



19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	448387		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			31-5-76		

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.129
HOE 75/F 152

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 25 24 955.2		5-6-75		Rep.Fed.Al.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C, C07D/A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS ANALOGOS DE ACIDOS PROSTANOICOS"

71	SOLICITANTE (S)
	HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Wilhelm Bartmann, Dr. Gerhard Beck, Dr. Dieter-Bernd Reuschling, Dr. Karl Seeger y Dr. Hermann Teufel

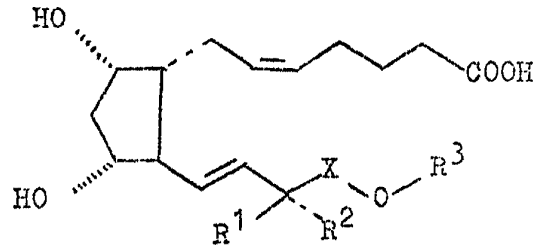
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

5 Las prostaglandinas son un grupo de sustan-
cias naturales, que eran aisladas a partir de diferen-
tes tejidos animales. En mamíferos son responsables de
un gran número de efectos fisiológicos. Las prostaglan-
dinas naturales poseen un esqueleto carbonado, en gene-
ral de 20 átomos de carbono, y se diferencian predomi-
nantemente por el contenido mayor o menor de grupos hi-
droxilo o de dobles enlaces en el anillo de ciclopenta-
10 no (acerca de la estructura y del efecto de prostaglan-
dinas, véase, entre otras citas, M.F. Cuthbert "The
Prostaglandins, Pharmacological and Therapeutic Advan-
ces", William Heinemann Medical Books LTD., Londres
15 1973).

La síntesis de compuestos análogos de ácidos
prostanóicos que no se presentan en la naturaleza, en
los cuales están diferenciados el gran número de los
efectos farmacológicos de los ácidos prostanóicos natu-
20 rales, va ganando crecientemente en importancia.

El presente invento concierne a nuevos compues-
tos análogos de ácidos prostanóicos que no se presentan
en la naturaleza, de la fórmula general I



I

5

que abarca tanto los compuestos ópticamente activos de la configuración natural como también los compuestos racémicos y en la cual :

10

R^1 y R^2 significan en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo R^1 y R^2 diferentes;

15

R^3 significa un radical α - ó β -tienilo o un radical α - ó β -tienilmetilo, los cuales a su vez pueden estar sustituidos en el núcleo de 1 a 3 veces con halógeno, trifluorometilo y/o alcoholo o alcoxilo en cada caso con 1 a 6 átomos de carbono y/o con un radical fenilo, que no está sustituido o a su vez puede estar sustituido 1 a 3 veces con halógeno, trifluorometilo y/o alcoholo o alcoxilo en cada caso con 1 a 5 átomos de carbono, un radical benzo[b]tiofeno, que puede estar sustituido 1 a 3 veces con trifluorometilo, un radical ciclopentano[b]tiofeno o un radical ciclohexano[b]tiofeno;

20

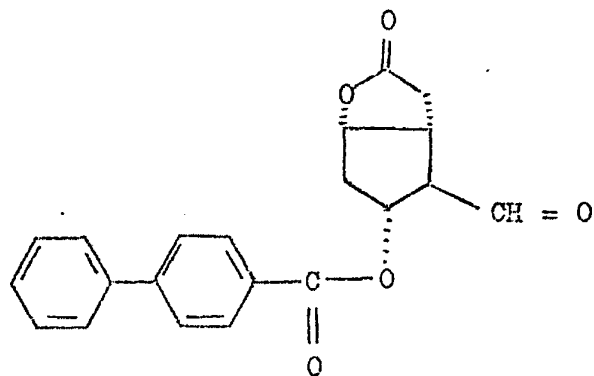
X significa un grupo alcoholideno o alcoholeno de cadena recta o ramificada de 1 a 7 átomos de carbono o un grupo alcoxilalcoholeno de cadena recta o ramificada de 2 a 8 átomos de carbono,

25

sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas así como sus ésteres con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos de 1 a 8 átomos de carbono.

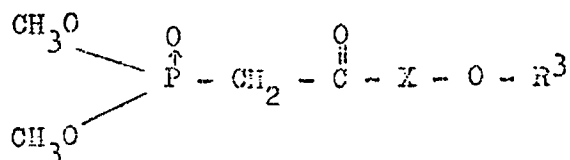
El invento concierne además a un procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos de la fórmula I, a sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas e inorgánicas y a sus ésteres, así como a preparados farmacéuticos, que contienen a éstos como sustancias activas.

El procedimiento está caracterizado porque a) se hace reaccionar el aldehído de la fórmula III



III

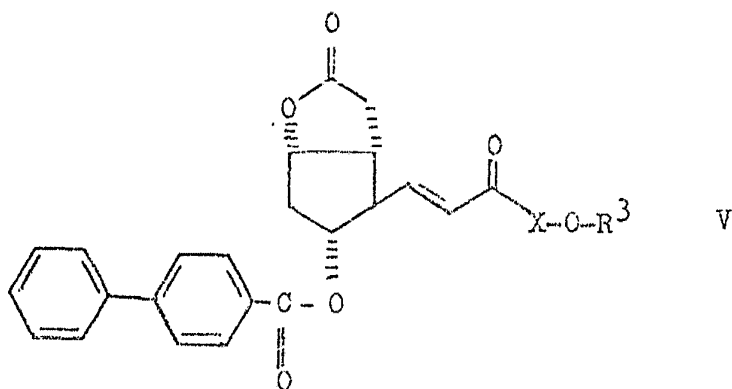
con un fosfonato de la fórmula IV



IV

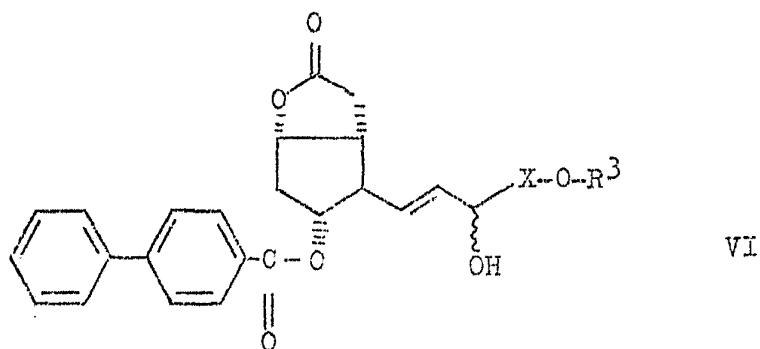
en donde X y R³ tienen los mismos significados que en la fórmula I, para formar una cetona insaturada de la fórmula V

5



b) se reduce la cetona de la fórmula V con un hidruro metálico complejo para formar la mezcla de epímeros de los alcoholes de la fórmula VI

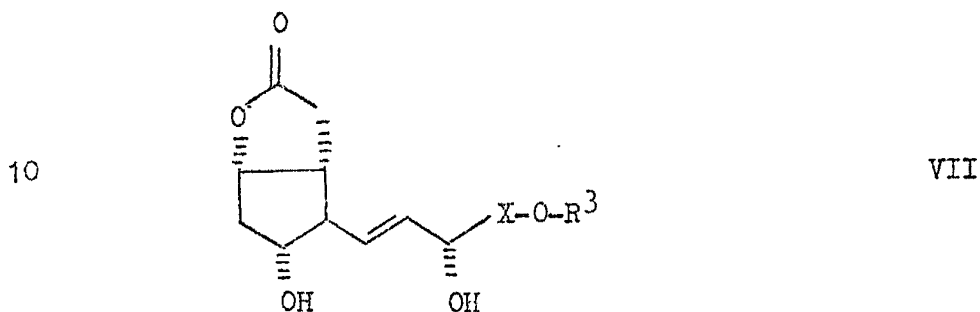
15



en donde X y R³ tienen los mismos significados que en la fórmula I, y la mezcla obtenida de epímeros de los alcoholes se desdobra eventualmente a continuación, mediante cromatografía en columna, en los epímeros S y R;

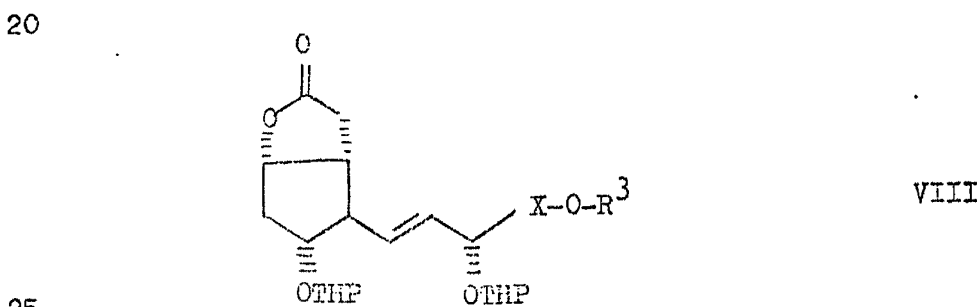
25

5 c) se transforman los alcoholes (mezclas de epímeros
 o epímeros S ó R puros) de la fórmula VI, como mez-
 clas de epímeros o como epímeros S ó R, a la tempera-
 tura ambiente con un carbonato de metal alcalino o de
 metal alcalino-térreo anhidro en medio alcohólico, en
 un diol de la fórmula VII



