



19	ES	11	449095	13	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			22-6-76		

P.- 63.324

PATENTE DE INVENCION

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
	51	NUMERO			
		P 25 23 664.0	27-6-75		Rep. Fed. Alemana

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			COD: AGIK		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FERROLIDONAS"
	ANULADO
	PROHIBIDA: LA CONSULTA
	Y LA EXPEDICION DE
	COPIAS Y CERTIFICACIONES

71	SOLICITANTE (S)
	HOECHST AG FRANKFURT AM MAIN

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

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Wilhelm Bartmann, Dr. Rudolf Kunstmann, Dr. Ulrich Lerch y Dr. Bernward Schölkens.

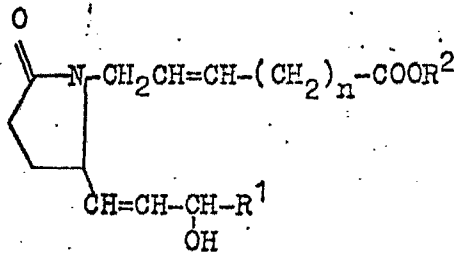
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON 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 éstas son responsa-
bles de un gran número de efectos fisiológicos. Las
prostaglandinas naturales poseen un esqueleto carbo-
nado en general de 20 átomos de carbono y se diferen-
cian entre sí predominantemente por el contenido mayor
10 o menor de grupos hidroxilo o de dobles enlaces en el
anillo de ciclopentano (en lo que se refiere a la estruc-
tura y al efecto de prostaglandinas, véase, entre otras
citadas bibliográficas, M. F. Cuthbert "The Prostaglandins,
Pharmacological and Therapeutic Advances", William
15 Heinemann Medical Books Ltd., Londres (1973)).

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

El presente invento concierne a nuevas pirro-
lidonas de la fórmula I, análogas a las prostaglandi-
nas,



5

en las que :

R^1 significa un radical hidrocarbonado alifático de cadena recta, ramificado, saturado o insaturado, de 1 a 10 átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado cicloalifático de 3 a 7 átomos de carbono, los cuales pueden estar sustituidos con

10

a) un radical alcoxi, alcoholtilio, alquenciloxi o alquenciltio de cadena recta o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono;

15

b) un radical fenoxi, que a su vez puede estar monosustituido o disustituido con un grupo alcoholilo de 1 a 3 átomos de carbono eventualmente sustituido con halógeno, o con átomos de halógeno, con un radical fenoxi eventualmente sustituido con halógeno, o con un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

20

c) un radical furiloxi, tieniloxi o benciloxi, los cuales a su vez pueden estar monosustituidos o disustituidos en el núcleo con un grupo alcoholilo de 1 a 3 átomos de carbono eventualmente sustituido con halógeno, o con átomos de halógeno o con un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

25

d) un grupo trifluorometilo o pentafluoroetilo;
e) un radical cicloalcóhilo de 3 a 7 átomos de carbono;

5 f) un radical fenilo, tienilo o furilo, los cuales a su vez pueden estar monosustituídos o disustituídos con un grupo alcóhilo de 1 a 3 átomos de carbono eventualmente sustituido con halógeno, o con átomos de halógeno o con un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

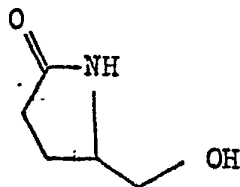
10 R^2 significa un radical hidrocarbonado alifático o cicloalifático de cadena recta, ramificado, saturado o insaturado de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado aralifático de 7 u 8 átomos de carbono;

y

15 n puede ser los números dos, tres o cuatro; así como los ácidos libres de estos compuestos y sus sales metálicas o amínicas fisiológicamente compatibles.

