butyl-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')-4- $\sqrt{3}$ "-



- (RS)-hidroxi-4''-(metil-propionil-amino)-(E)-1''-buten-
-il(1'')-pirrolidona
- 5
61: 1-butil-3- $\sqrt[6]{}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')-4- $\sqrt[3]{}$ ''-
(RS)-hidroxi-4''-(para-fluorofenoksi)-(E)-1''-buten-
-il(1'')-pirrolidona
- 62: 1-butil-3- $\sqrt[6]{}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')-4- $\sqrt[3]{}$ ''-
(RS)-hidroxi-4''-(para-clorofenoksi)-(E)-1''-buten-il(1')-
pirrolidona
- 10
63: 1-butil-3- $\sqrt[6]{}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')-4- $\sqrt[3]{}$ ''-
(RS)-hidroxi-4''-(meta-trifluorometilfenoksi)-(E)-1''-
-buten-il(1'')-pirrolidona
- 64: 1-metil-3- $\sqrt[6]{}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')-4- $\sqrt[3]{}$ ''-
(RS)-hidroxi-4'',4''-dimetil-5''-etoksi-(E)-1''-penten-
-il(1'')-pirrolidona
- 15
65: 1-metil-3- $\sqrt[6]{}$ '-carbometoxi-(Z)-3'-hexen-il(1')-4- $\sqrt[3]{}$ ''-
(RS)-hidroxi-4'',4''-dimetil-5''-etoksi-(E)-1''-penten-il(1'')-
pirrolidona
- 20
66: 1-metil-3- $\sqrt[6]{}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')-4- $\sqrt[3]{}$ ''-
(RS)-hidroxi-4'',4''-dimetil-5''-metoksi-(E)-1''-penten-
-il(1'')-pirrolidona
- 25
67: 1-butil-3- $\sqrt[6]{}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')-4- $\sqrt[3]{}$ ''-
(RS)-hidroxi-4'',4''-dimetil-5''-metoksi-(E)-1''-penten-
-il(1'')-pirrolidona
- 68: 1-metil-3- $\sqrt[6]{}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')-4-
- $\sqrt[3]{}$ ''-(RS)-hidroxi-4'',4''-dimetil-5''-aliloksi-(E)-1''-



- penten-il(1")7-pirrolidona
- 5 69: 1-butyl-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')7-4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-4",4"-dimetil-5"-aliloxi-(E)-1"-penten-
-il(1")7-pirrolidona
- 10 70: 1-metil-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')7-4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-4",4"-dimetil-5"-isobutoxi-(E)-1"-penten-
-il(1")7-pirrolidona
- 15 71: 1-butyl-3- $\sqrt{6}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hexen-il(1')7-4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-4",4"-dimetil-5"-isobutoxi-(E)-1"-pen
ten-il(1")7-pirrolidona
- 72: 1-metil-3- $\sqrt{7}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hepten-il(1')7-4- $\sqrt{3}$ "-
(RS)-hidroxi-4",4"-dimetil-5"-etoxi-(E)-1"-penten-
-il(1")7-pirrolidona
- 73: 1-n-butyl-3- $\sqrt{7}$ '-carbometoxi-(Z)-2'-hepten-il(1')7-4-
- $\sqrt{3}$ "-(RS)-hidroxi-4",4"-dimetil-5"-aliloxi-(E)-1"-
penten-il(1")7-pirrolidona

Esta solicitud que corresponde a la presen-
tada en República Federal Alemana, el día 6 de Noviembre
de 1974, bajo el N° P 24 52 536.8 y 24 de Junio de 1975,
bajo el N° P 25 28 036.8, se acoge a los beneficios del
artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