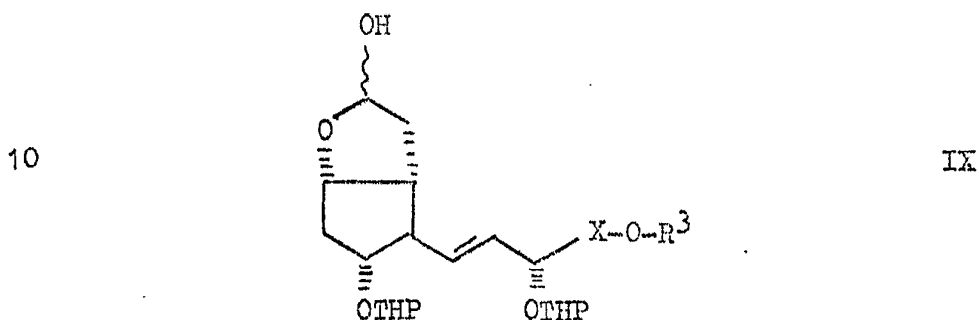
15 en donde X y R³ tienen los mismos significados que en
 la fórmula I;

d) se transforma el diol de la fórmula VII, obtenido me-
 diante reacción por adición de 2,3-dihidropirano cata-
 lizada en medio ácido, en un di-tetrahidropiraniléter
 de la fórmula VIII



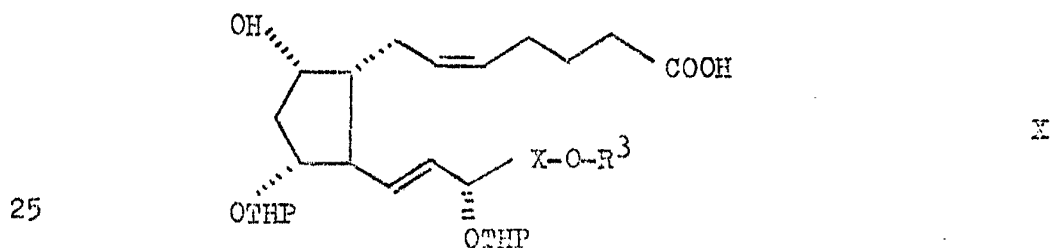
en donde X y R³ tienen los mismos significados que en la fórmula I;

e) se reducen los di-tetrahidropiranyléteres de la fórmula VIII, obtenidos, con un hidruro de aluminio complejo en un disolvente aprótico para formar un lactol de la fórmula IX



en donde X y R³ tienen los mismos significados que en la fórmula I;

f) se hace reaccionar el lactol de la fórmula IX con la sal de bromuro de 4-carboxi-butiltrifenilfosfonio en una solución de hidruro de sodio en dimetilsulfóxido en una atmósfera inerte, para formar un ácido de la fórmula X



en donde X y R³ tienen los mismos significados que en la fórmula I; y

g) se separan los grupos protectores tetrahidropirani-
lo en un compuesto de la fórmula X mediante hidrólisis
5 ácida, y se transforma el compuesto de la fórmula I
obtenido, en caso deseado, en una sal fisiológicamen-
te compatible o en un éster alcohólico.

De los radicales mencionados para los susti-
tuyentes X se prefieren los grupos metileno, etileno,
10 etilideno así como los grupos isopropileno y metoxieti-
leno isómeros posibles en lo que se refiere al lugar
de unión.

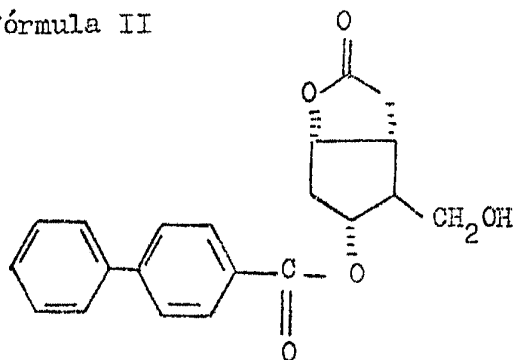
De los grupos mencionados para los sustitu-
yentes R³ se prefieren los radicales α - ó β -tienilo
15 y radicales α - ó β -tienilmetilo no sustituidos, y ade-
más radicales α - ó β -tienilo y -tienilmetilo que a su
vez están sustituidos 1 a 3 veces con cloro, trifluoro-
metilo y/o metoxilo o metilo. Como sustituyentes de los
radicales tiofeno se prefieren además el grupo fenilo,
20 que no está sustituido o está sustituido en cada caso
1 a 3 veces con halógeno, especialmente con cloro, con
el grupo trifluorometilo y/o con alcoxilo o alcoholo de
1 a 3 átomos de carbono, especialmente con metoxilo o
metilo. Se prefieren como sustituyente R³, además, los
25 radicales benzo/b/tienilo, ciclopentano/b/tienilo y

ciclohexano/b/tienilo no sustituidos o sustituidos
1 a 3 veces con el grupo trifluorometilo.

Para R³ se prefieren especialmente los si-
guientes grupos:

5 Los grupos 3-tienilo; 2-(2'-metil)-tienilo; 2-(3-metoxi)-
-tienilo; 2-(3-metoxi)-tienilmetilo; 3-(2-etoximetil)-
-tienilo; 3-(2-metoximetil)-tienilo; 2-(3-cloro)-tienilo;
2-(2-tieniloxi)-etilo; 3-(2',3'-dimetil)-tienilo; 3-(3'-
-trifluorometil)-tienilo; 3-(3'-cloro)-tienilo; 3-(3'-
10 -metil)-tienilo; 3-(3'-fenil)-tienilo; 3-(2'-(3-trifluoro
metil-fenil)-tienilo; 3-(2'-(4-metoxi-fenil))-tienilo;
3-(2'-metil)-tienilo; 5-trifluorometil-3-benzo/b/tienilo;
3-ciclopentano/b/tienilo; 2-ciclopentano/b/tienilo,
2-ciclohexano/b/tienilo.

15 El procedimiento de acuerdo con el invento par-
te del aldehido de la fórmula III, que es preparado
de acuerdo con la memoria de publicación alemana DE-OS
24 16 193 a partir del alcohol bicíclico primario de
la fórmula II



II

5 por oxidación con un agente oxidante, tal como, por ejemplo, con un complejo de tioanisol y cloro o el compuesto complejo de CrO_3 y piridina en un disolvente aprótico a temperaturas entre -50°C y la temperatura ambiente, preferiblemente entre -30°C y -5°C en atmósfera inerte. Como disolvente entran en consideración en este caso, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno o tolueno o, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos clorados tales como tetracloruro de carbono.

10 El aldehído de la fórmula III es hecho reaccionar, de acuerdo con Horner, Wittig y Emmons, con un éster de ácido fosfónico de la fórmula IV para formar una cetona insaturada de la fórmula V, consistiendo
15 una forma preferida de realización de la reacción en que se prepara la sal sódica del éster de ácido fosfónico con hidruro de sodio en glicoldimetiléter, a continuación se agrega a esto un aldehído de la fórmula III y se hace reaccionar durante 2 a 6 horas a la temperatura ambiente.

20 Los ésteres de ácido fosfónico de la fórmula IV pueden ser preparados por reacción de un éster de la fórmula $\text{R}^3 - \text{OX} - \text{CO}_2$ - alcoholo en presencia de butil-litio en exceso y éster dimetilico de ácido metilfosfónico (por ejemplo de acuerdo con Corey, J. Am.
25

Chem. Soc. 88, 5654 (1966)).

5 A partir de la cetona de la fórmula V se
obtiene, por reducción con un hidruro metálico com-
plejo, preferiblemente con un boranato de metal al-
calino o de zinc en solución etérea, preferiblemente
a temperaturas entre 0°C y la temperatura ambiente,
la mezcla de epímeros de los alcoholes de la fórmula
VI. El boranato de zinc se prepara preferiblemente
"in situ" a partir de cloruro de zinc y borohidruro
10 de sodio en solución etérea absoluta.

Los alcoholes de la fórmula VI son apropia-
dos especialmente para un desdoblamiento en los epíme-
ros S y R, preferiblemente por medio de cromatografía
en columna sobre gel de sílice, pero la ulterior re-
15 acción puede llevarse a cabo también con la mezcla de
epímeros y el desdoblamiento de epímeros se puede lle-
var a cabo en la etapa del producto final.