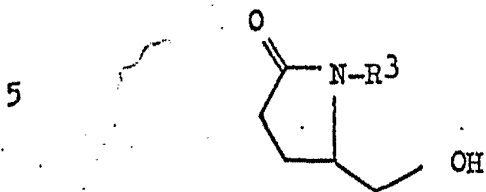
Es objeto del invento, además, un procedimiento para la preparación de pirrolidonas de la fórmula I, el cual está caracterizado porque

20 a₁) se protege junto al átomo de nitrógeno la pirrolidona de la fórmula II

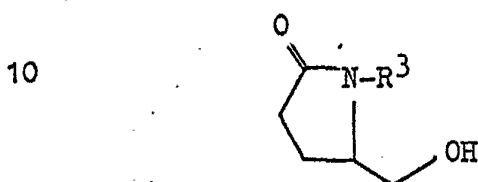


II

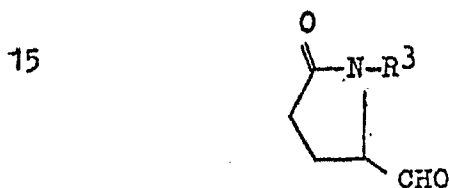
por introducción de un grupo protector (R³) fácilmente separable, formándose una pirrolidona de la fórmula III



a₂) se oxida la pirrolidona de la fórmula III

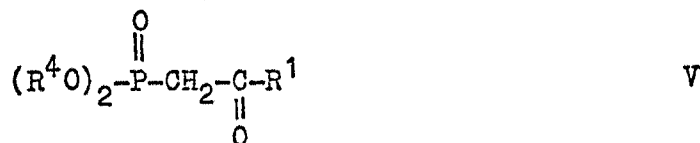


formándose un aldehído de la fórmula IV



a₃) se hace reaccionar el aldehído obtenido de la fórmula IV con un fosfonato de la fórmula V

20

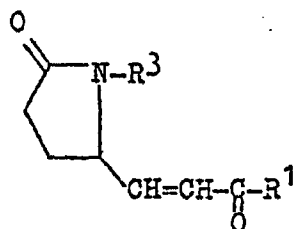


25

en donde R¹ tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula I y R⁴ significa un radical alcohilo

(C₁-C₄) no ramificado, formándose un compuesto de la fórmula VI

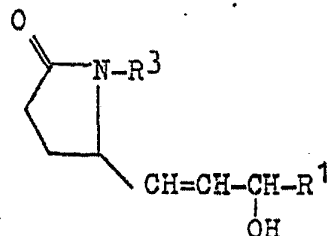
5



VI

a₄) en el compuesto de la fórmula VI que se ha obtenido, se reduce el carbonilo cetónico, formándose un compuesto de la fórmula VII

10



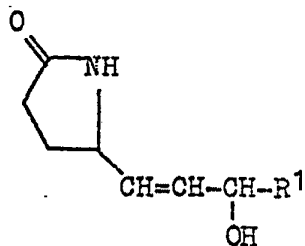
VII

15

en donde R¹ tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula I,

a₅) en el compuesto de la fórmula VII se separa el grupo protector situado junto al nitrógeno, formándose un compuesto de la fórmula VIII

20



VIII

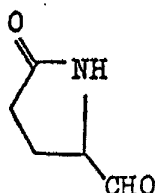
25

en donde R¹ tiene los significados mencionados con oca-

si3n de la f3rmula I, o

a₅₁) se oxida la pirrolidona de la f3rmula II, form3ndose el aldehido de la f3rmula IX

5

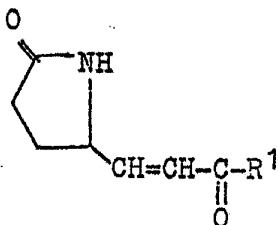


IX

10

a₅₂) se hace reaccionar el aldehido de la f3rmula IX, que se ha obtenido con un fosfonato de la f3rmula V, form3ndose un compuesto de la f3rmula X

15



X

en donde R¹ tiene los significados indicados con ocasi3n de la f3rmula I; o

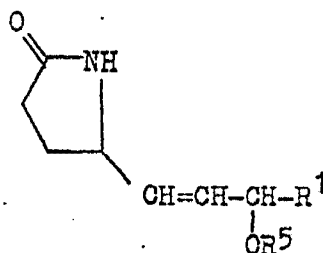
20

a₅₂') en un compuesto de la f3rmula VI se separa el grupo protector situado junto al nit3r3geno, resultando un compuesto de la f3rmula X,