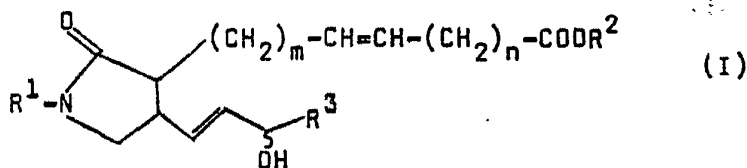
REIVINDICACIONES

25

24.10.75

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

1a.- Procedimiento para la preparación de
 pirrolidonas de la fórmula I

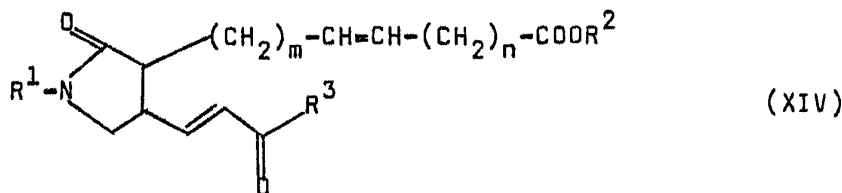


15 en donde R¹ significa un radical alcohilo de cadena recta
 o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono o un radical cicloal-
 cohilo con 3 a 7 miembros en el anillo, pudiendo estar sus-
 tituído el radical alcohilo con grupos alcohilo o alcoxi
 (C₁ a C₄) de cadena recta o ramificada; R² significa un ra-
 20 dical alcohilo (C₁-C₄) de cadena recta o ramificada; R³ sig-
 nifica un radical alcohilo de cadena recta o ramificada de
 1 a 10 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituí-
 do con un radical O-alcohilo o S-alcohilo de 1 a 5 átomos de
 carbono, con un radical fenoxi que puede estar sustituído
 25 con uno o varios grupos alcohilo de 1 a 3 átomos de carbo-

24.10.75

Handwritten signature

no, que a su vez pueden contener átomos de halógeno, con átomos de halógeno o con radicales fenoxi eventualmente sustituidos con halógeno, con un radical O-furilo o con un radical O-bencilo, que a su vez pueden llevar grupos alcohilo de 1 a 3 átomos de carbono en calidad de sustituyentes, o con un radical trifluorometilo o con un radical cicloalcohilo con 3 a 7 miembros en el anillo, o con un radical fenilo o furilo, que a su vez pueden estar sustituidos con uno o varios grupos alcohilo de 1 a 3 átomos de carbono; y m puede ser 1 ó 2 y n puede ser 2 ó 3; y en donde las cadenas laterales en posiciones 3 y 4 del anillo pirrolidona se encuentran en posición trans una con relación a la otra, así como de los ácidos libres de estos compuestos y de sus sales metálicas o amínicas fisiológicamente compatibles, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula XIV

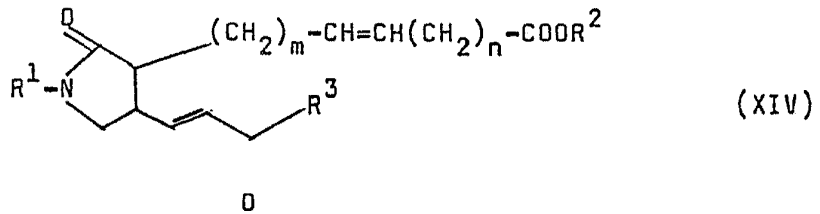


se reduce el carbonilo cetónico y el compuesto formado de la fórmula I se transforma eventualmente en el ácido libre o en sus sales metálicas o amínicas fisiológicamente com-

24.10.75

patibles.

2ª.- Procedimiento para la preparación de
 pirrolidonas de la fórmula I según la reivindicación 1ª,
 caracterizado porque para la preparación de compuestos de
 5 la fórmula XIV



10 en donde R^1 , R^2 , R^3 , m y n tienen los significados mencio-
 nados con ocasión de la fórmula I, a) se reduce una pirro-
 lidóna de la fórmula

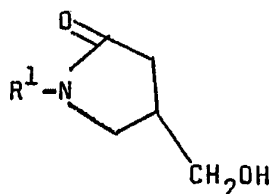


15 20 en donde R^1 y R^2 tienen los significados mencionados con
 ocasión de la fórmula I, para formar un compuesto de la fó-
 mula III

25

24.10.75

kg

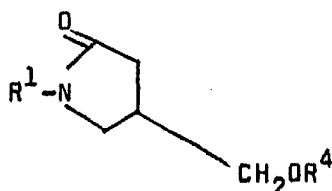


(III)

5

b₁) se protege la función alcohol en un compuesto de la fórmula III con un grupo fácilmente separable en condiciones ácidas, resultando un compuesto de la fórmula IV