La subsiguiente separación por hidrólisis
del grupo parafenilbenzoílo del alcohol de la fórmula
20 VI se lleva a cabo en medio alcohólico con ayuda de
carbonatos de metales alcalinos o alcalino-térreos. Una
forma de realización ventajosa consiste en tratar el
alcohol o la correspondiente mezcla de epímeros en me-
tanol absoluto a la temperatura ambiente con carbonato
de potasio anhidro, con lo que resulta un diol de la
25

fórmula VII.

5 La preparación del di-tetrahidropiraniéter de la fórmula VIII se realiza en una solución etérea o bencénica de los alcoholes de la fórmula VII en presencia de catalizadores ácidos usuales tales como, por ejemplo, ácido toluenosulfónico.

10 El compuesto de la fórmula VIII es reducido con un aluminio-hidruro complejo en un disolvente aprótico para formar un lactol de la fórmula IX. Preferiblemente se trabaja con aluminio-hidruro de diisobutilo en tolueno a -60°C hasta -70°C .

15 La lactona de la fórmula IX obtenida puede ser hecha reaccionar sin purificación adicional, de acuerdo con Wittig, para formar un ácido carboxílico de la fórmula X. La forma de realización preferida sigue en este caso la prescripción dada en J. Org. Chem. 28, 1128 (1963).

20 La separación de los grupos protectores éter en un compuesto de la fórmula X se efectúa por hidrólisis ácida moderada de los grupos tetrahidropiraniéter, mediante ácidos orgánicos acuosos, preferiblemente en solución acuoso-alcohólica al 2% de ácido oxálico a 20 hasta 50°C o por calentamiento durante 1 a 2 horas en ácido acético al 60 hasta 70% a 40°C , resultando un
25 ácido carboxílico de la fórmula I.

Caso de que no se haya efectuado ningún desdoblamiento de epímeros en la etapa de los alcoholes de la fórmula VI, puede efectuarse un desdoblamiento del epímero 15-S con respecto del epímero 15-R preferentemente en la etapa de un compuesto de la fórmula I. En este caso, el desdoblamiento se efectúa preferiblemente en gel de sílice (Merck, mallas 70 - 230) siendo eluido el epímero 15 S la mayor parte de las veces después del epímero 15 R.

10 Como agente de elución es apropiada, para el desdoblamiento por cromatografía en columna de los compuestos de la fórmula I, una mezcla de éster etílico de ácido acético y ácido acético glacial en la proporción 97,5 : 2,5.

15 Los compuestos de la fórmula I pueden ser transformados en caso deseado, según métodos usuales, en sales fisiológicamente compatibles o ésteres.

De acuerdo con el procedimiento según el invento, aparte de los mencionados en los ejemplos, pueden prepararse también los siguientes compuestos:

20 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(3-tieniloxi)-5-cis-13-trans-tetranor-prostadienoico;

Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-metil, 16-(3-tieniloxi)-5-cis-13-trans-tetranor-prostadienoico;

25 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16,16-dimetil-16-(3-tieniloxi)-5-cis,13-trans-tetranor-prostadienoico;

- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(2-(2'-metil)-tieniloxi)-
-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico;
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16,16-dimetil-16-(2-(2'-me
til)-tieniloxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-postadienoico;
- 5 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(2-(3-metoxi)-tieniloxi)-
-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico;
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(2-(3-metoxi)-tienilmetilo
xi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico;
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(3-(2-etoximetil)-tienilo
xi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico;
- 10 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(3-(2-metoximetil)-tie
niloxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico;
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-17-(2-(3-cloro)-tieniloxi)-
-5-cis, 13-trans-trinor-prostadienoico;
- 15 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(2-(2-tieniloxi)-etoxi)-5-
-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico;
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(3-(2',3'-dimetil)-tienilo
xi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico;
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(3-(3'-trifluorometil)-
-tieniloxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico;
- 20 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(3-(3'-cloro)-tieniloxi)-
-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico;
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-etil-16-(3-(3'-metil)-
-tieniloxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico;
- 25 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(3-(3'-fenil)-tieniloxi)-

- 5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico;
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(3-(2'-(3"-cloro-fenil))-
-tieniloxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico;
- 5 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(3-(2'-(3"-trifluorome-
til-fenil))-tieniloxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prosta-
dienoico;
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(3-(2'-(4"-metoxi-fenil))-
-tieniloxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico;
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(3-(2'-metil)-tieniloxi)-
10 -5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico;
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(4-metoxi)-3-benzo[b]tie-
niloxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico;
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(5-trifluorometil)-3-
-benzo[b]tieniloxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadi-
15 noico;
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(5-cloro)-3-benzo[b]tie-
niloxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico;
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(3-ciclopentano[b]tie-
niloxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico;
- 20 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(2-ciclopentano[b]tienilo-
xi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico;
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(2-ciclohexano[b]tienilo-
xi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico.

25 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con
el invento constituyen compuestos análogos de ácidos

prostanoides que no se presentan en la naturaleza, que pueden ser empleados como medicamentos por razón de sus efectos farmacológicos.

5 Las prostaglandinas naturales $PGE_{1\alpha}$, $PGE_{2\alpha}$, $PGF_{2\alpha}$ o PGA_2 tienen la desventaja de que son desactivados en el cuerpo vivo con una rapidez tal que no pueden mantener su efecto farmacológico durante el período de tiempo necesario para la terapia.

10 A diferencia de ello, los compuestos de acuerdo con el invento se caracterizan por una duración más larga del efecto y por un efecto más intenso.

15 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser empleados como medicamentos con efecto hipotensor así como diurético, con efecto profiláctico y terapéutico en trombosis, con efecto inductor del parto, como agentes abortivos, anticonceptivos, como agentes para la inhibición de la secreción de jugos estomacales así como en calidad de agentes contra úlceras estomacales y contra el asma. Especialmente, los compuestos
20 de acuerdo con el invento son apropiados como anticonceptivos para administrarse a seres humanos y también para la sincronización del celo en diferentes especies de animales.

25 Pueden pasar a administrarse en forma de ácido libre, en forma de sus sales orgánicas o inorgánicas

fisiológicamente inocuas o en forma de ésteres de alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos. Como sales entran en consideración, por ejemplo, sales de bencilamonio, de trietilamonio o de morfolina, así como sales de metales alcalinos; en calidad de ésteres entran en consideración preferiblemente los ésteres de alcoholes alifáticos saturados inferiores, ramificados o no ramificados, tales como los ésteres metílicos, etílicos, propílicos, isopropílicos, butílicos, isobutílicos o pentílicos, así como los ésteres bencílicos.

Tanto los ácidos como las sales o ésteres pueden pasar a administrarse en forma de sus soluciones o suspensiones acuosas, o también como soluciones en disolventes orgánicos farmacológicamente inocuos, tales como, por ejemplo, alcoholes monovalentes o polivalentes, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, también en presencia de vehículos polímeros farmacológicamente inocuos tales como, por ejemplo, polietilenglicol 400.

Como preparados entran en consideración las soluciones para infusión o inyección galénicas usuales y tabletas, así como preparados administrables por vía local tales como cremas, emulsiones, supositorios o aerosoles.

Los compuestos pueden pasar a administrarse por sí solos o conjuntamente con otras sustancias activas far-

macológicas, tales como por ejemplo agentes diuráticos o antidiabéticos.

La dosis individual para la administración en animales, especialmente en animales de ganado vacuno, equino o porcino, es de 0,05 - 50 mg, preferiblemente de 0,5 - 30 mg, y la dosis diaria es de 0,1 a 100 mg, preferiblemente de 1 a 60 mg. Para la administración a seres humanos entran en consideración especialmente soluciones para infusión. La dosis es, por ejemplo, de 0,2 - 0,5 mg por cada 2 horas. Los compuestos de las fórmulas V, VI, VII, VIII, IX y X son valiosos productos intermedios para la síntesis de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento.

Preparación del compuesto de partida

Síntesis de 2-oxa-3-oxo-6-sin-formil-7-anti-para-bifenil-carboxi-cis-biciclo[3,3,0]octano (III).

En un matraz de cuatro bocas de 2 litros se disponen previamente 1,34 litros de una solución de 21,3 g de Cl_2 en 1,5 litros de CCl_4 absoluto bajo argón, y se enfría a $-10^{\circ}C$, a esto se añaden gota a gota 33,3 g de tioanisol, separándose un precipitado de color blanco.

Una vez terminada la adición, se enfría a $-20^{\circ}C$ y se agita durante 30 minutos.

Entretando se prepara una solución de 30 g de lactón-alcohol (II) como máximo en 300 ml de CH_2Cl_2 abso

luto. Esta solución es añadida gota a gota rápidamente a -20°C y a continuación es agitada durante 2-3 horas a -20°C .

5 Después de ello se añaden gota a gota con lentitud, en el espacio de 1 hora, 54,3 ml de trietilamina disueltos en 50 ml de CH_2Cl_2 absoluto, pudiendo subir a -5°C la temperatura hacia el final de la adición gota a gota.