25

a₅₃) en un compuesto de la f3rmula X se reduce el carbonilo cet3nico, resultando un compuesto de la f3rmula VIII,

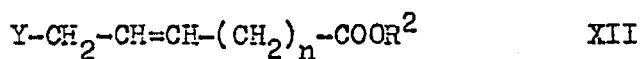
5 a₆) se protege la función alcohol en un compuesto de la fórmula VIII con un grupo fácilmente separable en condiciones ácidas, formándose un compuesto de la fórmula XI



XI

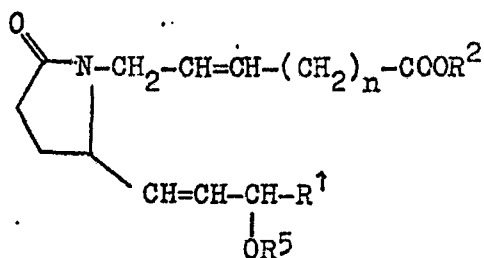
en donde R¹ tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula I y R⁵ significa un grupo protector fácilmente separable,

15 a₇) se somete a desprotonación junto al átomo de nitrógeno la pirrolidona de la fórmula XI con una base, y el anión formado se hace reaccionar con un derivado de ácido carboxílico de la fórmula XII



20 en donde R² y n tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I e Y representa un radical susceptible de ser reemplazado según una sustitución nucleófila, formándose un compuesto de la fórmula XIII, en donde R¹, R² y n tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I y R⁵ representa un grupo protector fácilmente separable en condiciones ácidas.

25



XIII

5

y eventualmente se saponifican los ésteres resultantes para formar el correspondiente ácido de la fórmula XIII, en donde R^2 significa hidrógeno,

10

a₈) se separa el grupo protector de alcohol R^5 en el compuesto de la fórmula XIII, formándose un compuesto de la fórmula I, y éste se transforma eventualmente en el ácido libre o en sus sales metálicas o amínicas fisiológicamente compatibles;

15

a₈') se somete a desprotonación el compuesto de la fórmula VIII con una base y el anión formado se hace reaccionar con un derivado de ácido carboxílico, formándose directamente un compuesto de la fórmula I, o

20

a₇') se somete a desprotonación junto al átomo de nitrógeno la pirrolidona de la fórmula XI con una base y el anión formado se hace reaccionar con un derivado de ácido carboxílico de la fórmula XII, en donde R^2 significa hidrógeno, formándose un compuesto de la fórmula XIII, en donde R^2 significa hidrógeno, y eventualmente se transforma el ácido resultante en un éster de la fór-

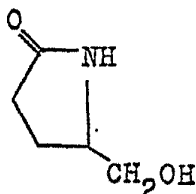
25

mula XIII,

a₈₁) se separa el grupo protector de alcohol en un compuesto de la fórmula XIII en donde R² significa hidrógeno, formándose un compuesto de la fórmula I, en donde R² significa hidrógeno, y este ácido se transforma eventualmente en una de sus sales metálicas o amínicas fisiológicamente compatibles, o en uno de sus ésteres; o

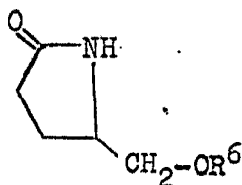
a₈₁') se somete a desprotonación el compuesto de la fórmula VIII con una base y el anión formado se hace reaccionar con un derivado de ácido carboxílico de la fórmula XII, en donde R² significa hidrógeno, formándose directamente un compuesto de la fórmula I, en donde R² significa hidrógeno; o

b₁) en la pirrolidona de la fórmula II



II

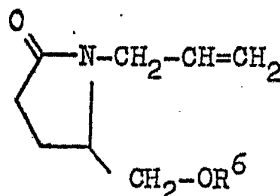
se introduce un grupo protector de alcohol R⁶ fácilmente separable en condiciones ácidas, obteniéndose el compuesto de la fórmula XIV



XIV

b₂) se somete a desprotonación junto al nitrógeno la pirrolidona de la fórmula XIV con una base, y el anión formado se hace reaccionar con un halogenuro de alilo para formar la pirrolidona de la fórmula XV