10



(IV)

15 en donde R¹ tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula I y R⁴ significa un grupo protector fácilmente separable; c₁) se transforman los éteres de la fórmula IV en presencia de una base de la fórmula V

20

Me-B

(V)

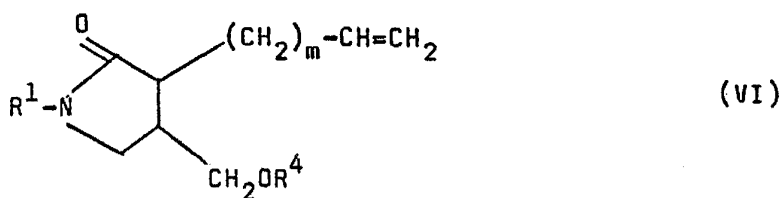
en la que Me representa un átomo de metal alcalino y B representa hidrógeno, un radical alcoxi (C₁ - C₄) de cadena recta o ramificada o el grupo $-N \begin{matrix} \diagup R^5 \\ \diagdown R^6 \end{matrix}$, en donde R⁵ y R⁶ son

25

24.10.75

iguales o diferentes y significan alcoholo (C₁-C₆) o cicloalcoholo (C₃-C₆), con un halogenuro de alqueno de la fórmula CH₂=CH-(CH₂)_m-Hal, en que m es 1 ó 2, en un compuesto insaturado de la fórmula VI

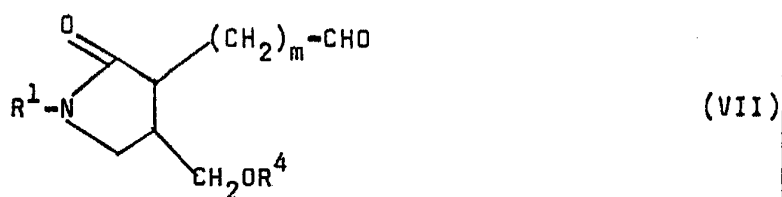
5



10

en donde R¹ y m tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I y R⁴ tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula IV; d₁) se somete a una ozonólisis al compuesto obtenido de la fórmula VI, resultando un aldehido de la fórmula VII

15



20

en donde R¹ y m tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I y R⁴ tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula VI; e₁) se hace reaccionar el aldehido obtenido de la fórmula VII con la ilida de la

25

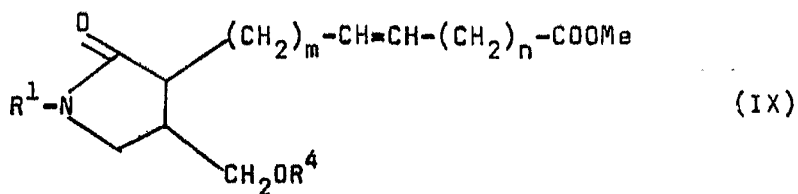
Rg

fórmula VIII



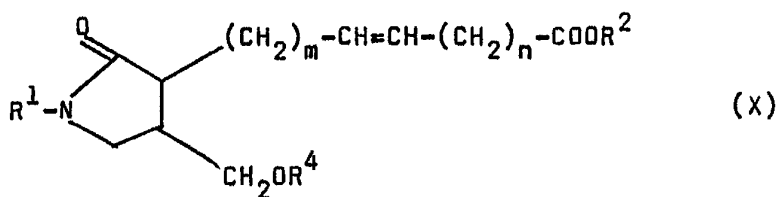
5 en la que R^7 significa radicales alcoholo ($C_1 - C_4$) de cadena recta, iguales o diferentes, o radicales fenilo, Me significa un átomo de metal alcalino y n puede significar los números 2 ó 3, para formar un compuesto de la fórmula IX

10



15 en la que R^1 , R^4 , m y n tienen los significados precedentemente indicados; f) el compuesto obtenido de la fórmula IX se transforma en los correspondientes ésteres de la fórmula X