10 Luego, la mezcla de reacción se vierte en una solución enfriada con hielo de 600 ml de HCl al 1% y 1,5 litros de diisopropiléter. El precipitado blanco separado (24 g) es filtrado con succión en un embudo Buchner del mayor tamaño posible y es lavado con éter. El producto filtrado es añadido a un embudo separador y la fase orgánica es separada, secada y concentrada como máximo a $+15^{\circ}\text{C}$ hasta un volumen de aproximadamente 750 ml. Los cristales precipitados son filtrados con succión después de buen enfriamiento (5 g) y reunidos con el residuo de filtración. Rendimiento: 29 g de cristales blancos (98%). Cromatograma en capa delgada eluyente: cloroformo-metanol 15:1

15

20

$R_f = 0,63$.

Espectro de resonancia magnética nuclear (en CCl_3) valores de δ :

25 1,9 - 4,0 multiplete 6H ($-\text{CH}_2-$, $>\text{CH}-$), 5,0 - 5,34 triplete

1 H ($-\underline{\text{CH}}-\text{OCO}$) 5,65-5,9 multiplete 3H ($-\underline{\text{CH}}-\text{OCO}$), 7,3- 8,2 multiplete 9 H (protones aromáticos), 9,8 singulete 1 H ($\underline{\text{CH}} = \text{O}$)

Ejemplo 1:

5 a) Síntesis de 2-oxo-3-(3-trieniloxi)-propil-fosfonato de dimetilo (IV a).

89 g de metilfosfonato de dimetilo fueron enfriados bajo argón a -70°C en 250 ml de tetrahidrofurano. Con agitación se añaden gota a gota 220 ml de una solución al 20% de n-butil-litio en hexano. Después de 2 1/2 horas se añadieron gota a gota a -70°C 40,6 g de éster metílico de ácido 3-trieniloxiacético en 100 ml de tetrahidrofurano. Luego se agitó durante 2 horas. Se neutralizó con 52 ml de ácido acético glacial. El disolvente fue concentrado en vacío, el residuo fue recogido en cloroformo y lavado con agua, la fase en cloroformo fue secada con MgSO_4 , concentrada y el residuo fue destilado en vacío.

15 Rendimiento: 70,2 g de aceite de color rojo IVa; la cromatografía en columna con gel de sílice y tolueno-acetato de etilo en la proporción 1:1 en calidad de agente de elución proporcionó en las fracciones 90 - 150 42 g de aceite amarillo (64% de la teoría).

Análisis elemental:	C	H	P	S
25 Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_5\text{PS}$	40,9	5,0	11,7	12,1
Encontrado	41,1	5,2	11,4	11,9

Resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) valores de δ :

3,28 doblete 2 H ($\text{CH}_2\text{-P}$) $J = 22$ Hz, 3,78 doblete 6 H (OCH_3), 4,68 singulete 2 H ($-\text{OCH}_2\text{CO}-$), 6,2 - 7,3 multiplete 3 H (tiofeno).

b) 2-oxo-3,3-dimetil-3-(3-tieniloxi)-propil-fosfonato de dimetilo (IV b)

89 g de metilfosfonato de dimetilo proporcionaron con 220 ml de solución al 20% de butil-litio en hexano así como con 40 g de éster metílico de ácido dimetil-3-tieniloxi-acético.

67 g de aceite rojo. La cromatografía en columna como en a) dió 25,1 g de aceite amarillo (46% de la teoría), que cristaliza. Punto de fusión 41°C .

Análisis elemental	C	H	P	S
Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{PS}$	45,2	5,9	10,6	11,0
Encontrado	44,9	5,8	10,3	10,9

Resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) Valores de δ :

1,5 singulete 6 H (CH_3), 3,4 doblete 2 H ($\text{CH}_2\text{-P}$) $J = 22$ Hz, 3,8 doblete 6 H (OCH_3), 6,3 - 7,3 multiplete 3 H (tiofeno).

c) 2-oxo-3-(5-metil-2-tieniloxi)-propil-fosfonato de dimetilo.

Resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) valores de δ :

Multiplete a 6,4 ppm (1H, $\text{S} \left\{ \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \right\}$)

Doblete a 6,04 ppm (J = 4 Hz, 1H, $\text{S} \left\{ \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{O} \end{array} \right.$)

Singulete a 4,68 ppm (2H, $\text{OCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$)

Doblete a 3,82 ppm (J = 11 Hz, 6 H, 2 x-OCH₃)

5 Doblete a 3,3 ppm (J = 22 Hz, 2 H, -CH₂P)

Doblete a 2,36 ppm (J = 1,5 Hz, 3 H, -CH₂ $\left[\begin{array}{l} \text{S} \end{array} \right]$)

d) 2-oxo-3-(2-tienilmetiloxi)-propil-fosfonato de dime-
tilo.

10 Resonancia magnética nuclear (en CDCl₃) valores de δ:

Multiplete a 7,3 ppm (1H) } tiofeno-H
Multiplete a 7,0 ppm (2H) }

Singulete a 4,8 ppm (2H, -CH₂ $\left[\begin{array}{l} \text{S} \\ \text{O} \end{array} \right]$)

Singulete a 4,2 ppm (2 H, -OCH₂- $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ -)

15 Doblete a 3,8 ppm (6 H, J = 11 Hz, 2 x-CH₃O)

Doblete a 3,2 ppm (2 H, J = 22 Hz, -CH₂P)

e) 2-oxo-3-(3,5-dimetil-2-tieniloxi)-propil-fosfonato
de dimetilo

R_f = 0,35 (acetato de etilo/metanol = 10:1)

20 Resonancia magnética nuclear (en CDCl₃) valores de δ:

6,15 ppm (1 H, tienil-H)

4,5 ppm (2 H, s, -O-CH₂- $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ -)

3,7 ppm (6H, d, OCH₃, J = 11 Hz)

3,2 ppm (2 H, d, $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ -CH₂-, J = 22 Hz)

25 2,28 ppm (3 H, d, CH₃, J = 1,5 Hz)

2,0 ppm (3 H, s, CH₃)

f) Δ^2 -oxo-3-(ciclooxantano/ Δ^7 tienil-3-oxi)-n-propil Δ^7 -fosfonato de dimetilo.

Resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) valores de δ :

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$: 2,2 - 3,0 (6 H, m)

5

$\begin{array}{c} \text{P}-\text{CH}_2-\text{C}- \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$: 3,3 (2H, d J = 23 Hz)

OCH_3 : 3,7 (3 H, s), 3,9 (3 H, s)

$\begin{array}{c} \text{C}-\text{CH}_2\text{O}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$: 4,6 (2 H, s)

10

CH (tiofeno) : 6,1 (1 H, s)

g) Δ^2 -oxo-3-(2-fenil-3-tienil-3-oxi)-n-propil Δ^7 -fosfonato de dimetilo.

Resonancia magnética nuclear: (en CDCl_3) valores de δ :

15

$\begin{array}{c} \text{P}-\text{CH}_2-\text{C}- \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$: 3,3 (2P, d J = 23 Hz)

$-\text{OCH}_3$: 3,7 (3P, s); 3 P, s)

$\begin{array}{c} \text{C}-\text{CH}_2\text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$: 4,7 (2 P, s)

20

protones tiofeno : 6,1 (1 P, d J = 2 Hz); 7,1 (1 P, d J = 2 Hz)

protones fenilo : 7,3 - 7,7 (5 P; m)

h) Δ^2 -oxo-3-(2-metil-3-tieniloxi)-n-propil Δ^7 -fosfonato de dimetilo.

Resonancia magnética nuclear en CDCl_3 valores de δ :

25

2,3 singulete (3H, CH₃)

3,2 doblete (2H, P-CH₂-, J = 22 Hz)
 $\begin{array}{c} \text{P}-\text{CH}_2- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

5

3,8 doblete (6H, OCH₃, J = 11 Hz)

4,6 singulete (2H, -C-CH₂-O-)
 $\begin{array}{c} -\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

6,55 doblete (1,8, tiofeno),

6,85 doblete (1,8, tiofeno)

10

1) 2-oxo-3-(3-metoxi-2-tienilmetiloxi)-n-propil-7-fosfonato
de dimetilo.

Resonancia magnética nuclear en CDCl₃, valores de δ:

3,2 doblete (2H, P-CH₂-, J = 22 Hz),
 $\begin{array}{c} \text{P}-\text{CH}_2- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

15

3,8 doblete (6 H, OCH₃, J = 11 Hz),

3,83 singulete (3H, tiofen-OCH₃),

4,1 singulete (2 H, tiofen-CH₂-),

4,6 singulete (2H, -C-CH₂-O-),
 $\begin{array}{c} -\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

20

6,8 doblete (1H, tiofeno),

7,2 doblete (1 H, tiofeno).