5

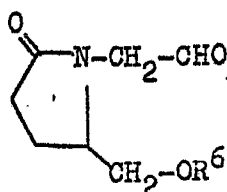


XV

10

b₃) la pirrolidona de la fórmula XV, obtenida de este modo, se somete a una ozonólisis, formándose un aldehído de la fórmula XVI

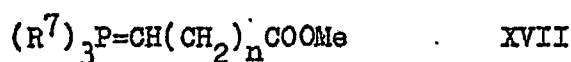
15



XVI

b₄) se hace reaccionar el aldehído de la fórmula XVI, que se ha obtenido, con una ilida de la fórmula XVII

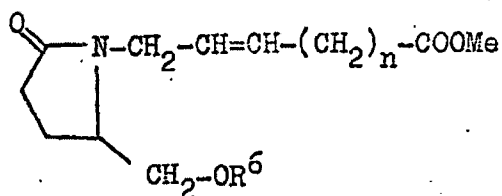
20



en donde n tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula I, R⁷ significa radicales alcohilo (C₁-C₄) de cadena recta, iguales o diferentes, o radicales fenilo y Me significa un átomo de metal alcalino,

25

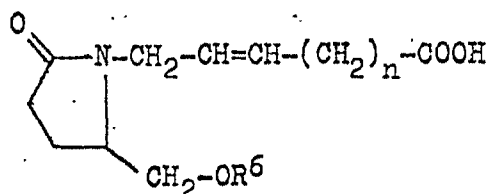
para formar un compuesto de la fórmula XVIII



XVIII

5

y a partir de ello se pone en libertad el correspondiente ácido de la fórmula XIX



XIX

10

teniendo n en XVIII y XIX los significados indicados con ocasión de la fórmula I, o

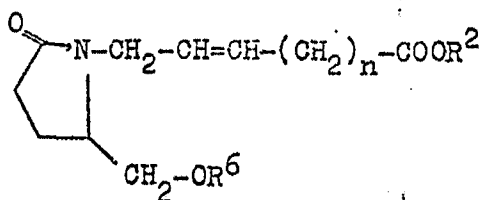
15

b₄ⁱ) se somete a desprotonación junto al nitrógeno la pirrolidona protegida de la fórmula XIV con una base y el anión formado se hace reaccionar con un derivado de ácido carboxílico de la fórmula XII, en donde R² significa hidrógeno, formándose un compuesto de la fórmula XIX,

20

b₅) se transforma el compuesto de la fórmula XIX que se ha obtenido, en los correspondientes ésteres de la fórmula XX

25



XX

5

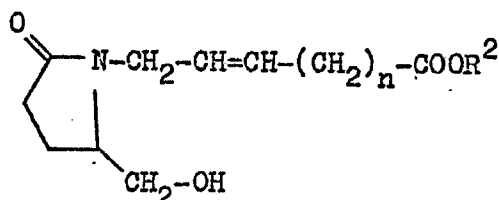
en donde R^2 y n tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I, o

10

b_5') se somete a desprotonación junto al nitrógeno la pirrolidona protegida de la fórmula XIV con una base, y el anión formado se hace reaccionar con un derivado de ácido carboxílico de la fórmula XII, formándose directamente un compuesto de la fórmula XX,

15

b_6) se separa el grupo protector R^6 en el compuesto obtenido de la fórmula XX en condiciones ácidas, formándose un alcohol de la fórmula XXI



XXI

20

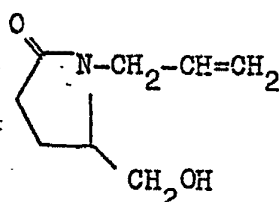
en donde R^2 y n tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I, y a continuación se pone en libertad en caso deseado el ácido que constituye el fundamento del mismo, o

25

b₆') la esterificación de un compuesto de la fórmula XIX así como la separación del grupo protector R^b se llevan a cabo en una sola etapa, o