20

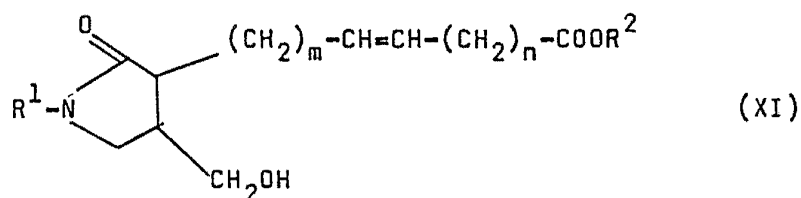


25 en donde R^1 , R^2 , m y n tienen los significados indicados

24.10.75

con ocasión de la fórmula I y R^4 tiene los significados pre-
cedentemente indicados; g_1) se separa el grupo protector
 R^4 en un compuesto de la fórmula X en condiciones ácidas,
resultando un alcohol de la fórmula XI

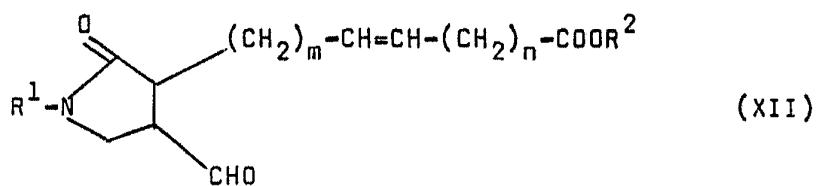
5



10

en donde R^1 , R^2 , m y n tienen los significados indicados
con ocasión de la fórmula I; o_1) la esterificación de un
compuesto de la fórmula IX así como la separación del gru-
po protector R^4 se llevan a cabo en una sola etapa; h_1) se
15 oxida el alcohol obtenido de la fórmula XI, obteniéndose un
aldehido de la fórmula XII

20

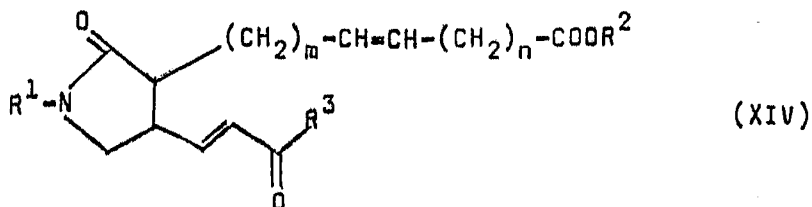


en donde R^1 , R^2 , m y n tienen los significados indicados
con ocasión de la fórmula I; i_1) se hace reaccionar el al-
25 dehido obtenido de la fórmula XII con un fosfonato de la

fórmula XIII



en donde R^3 tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula I y R^B significa un radical alcoholo ($C_1 - C_4$) no ramificado, resultando un compuesto de la fórmula XIV



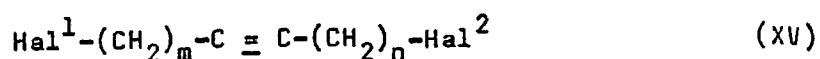
en donde R^1 , R^2 , m y n tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I; k_1) en el compuesto obtenido de la fórmula XIV se reduce el carbonilo cetónico, resultando un compuesto de la fórmula I, y éste se transforma eventualmente en el ácido libre o en sus sales metálicas o amínicas fisiológicamente compatibles, c_2) se hacen reaccionar los éteres de la fórmula IV en presencia de una base de la fórmula V



24.10.75

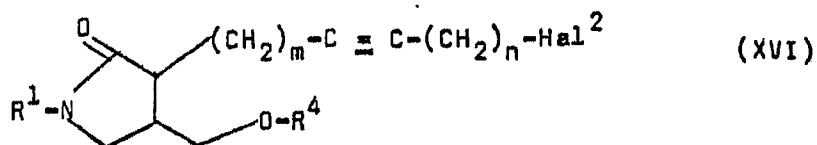
Rg

en donde Me y B tienen los significados mencionados, con un halogenuro de alquínilo de la fórmula XV

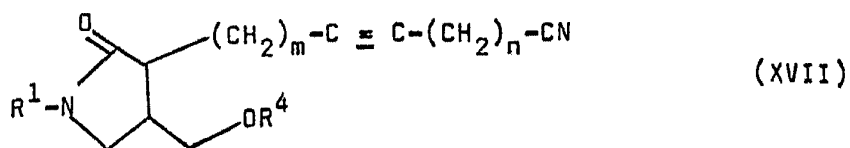


5

en donde o bien Hal¹ significa bromo y Hal² significa cloro o bien Hal¹ significa yodo y Hal² significa bromo o bien Hal¹ significa yodo y Hal² significa cloro, y m así como n tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I, para formar un compuesto de la fórmula