Ejemplo 2.

a) Síntesis de 2-oxa-3-oxi-6(3-oxo-4-(3-tieniloxi)-1-
butenil-7-(4-bifenilcarboniloxi)-biciclo[3,3,0]octano

Va

25

A una suspensión de 0,67 g de hidruro de sodio

(suspensión al 80% en aceite) en 100 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto se añaden bajo argón, gota a gota en el espacio de 15 minutos, 5,9 g de fosfonato IVa. Con desprendimiento de hidrógeno se produce disolución.

5 Se agita durante 40 minutos más y luego se añaden gota a gota 7,1 g de lactonaldehído III en el espacio de 10 minutos. Se continúa agitando durante 1 hora, se neutraliza con ácido acético glacial, se clarifica con un poco de carbón animal, se separa por filtración y se concentra en vacío. El residuo se recristaliza en 800 ml de isopropanol. De este modo se obtuvieron 4,1 g del producto deseado.

Rendimiento: 40% de la teoría; punto de fusión 147°C.

Análisis elemental:	C	H	S
15 Calculado para $C_{28}H_{24}O_6S$	68,8	5,0	6,6
Encontrado	70,0	5,2	6,4

Resonancia magnética nuclear (en CCl_3) valores de δ :

2,2 - 3,2 multiplete 6 H ($-CH_2-$, $-CH-$), 4,65 singulete 2 H ($-OCH_2CO-$), 4,8 - 5,6 multiplete 2 H ($-COO-CH-$), 6,2 - 8,2 multiplete 14 H (protones olefínicos, protones aromáticos):

25 Cromatograma en capa delgada (solución de revelado cloruro de metileno-éster etílico de ácido acético 10:1)

$$R_f = 0,62$$

b) Síntesis de 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-4,4-dimetil-4-(3-tieniloxi-1-butenil)-7-(4"-bifenilcarboniloxi)-bici-
clo/3,3,0/octano V b.

5 Análogamente a V a se hicieron reaccionar 6,5 g del compuesto IV b con 7,0 g del lactonaldehido III. Después de tratamiento se obtuvieron, como rendimiento de compuesto V b, 5,6 g de cristales blancos de punto de fusión 155-157°C (49%).

10	Análisis elemental:	C	H	S
	Calculado para $C_{30}H_{28}O_6S$	69,7	5,5	6,2
	Encontrado	69,9	5,6	6,3

Resonancia magnética nuclear (en $CDCl_3$) valores de δ :

1,5 singulete 6 H (CH_3), 2,2 - 3,2 multiplete 6 H
15 ($-CH_2-$, $-CH-$) 4,8 - 6,5 multiplete 2 H ($-COO-\underline{CH}-$), 6,1 - 8,2
multiplete 14 H (protones olefínicos, protones aromáticos).

Cromatograma en capa delgada (solución de revelado cloruro de metileno-éster etílico de ácido acético 10:1).

20 $R_f = 0,52.$

c) Síntesis de 2-oxa-3-oxo-6-(3-oxo-4(-5-metil-2-tieniloxi)-1-butenil-7-(4-bifenilcarboniloxi)-biciclo/3.3.0/octano V c. Análogamente se preparó a partir de II y del fosfato 1 c.

Resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$);

25 doblete a 2,3 ppm ($I \sim 2Hz$); 3 H (CH_3 -tiofeno),
multiplete de 2,3 a 3,2 ppm: 6H

($-CH_2-$, $\overset{|}{CH}$)

singulete 4,65 ppm: 2H($-OCH_2-C-$)

- multiplete 4,8 - 5,6 ppm : 2 H ($\text{CH}_2 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} -$)
 dublete a 6 ppm, $I \sim 4$ Hz }
 multiplete a 6,2 - 6,4 ppm } 2 tiofeno-H
 dublete 6,4; 6,66:1, H olefinico
 5 multiplete de 6,7 - 8,2 ppm; 9 H aromáticos + 1 H olefinico.
 d) Síntesis de 2-oxa-3-oxo-6(3-oxo-4(2-tienil-metiloxi)-1-butenil-7-(4-bifenil-carboniloxi)-biciclo[3,3,0]octano V d.
 Se preparó a partir de III y del fosfato I d.
 Resonancia magnético nuclear (CDCl_3 , valores δ)
 10 multiplete 2,3 - 3,1 ppm: 6 H ($-\text{CH}_2$, $\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}$)
 singulete 4,2 ppm: 2 H ($\text{OCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$)
 singulete 4,75 ppm: 2 H, (OCH_2 -tiofeno)
 multiplete 4,9 - 5,5 ppm; 2 H ($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}-$)
 dublete 6,30; 6,55 }
 15 doble dublete 7,1 hasta 6,7 } 2 H olefínicos
 multiplete de 6,9 - 8,2; 9 H : aromáticos + 3 H-tiofeno

Ejemplo 3.

- a) Síntesis de 2-oxa-3-oxi-6-(3-hidroxi-4-(3-tieniloxi)-1-butenil)-7-(4-bifenilcarboniloxi)-bici-
 20 clo[3,3,0]octano VI.

3,5 g del compuesto Va fueron disueltos en 45

ml de 1,2-dimetoxietano. A 0°C se añadieron 30 ml de una solución 0,5 molar de borohidruro de zinc (preparado del siguiente modo : 2,8 g de cloruro de zinc fueron suspendidos en 45 ml de 1,2-dimetoxiéter y se añadieron con agitación y enfriamiento 1,52 g de borohidruro de sodio, se agitó durante 1/2 hora y se separó rápidamente por filtración bajo argón del material no disuelto). A la temperatura ambiente se agitó durante 2 1/2 horas. Luego se descompuso el reactivo en exceso con ácido acético glacial a 0°C. Con acetato de etilo-agua se extrajo el producto deseado. La fase orgánica fue secada con MgSO₄, filtrada y concentrada en vacío.

El rendimiento del compuesto VI a fue de 3,4 g de aceite incoloro (98%). Por cromatografía en columna con dietiléter puro se pueden desdoblar con facilidad los epímeros 15 S y 15 R.

Valor R_f para el epímero 15 S en el cromatograma en capa delgada (éter) = 0,26;

valor R_f para el epímero 15 R = 0,19.

Absorciones en el espectro de infrarrojos (sin disolvente): 3455 (banda de OH), 2920, 1774 (lacton-carbonilo), 1720 (éster-carbonilo).

b) 2-Oxa-3-oxo-6-(3-hidroxi-4(5-metil-3-tieniloxi)-1-butenil)-7-(4-bifenilcarboniloxi)-biciclo[3,3,0]octano VI b.
Resonancia magnética nuclear (CDCl₃, valores δ)

- dublete a 2,3 ppm, $I \sim 2$ Hz, 3 H (CH_3 -tiofeno)
- multiplete de 2,3 hasta 3,2 ppm: 7 H
 $(-\text{CH}_2-, \underset{|}{\text{CH}}, \underline{\text{OH}})$
- 5 multiplete a 3,8 hasta 4,7 ppm: 3 H ($\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$)
 OH
- multiplete de 4,8 - hasta 5,5 ppm : 2 H ($\text{CH}-\text{OCO}$)
- multiplete de 5,6 - 5,9 ppm: 2 H (H olefínico)
- dublete a 6,0 ppm $I \sim 4$ Hz }
multiplete a 6,2 - 6,4 ppm } 2 tiofeno-H
- 10 multiplete de 7,2 hasta 8,2 ppm: 9 protones aromáticos.
- c) 2-oxa-3-oxo-6-(3-hidroxi-4-(2-tienilmetiloxi)-1-butenil)-
7-(4-bifenilcarboniloxi)biciclo[3,3,0]octano VI c .
- Multiplete de 2,0 - 3,3 ppm, 7 H ($-\text{CH}_2-, \text{CH}-, \underline{\text{OH}}$)
- 15 multiplete de 3,4 - 4,2 ppm, 3 H ($\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$)
 OH
- singulete a 4,75 ppm 2 H; OCH_2 -tiofeno
- multiplete de 4,9 - 5,5 ppm, 2 H ($\text{CH}-\text{OC}-$)
- multiplete de 5,6 - 5,9 ppm: 2 (H olefínico)
- multiplete de 6,9 - 8,2 (12 H aromáticos).

20

Ejemplo 4.

- 25 a) Síntesis de 2-oxa-3-oxi-6-(3-hidroxi-4-(3-tieniloxi)-1-
-butencil)-7-hidroxi-biciclo[3,3,0]octano VII.