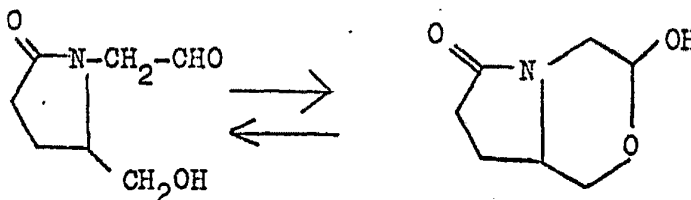
b₆") se somete a desprotonación junto al nitrógeno la pirrolidona de la fórmula II con una base y el anión formado se hace reaccionar directamente con un derivado de ácido carboxílico de la fórmula XII para formar un compuesto de la fórmula XXI, o

b₆₁) se somete a desprotonación junto al nitrógeno la pirrolidona de la fórmula II con una base y el anión formado se hace reaccionar con un halogenuro de alilo, formándose un compuesto de la fórmula XXII



XXII

b₆₂) se somete a una ozonólisis al compuesto de la fórmula XXII obtenido de este modo, formándose un compuesto de la fórmula XXIII, que también puede presentarse en la forma tautómera de anillo cerrado XXIV,

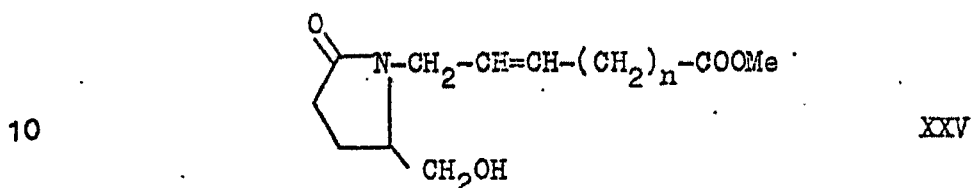


XXIII

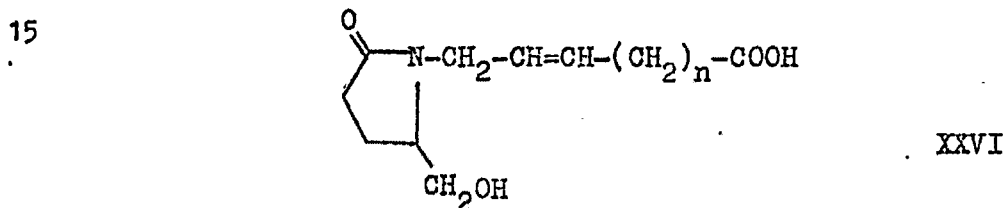
XXIV

o
b₆₂') se separa el grupo protector R⁶ desde un compuesto de la fórmula XVI, formándose también el compuesto de la fórmula XXIII (o XXIV);

5
b₆₃') se hace reaccionar el compuesto de las fórmulas XXIII (ó XXIV) con una ilida de la fórmula XVII, formándose un compuesto de la fórmula XXV



y a partir de éste se pone en libertad el ácido que constituye el fundamento del mismo de la fórmula XXVI



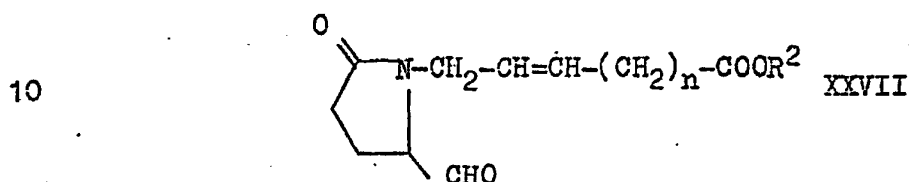
20
y éste se transforma en caso deseado en un éster de la fórmula XXI, teniendo n en los compuestos de las fórmulas XXV y XXVI los significados indicados con ocasión de la fórmula I; o

25
b₆₃') se somete a desprotonación junto al nitrógeno la pirrolidona de la fórmula II con una base, y el anión formado se hace reaccionar con un derivado de