15 d₂) el compuesto de la fórmula XVI obtenido se hace reaccionar con un cianuro de metal alcalino, resultando el cianoalquino de la fórmula XVII



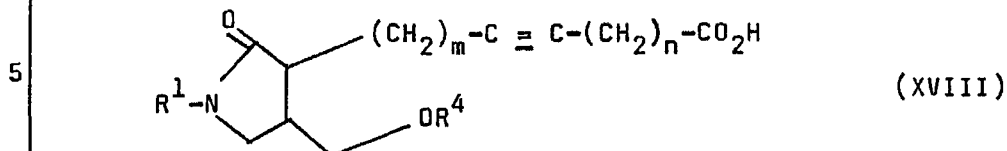
20

en donde R¹, m y n tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I y R⁴ tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula IV; e₂) se somete a hidróli

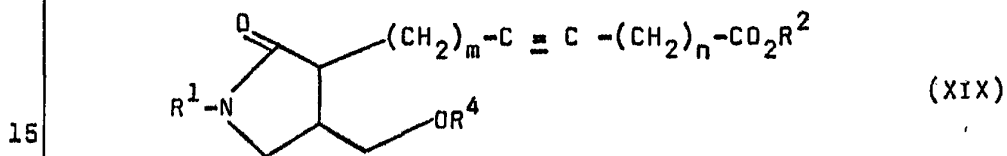
25

Ros

sis el nitrilo de la fórmula XVII obtenido en medio básico para formar un ácido alquinoico de la fórmula



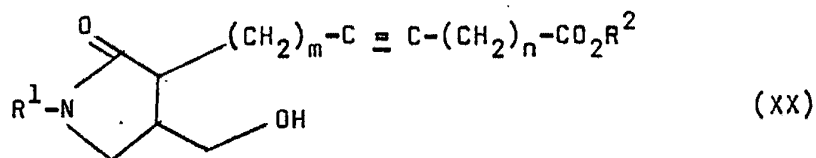
en donde R^1 , m y n tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I y R^4 tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula IV; f₂) el compuesto de la
 10 fórmula XVIII obtenido se transforma en los ésteres de la fórmula



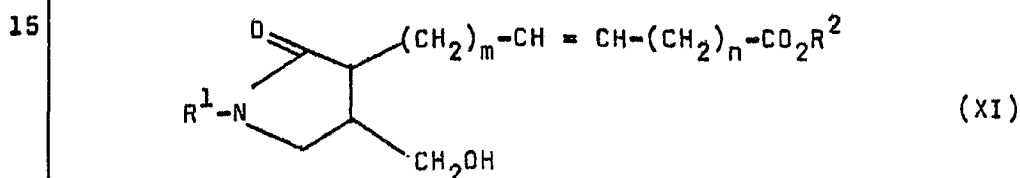
en donde R^1 , R^2 , m y n tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I y R^4 tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula IV; g₂) se separa el grupo
 20 protector R^4 en un compuesto de la fórmula XIX en condiciones ácidas, resultando un alcohol de la fórmula

25

24.10.75



5 en donde R^1 , R^2 , m y n tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I; o f'₂) se llevan a cabo en una sola etapa la esterificación del compuesto de la fórmula XVIII así como la separación del grupo protector R^4 ; o e'₂) el grupo nitrilo en el compuesto de la fórmula XVII
 10 se transforma en medio ácido, directamente, en el grupo éster con simultánea separación del grupo protector R^4 ; h₂) el compuesto de la fórmula XX obtenido es hidrogenado para formar un compuesto de la fórmula



20 en donde R^1 , R^2 , m y n tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I y se procede posteriormente de acuerdo con las etapas de procedimiento h₁) e i₁).

3a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRROLIDONAS.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria

que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de setenta y tres ho
jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 06. OCT. 1976

P.A.

Fernando de Elizaburu
Per Poder.

5

10

15

20

25

24.10.75