3,25 g del compuesto VI a fueron disueltos en 30 ml de metanol absoluto, a la temperatura ambiente se añadieron luego 1,05 g de carbonato de potasio finísimamente pulverizado y se agitó durante 2 1/2 horas bajo argon. En este caso precipitó éster metílico de ácido para-difenilcarboxílico en forma de precipitado cristalino. Enfriando con hielo se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 1 N. El éster metílico de ácido para-difenilcarboxílico fue filtrado con succión y el producto filtrado fue mezclado con acetato de etilo-agua. La fase orgánica fue separada después de la extracción, fue secada con $MgSO_4$, y el disolvente fue eliminado en vacío. El rendimiento del compuesto VIIa fue de 1,86 g de aceite incoloro (91%). Cromatograma en capa delgada (solución de revelado metanol-cloroformo = 1:4) ácido fosfomolibdico como reactivo de rociado

$$R_f = 0,75.$$

b) Síntesis de 2-oxa-3-oxo-6-(3-hidroxi-4-(5-metil-2-tienil-oxi-1-butenil)-7-hidroxi-biciclo(3,3,0)octano VII b.

20 Resonancia magnética nuclear

dublete a 2,3 ppm ($I \sim 2$ Hz); 3 H(CH_3 -tiofeno)

multiplete de 2,2 - 3,2 ppm

3 H($-CH_2-$, $CH-$, OH)

25 multiplete de 3,6 hasta 4,6 ppm; 4 H($\overset{1}{CH_2}$ -, $\overset{1}{CH}$ -O)

multiplete de 4,7 hasta 5,1; 1 H(CH₂-OC(=O)-)

multiplete de 5,5 - 5,7; 2 H-vinilo

5 doblete a 6,0 ppm, I ~ 4 Hz }
multiplete a 6,3 - 6,4 ppm } 3 tiofeno-H

c) Síntesis de 2-oxa-3-oxo-6(3-hidroxi-4-(2-tienil-metiloxi)-1-butenil-7-hidroxi-biciclo(3,3,0)octano VII c.

Resonancia magnética nuclear

10 Multiplete de 2,0 - 3,3 ppm; 8 H(CH₂, CH, OH)

multiplete de 3,3 - 4,3 ppm; 4 H(CH-CH₂O-, CHOH)

singulete a 4,75 ppm (OCH₂-tiofeno)

multiplete de 4,7 - 5,1 ppm; 1 H(CH-OC(=O)-)

15 multiplete de 5,7 - 5,3 ppm; 2 H olefinicos

multiplete de 6,8 - 7,1 ppm }
multiplete de 7,1 - 7,4 ppm } 3 tiofeno-H

Ejemplo 5:

20 a) Síntesis de 2-oxa-3-oxi-6-(3-tetrahidropirani-4-(3-tieniloxi)-1-butenil)-7-tetrahidropirani-oxi-biciclo [3,3,0]octano VIII a.

25 1,86 g del compuesto VII a fueron disueltos en 50 ml de cloruro de metileno absoluto, luego se añadieron 6,3 g de 2,3-dihidropirano y 1 ml de una solución al 0,5 % de ácido para-toluenosulfónico en cloruro de metileno. Se

agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente, luego se añadió acetato de etilo y se mezcló con solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica fue separada, secada con sulfato de magnesio y el disolvente
5 fue eliminado en vacío. El residuo (4,9 g de aceite incoloro) fue sometido a una cromatografía en columna sobre gel de sílice Merck (mallas 70-230). Las fracciones 223-355 contenían 2,05 g del compuesto VIII a en forma de aceite incoloro (72%).

10 Cromatograma en capa delgada (solución de revelado : tolueno-acetato de etilo 4:1);

$$R_f = 0,1.$$

Resonancia magnética nuclear (en $CDCl_3$) valores de δ :
1,2 - 1,9 multiplete 12 H ($-CH_2-$), 1,9 - 2,8 multiplete
15 6 H ($-CH_2-$, $-CH-$), 3,2 - 4,2 multiplete 8 H ($-OCH_2-$,
 $-OCH<$), 4,5 - 4,7 multiplete 2 H ($-O-CH-O-$), 4,7-5,2
multiplete 1 H ($-COO-\underline{CH}-$), 5,4 - 5,8 multiplete 2 H
(protones olefínicos), 6,2 - 7,3 multiplete 3 H (tio
feno).

20

b) Síntesis de 2-oxa-3-oxo-6-(3-tetrahidropirani-
4-(2-tienilmetiloxi)-1-butenil)-7-tetrahidropirani-
biciclo(3,3,0) octano

25 Cromatograma en capa delgada: $R_f \sim 0,32$, tolueno/acetato de etilo 1 : 1

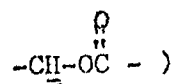
Resonancia magnética nuclear:

Multiplete 1,2 - 1,9 : 12 H(-CH₂-)

multiplete 1,9 - 2,8 : 6 H(-CH₂, OH)

multiplete 3,2 - 4,5; 8 H(CH₂O, CHO)

5 multiplete 4,5 hasta 5,2; 5 H(CH-O, OCH₂-tiofeno,
O



10 multiplete 5,4 - 5,7; 2 H olefinicos

multiplete 6,9 - 7,1 ppm }
multiplete 7,2 - 7,4 ppm } 3 tiofeno-H

15

20

Ejemplo 6:

a) Síntesis de 2-oxa-3-hidroxi-6-(3'-tetrahidropirani-
loxi-4-(3-tieniloxi)-1-butenil)-7-tetrahidropirani-
loxi-liciclo[3,3,0]octano IX a.

25 2,0 g del compuesto VIIIa fueron disueltos en
40 ml de tolueno, luego se enfrió a -70°C y en el espacio

de 3 minutos bajo una atmósfera de argón se añadieron
gota a gota 10,4 ml de una solución 1,2 M de aluminio-
-hidruro de diisobutilo en tolueno. Se continuó agitan-
do a -70°C durante dos horas y luego se descompuso el
5 reactivo de hidrogenación en exceso con 10 ml de metanol.
Con acetato de etilo y solución semisaturada de cloruro
de sodio se extrae el producto de reacción. La fase or-
gánica es separada, es secada con sulfato de magnesio,
y el disolvente es eliminado en vacío. El rendimiento del
10 compuesto VIIIa fue de 1,9 g de aceite incoloro (94,5%).

Cromatograma en capa delgada (solución de re-
velado: benceno-acetato de etilo 4:1)

$$R_f = 0,06.$$

Absorciones en el espectro de infrarrojos (sin
15 disolvente) : 3405 (banda de OH), 2935, ninguna banda de
carbonilo.

b) Síntesis de 2-oxa-3-hidroxi-6(3-tetrahidropirani-
loxi-4-(2-tienilmetiloxi-1-butenil)-7-tetrahidropirani-
loxi-biciclo-(3,3,0) octano.

20 Se obtuvo, en un rendimiento de 6 % cada vez de la manera
correspondiente a 6a a partir de 5 b.

Cromatograma en capa delgada: R_f (tolueno/acetato de etilo 1/1)
 $\sim 0,24$.

Absorciones en el espectro de infrarrojos: banda de OH a 3400
25 (ancha), ninguna banda de C-O.

Ejemplo 7:

a) Síntesis de ácido 9 α -hidroxi-11 α , 15 α -di-tetra-
hidropirani-16-(3-tieniloxi)-5-cis-13-trans-tetranor-
-prostadienoico Xa.

5 0,43 g de hidruro de sodio (suspensión al 80%
en aceite) fueron mezclados bajo argon con 5 ml de dime-
tilsulfóxido absoluto y agitados durante 1 hora a 60°C
hasta que cesase el desprendimiento de hidrógeno. Después
de enfriar a la temperatura ambiente se añadieron gota a
10 gota a esta solución 3,34 g de bromuro de 4-carboxibutil-
trifenil-fosfonio (secaño en alto vacío a 120°C) disuel-
tos en 7 ml de dimetilsulfóxido absoluto. En este caso
se formó, con intensa coloración de rojo, la fosforilida
necesaria para la reacción de Wittig. Se continuó agitan-
15 do durante 30 minutos a 30°C. Luego se añadieron gota a
gota 1,9 g del compuesto IX a en 5 ml de dimetilsulfóxi-
do. Se agitó durante 2 1/2 horas a la temperatura ambien-
te y a continuación se vertió sobre hielo/agua, que esta-
ba cubierto con dietiléter. Se extrajeron las sustancias
20 neutras y se acidificó la solución acuosa con solución al
5% de hidrógeno-sulfato de sodio bajo enfriamiento con
hielo a pH 2, y se extrajo inmediatamente con éter. La
solución en éter es extraída luego con lejía de sosa 0,5
N, la fase alcalina acuosa es separada y nuevamente aci-
25 dificada bajo enfriamiento con hielo y extraída con éter,

la solución en éter es secada con sulfato de magnesio, filtrada y concentrada en vacío. El rendimiento del compuesto IXa fue, después de cromatografía en columna sobre 250 g de gel de sílice (sistema de eluyente : acetato de etilo - ácido acético 97,5 : 2,5) 1,3 g,
5 aceite ligeramente amarillo (57%). Cromatograma en capa delgada (solución de revelado : acetato de etilo - ácido acético: 97,5 : 2,5).

$$R_f = 0,51.$$

10

Absorciones en el espectro de infrarrojos (sin disolvente):

3.405 (banda de OH), 2.950, 1725 (banda de carbonilo).