ácido carboxílico de la fórmula XII, en donde R^2 significa hidrógeno, o

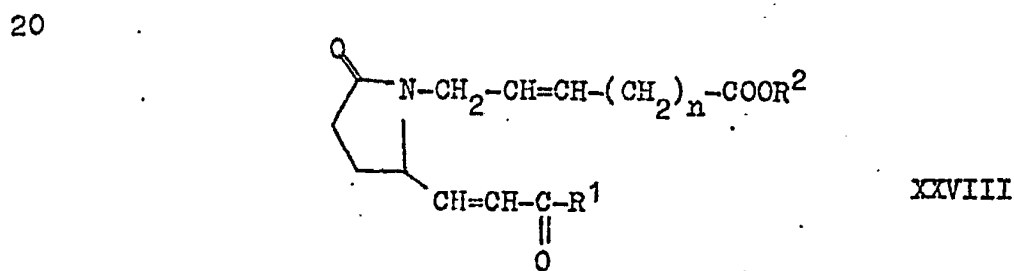
b₆₃) se separa el grupo protector R^6 desde un compuesto de la fórmula XIX, formándose un compuesto de la fórmula XXVI;

b₇) se oxida el alcohol de la fórmula XXI que se ha obtenido, obteniéndose un aldehído de la fórmula XXVII



en donde R^2 y n tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I, y en caso deseado se pone en libertad a partir de éste el ácido de la fórmula XXVII ($R^2=H$) que constituye el fundamento del mismo,

b₈) se hace reaccionar el aldehído de la fórmula XXVII, que se ha obtenido, con un fosfonato de la fórmula V, formándose un compuesto de la fórmula XXVIII



25

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

5 b_8) se somete a desprotonación junto al nitrógeno un compuesto de la fórmula X con una base, y el anión formado se hace reaccionar directamente con un derivado de ácido carboxílico de la fórmula XIII para formar un compuesto de la fórmula XXVIII;

10 b_9) en el compuesto de la fórmula XXVIII que se ha obtenido se reduce el carbonilo cetónico, formándose un compuesto de la fórmula I, y éste se transforma eventualmente en el ácido libre o en una de sus sales metálicas o amínicas fisiológicamente compatibles, o

15 b_{71}) se oxida un compuesto de la fórmula XXVI, formándose un aldehído de la fórmula XXVII, en donde R^2 significa hidrógeno, y se transforma éste en caso deseado en los ésteres de la fórmula XXVII

20 b_{81}) se hace reaccionar un aldehído de la fórmula XXVII, en donde R^2 significa hidrógeno, con un fosfato de la fórmula V, formándose un compuesto de la fórmula XXVIII ($R^2 = H$) y éste se transforma en caso

deseado en un éster de la fórmula XXVIII, o
b₈₁') se somete a desprotonación junto al nitrógeno
un compuesto de la fórmula X con una base, y el anión
formado se hace reaccionar directamente con un deri-
vado de ácido carboxílico de la fórmula XII (R²=H)
5 para formar un compuesto de la fórmula XXVIII (R²=H),
b₉₁') en un compuesto de la fórmula XXVIII, en donde
R² significa hidrógeno, se reduce el carbonilo cetó-
nico, y el compuesto resultante de la fórmula I
10 (R²=H) se transforma en caso deseado en una de sus
sales amínicas o metálicas fisiológicamente compati-
bles o en un éster.

Entre los significados mencionados para los
sustituyentes R¹, R² y n se prefieren los siguientes:
15 Para R¹ : un radical hidrocarbonado alifático de ca-
dena recta, ramificado, saturado o insaturado de 1 a 7
átomos de carbono o un radical hidrocarbonado cicloa-
lifático de 5 a 7 átomos de carbono, los cuales pue-
den estar sustituidos con
20 a) un radical alcoxi, alcohiltio, alqueniloxi o alque-
niltio de cadena recta o ramificado de 1 a 4 átomos de
carbono;
b) un radical fenoxi, que a su vez puede estar monosus-
tituido o disustituido con un grupo alcoholó de 1 a 3
25 átomos de carbono; con el grupo trifluorometilo, con

átomos de halógeno, con un radical fenoxi eventual-
mente sustituido con halógeno, o con un radical al-
coxi de 1 ó 2 átomos de carbono;