15 b) Síntesis de ^{Ácido}9 α -hidroxi-11 α ,15-bis-tetrahidropirani-
16-(2-tienilmetiloxi)-5-cis-13-trans-tetranor-prostadienóico.
Se lo preparó de la manera análoga.

Cromatograma en capa delgada (acetato de etilo/ácido acético
glacial 97,5/2,5)

20 $R_f \sim 0,55.$



Ejemplo 8a:

5 Síntesis de ácido 9 α ,11 β ,15-trihidroxi-16-(3-tieniloxi)-
-5-cis-13-trans-tetranor-prostadienoico I, epímeros 15 S
y 15 R.

1,3 g del compuesto I a fueron disueltos en 1,3
ml de tetrahidrofurano, luego se añadieron 9 ml de una
10 mezcla de ácido acético y agua en la proporción 2:1 y
se agitó bajo argón a 40°C durante 3 horas. Los disol-
ventes fueron eliminados en vacío por varias concentra-
ciones en presencia de benceno. En este caso resultó un
rendimiento bruto de Ia de 1,1 g (aceite ligeramente ama-
15 rillo).

La subsiguiente cromatografía en columna con
acetato de etilo-ácido acético 97,5 : 2,5 (sobre 180 g
de gel de sílice Merck (mallas 70-230)) dió (fracción in-
dividual : 4 ml)

20 156 mg de epímero 15 R,

195 mg de epímero 15 S,

Rendimiento: 0,35 g (45,2 %),

Cromatograma en capa delgada (eluyente como en cromatogra-
fía en columna)

25 epímero 15 R $R_f = 0,24$;

epímero 15 S $R_f = 0,18$.

Espectros de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3)
valores de δ :

(espectros para el epímero 15 R y el epímero 15 S, dentro del marco de resolución usual, prácticamente idénticos).

5

0,8 - 2,6 multiplete 12 H ($-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}-$), 3,5 - 4,8 multiplete 5 H ($-\text{CH}-\text{OH}$) ($-\text{CH}_2-\text{O}-$),

5,2 - 5,8 multiplete 4 H (protones olefínicos)

5,8 - 6,2 singulete ancho 4 H (3 x OH , 1 x COOH),

10

6,2 - 7,3 multiplete 3 H (tiofeno).

Por intercambio H/D se puede eliminar la señal a 5,8 - 6,2 ppm.

b) Acido 9 α , 11 α , 15-trihidroxi-16,16-dimetil-16-(3-tieniloxi)-5-cis,13-trans-tetranor-prostadienoico.

15

Espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) valores de δ :

7,6 - 6,4 ppm (3 H, tienil-H) multiplete,

6,2 - 5,9 ppm (4 H, 1 x COOH , 3 x OH) señal ancha,

5,8 - 5,2 ppm (4H, protones olefínicos) multiplete,

20

4,4 - 3,8 ppm (3H, $\text{CH}-\text{OH}$) multiplete,

2,7 - 1,4 ppm (12 H, $-\text{CH}_2-$) multiplete,

1,35 ppm (6H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$) singulete.

c) Acido 9 α , 11 α , 15-trihidroxi-16-(5-metil-2-tieniloxi)-5-cis-13-trans-tetranor-prostadienoico.

25

Espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) valo-

res de δ :

multiplete de 6,2 - 6,4 ppm (1H, tiofeno),

doblete a 6,0 ppm (1H, tiofeno),

singulete ancho de 5,7 - 5,9 ppm (3 x OH, 1 x COOH),

5 multiplete de 5,2 - 5,8 ppm (4 H olefínicos),

multiplete de 3,3 - 4,5 ppm (5 H, CH-OH, CH₂-O-),

doblete a 2,3 ppm (3H, CH₃, J = 1,5 Hz),

multiplete de 0,8 - 3,2 ppm (12 H).

10 d) Acido 9 α , 11 α , 15-trihidroxi-16-(2-tienilmetiloxi)-
-5-cis-13-trans-tetranor-prostadienoico.

Resonancia magnética nuclear (en CDCl₃) valores de δ :

multiplete : 7,6 - 7,0 ppm (7H, 3-tiofen-H, 3 OH, 1 COOH),

multiplete : 5,2 - 5,8 ppm (4 H olefínicos),

15 singulete a 4,7 ppm (2H - OCH₂- $\overline{\text{S}}$),

multiplete : 3,2 a 4,5 ppm (5H, -CH-OH, CH₂O-),

multiplete : 0,8 ppm - 3,6 ppm (12 H).

e) Acido 9 α , 11 α , 15-trihidroxi-16-(3,5-dimetil-2-tieniloxi)-
-5-cis-13-trans-tetranor-prostadienoico.

20 Resonancia magnética nuclear (en CDCl₃) valores de δ :

6,15 ppm (1H, tienil-H)

singulete ancho : 6,4 - 6,7 ppm (3 x OH, 1 x COOH),

multiplete 5,2 - 5,8 ppm (4 H, protones olefínicos),

multiplete : 3,3 - 4,4 ppm (5H, -CH-OH-, -CH₂O-),

25 multiplete : 1,1 - 3,5 ppm (12 H), doblete: 2,28 ppm

(3H, J = 1,5 Hz, CH₃),

singulete: 2,0 ppm (3H, CH₃).

f) Acido 9 α , 11 α , 15-trihidroxi-16-(ciclopentano**[b]**tienil-3-oxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico.

5 Resonancia magnética nuclear valores de δ (en CDCl₃):

6,1 singulete (CH-tiofeno),

5,2 - 5,8 multiplete (4 H, protones olefínicos),

5,0 - 5,3 singulete ancho (3 x OH, 1 x COOH, 4 H),

3,4 - 4,5 multiplete (5 H, CH-OH, CH₂O),

10 1,2-3,3-multiplete (18 H, -CH₂-, -CH-).

g) Acido 9 α , 11 α , 15-trihidroxi-16-(2-fenil-tienil-3-oxi)-5-cis-13-trans-tetranor-prostadienoico.

Resonancia magnética nuclear: valores de δ (en CDCl₃):

7,7 - 7,3 multiplete (protones fenílicos 5H),

15 7,1 doblete (1H, J = 2 Hz, tiofeno),

6,1 doblete (1 H, J = 2 Hz, tiofeno),

5,2 - 5,8 multiplete (4 H, protones olefínicos),

4,9 - 5,1 singulete ancho (3 x OH, 1 x COOH, 4 H),

3,2 - 4,5 multiplete (5 H, -CH-OH, CH₂-O),

20 1,1 - 3,2 multiplete (12 H, -CH₂-, -CH-)

h) Acido 9 α , 11 α , 15-trihidroxi-16-(2-metil-3-tieniloxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico.

Resonancia magnética nuclear, valores de δ (en CDCl₃):

7,0 - 6,5 multiplete (2 H, tiofeno),

25 6,4 - 6,0 singulete ancho (4 H, 3 x OH, 1 x COOH),

5,2 - 5,75 multiplete (4 H, protones olefínicos),
3,3 - 4,3 multiplete (5H, -CH-OH, -CH₂-C-),
2,3 singulete (3H, CH₃),
1,2-3,15 multiplete (12 H, -CH₂-, -CH-).

5 1) Ácido 9 α ,11 α ,15-trihidroxi-16-(3-metoxi-2-tienil-
-metiloxi)-5-cis,13-trans-tetranor-prostadienoico.

Resonancia magnética nuclear : valores de δ (en CCl₃):

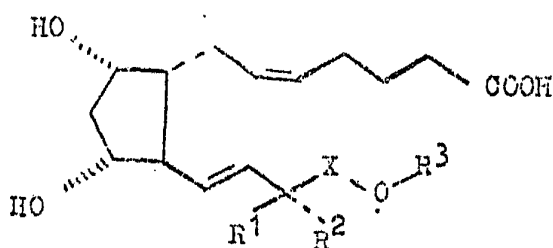
7,2 - 6,8 multiplete (2H, tiofeno),
6,2 - 6,4 singulete ancho (4H, 3 x OH, 1 x COOH),
10 5,15 - 5,8 multiplete (4H, protones olefínicos),
3,3 - 4,6 multiplete (7 H, -CH-OH, -OCH₂-),
3,8 singulete (3H, OCH₃),
1,2 - 3,2 multiplete (12 H, -CH₂-, -CH-).

REIVINDICACIONES

5

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos, de la fórmula I

10



15

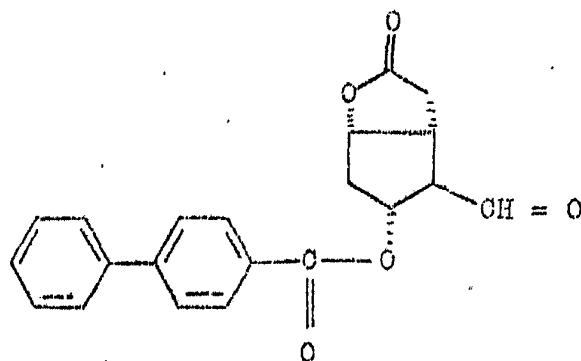
que abarca tanto los compuestos ópticamente activos de la configuración natural como también los compuestos racémicos, y en la cual R^1 y R^2 significan en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo R^1 y R^2 diferentes; R^3 significa un radical α - ó β -tienilo o un radical α - ó β -tienilo, los cuales a su vez pueden estar sustituidos en el núcleo de 1 a 3 veces con halógeno, trifluorometilo y/o alcoholo o alcoxilo en cada caso de 1 a 6 átomos de carbono y/o con un radical fenilo, que o bien no está sustituido o a su vez puede

25

estar sustituido 1 a 3 veces con halógeno, trifluorometilo y/o alcoholo o alcoxilo en cada caso de 1 a 5 átomos de carbono, un radical benzo[b]tiofeno, que puede estar sustituido de 1 a 3 veces con trifluorometilo,

5 un radical ciclopentano[b]tiofeno o un radical ciclohexano[b]tiofeno; X significa un grupo alcoholideno o alcoholeno de cadena recta o ramificada de 1 a 7 átomos de carbono o un grupo alcoxilalcoholeno de cadena recta o ramificada de 2 a 8 átomos de carbono, sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, así como sus ésteres con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos de 1 a 8 átomos de carbono, caracterizado porque a) se hace reaccionar el aldehido de la fórmula III

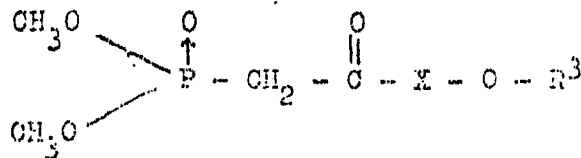
15



III

20

con un fosfonato de la fórmula IV

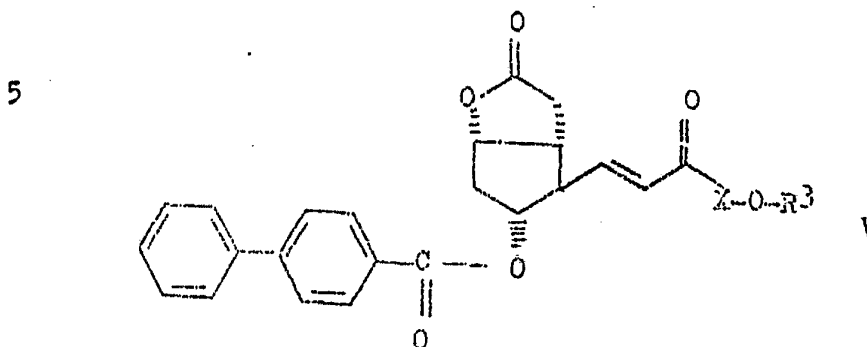


IV

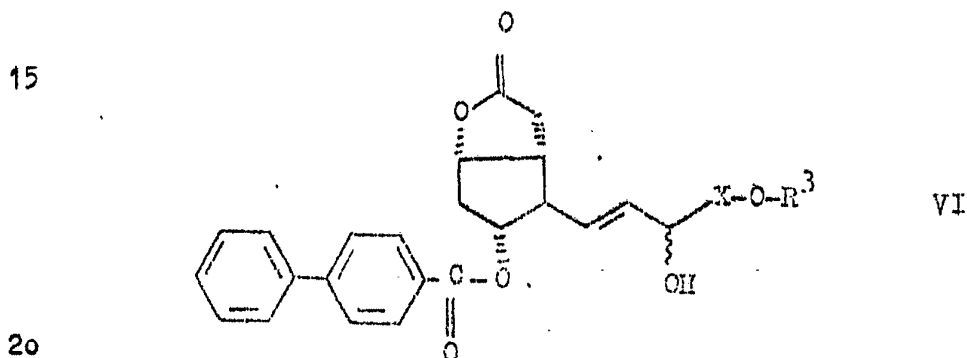
25

3.9.76

en donde X y R³ tienen los mismos significados que en la fórmula I, para formar una cetona insaturada de la fórmula V



b) se reduce la cetona de la fórmula V con un hidruro metálico complejo para formar la mezcla de epímeros de los alcoholes de la fórmula VI

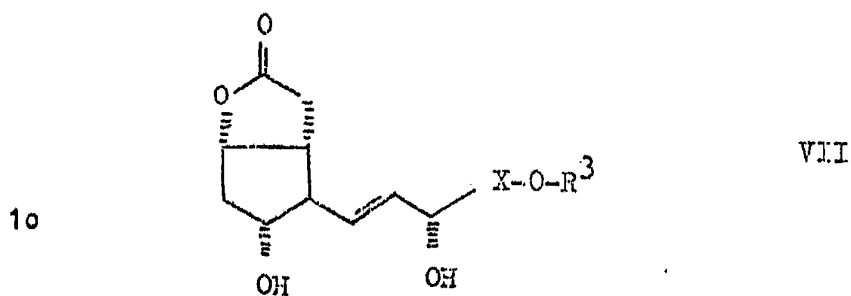


en donde X y R³ tienen los mismos significados que en la fórmula I, y la mezcla obtenida de epímeros de los alcoholes se desdobra eventualmente a continuación mediante cromatografía en columna en los epímeros S y R;

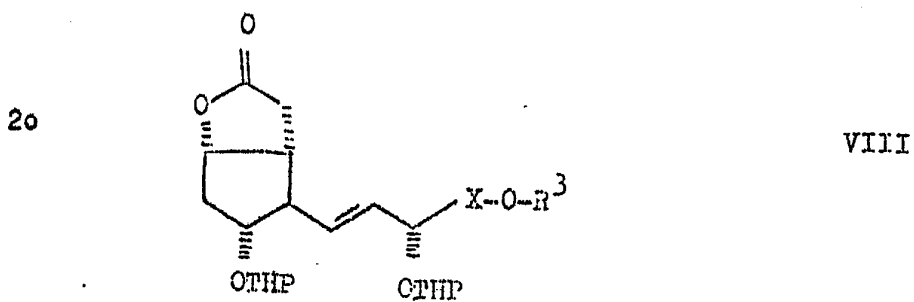
25

c) se transforman los alcoholes (mezclas de epímeros o

epímeros S ó R puros) de la fórmula VI, en forma de
mezcla de epímeros o de los epímeros S ó R, a la tem-
peratura ambiente, con un carbonato de metal alcalino
o alcalino-térreo anhidro en medio alcohólico, en un
5 diol de la fórmula VII



en donde X y R³ tienen los mismos significados que en
la fórmula I; d) se transforma el diol de la fórmula VII
15 obtenido, por reacción por adición de 2,3-dihidroxiparano
catalizada en medio ácido, en un di-tetrahidropiranyléter
de la fórmula VIII

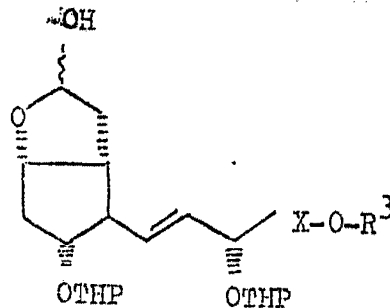


25 en donde X y R³ tienen los mismos significados que en

3.9.76

la fórmula I; e) se reduce el di-tetrahidropiraniéter de la fórmula VIII obtenido, con un aluminio-hidruro complejo en un disolvente aprótico, para formar un lactol de la fórmula IX

5

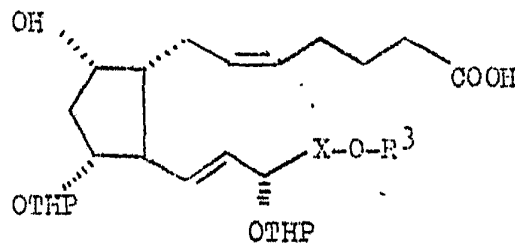


IX

10

en donde X y R³ tienen los mismos significados que en la fórmula I; f) se hace reaccionar el lactol de la fórmula IX con la sal de bromuro de 4-carboxi-butyl-trifenilfosfónio en una solución de hidruro de sodio en dimetilsulfóxido en una atmósfera inerte para formar un ácido de la fórmula X

15



X

20

en donde X y R³ tienen los mismos significados que en la fórmula I; y g) se separan por hidrólisis ácida los grupos

25

3.9.76

protectores tetrahidropiraniilo en un compuesto de la fórmula X, y el compuesto de la fórmula I obtenido, se transforma en caso deseado en una sal fisiológicamente compatible o en un éster alcohólico.

5

2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos.

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

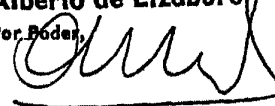
Esta Memoria consta de cuarenta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid, 23. SET. 1976

F. A.

Alberto de Elzaburu
Per. Bodes,



3.9.76
MTR/.