5 c) un radical tieniloxi o benciloxi, los cuales a su
vez pueden estar monosustituídos o disustituídos con
un grupo alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono, con el
grupo trifluorometilo, con átomos de halógeno o con
un grupo alcoxi de 1 ó 2 átomos de carbono;

d) un grupo trifluorometilo;

10 e) un radical cicloalcoholo de 5 a 7 átomos de carbo-
no;

f) un radical fenilo o tienilo, los cuales a su vez
pueden estar monosustituídos o disustituídos con
un grupo alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono, con
15 el grupo trifluorometilo, con átomos de halógeno o
con un grupo alcoxi de 1 ó 2 átomos de carbono;

para R^2 : un radical alcoholo de cadena recta o rami-
ficada de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alque-
nilo de cadena recta o ramificado de 2 a 4 átomos de
20 carbono, un radical cicloalcoholo de 5 ó 6 átomos de
carbono o un radical aralcoholo de 7 u 8 átomos de
carbono.

Se prefieren en especial los siguientes sig-
nificados:

25 Para R^1 : un radical alcoholo de cadena recta o ramifi-

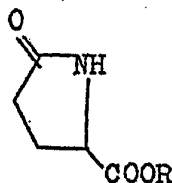
cado de 1 a 7 átomos de carbono, un radical alquénilo de cadena recta o ramificado de 3 a 5 átomos de carbono o un radical cicloalcohilo de 5 a 7 átomos de carbono, los cuales pueden estar sustituidos con:

- 5 a) un radical alcoxi, alcohiltio, alquéniloxi o alquéniltio de cadena recta o ramificado de 1 a 3 átomos de carbono;
- 10 b) un radical fenoxi, que a su vez puede estar monosustituido o disustituido con un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi, con cloro, con flúor o con un radical fenoxi eventualmente sustituido con cloro o con flúor;
- 15 c) un radical tieniloxi o benciloxi, los cuales pueden estar monosustituidos o disustituidos en el núcleo con un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi, con cloro o con flúor;
- d) un grupo trifluorometilo;
- e) un radical cicloalcohilo de 5 a 7 átomos de carbono;
- 20 f) un radical fenilo o tienilo, los cuales pueden estar monosustituidos o disustituidos con un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi, con cloro o con flúor;
- y para R^2 : un radical alcohilo de cadena recta de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcohilo ramificado de 3 a 5 átomos de carbono, un radical alquénilo de cadena recta de 2 a 4 átomos de carbono, el radical ciclo-
- 25

pentilo y ciclohexilo así como el radical bencilo;
y
n significa preferiblemente el número 3.

La hidroximetilpirrolidona de la fórmula
5 II utilizada en el procedimiento de acuerdo con el
invento en calidad de material de partida, es pre-
parada de acuerdo con procedimientos conocidos en la
bibliografía (J. Amer. Chem. Soc. 74, 851 (1952)).

En este caso se procede calentando a reflu-
10 jo durante algunas horas ácido glutámico en presencia
de un alcohol ROH y de un catalizador ácido, resultando
la 5-alcoxicarbonil-pirrolidona-2 de la fórmula XXIX



XXIX

Para esta reacción es apropiado especialmente el em-
pleo de ácido sulfúrico concentrado en calidad de ca-
talizador y de n-butanol en calidad de componente al-
20 cohólico, ya que de este modo el agua de reacción pue-
de ser separada mediante un aparato separador de agua
durante la reacción.

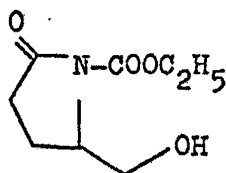
La transformación de XXIX en II por hidroge-
nación catalítica está descrita también en J. Amer.
25 Chem. Soc. 74, 851 (1952). Como catalizadores para la

5 hidrogenación pueden emplearse numerosos metales y metales nobles, tales como por ejemplo níquel Raney, óxido de cromo y cobre, así como óxido de rutenio sobre carbón. Las hidrogenaciones se llevan a cabo perfectamente a 100-250°C, preferiblemente a 140-180°C y 150-250 atmósferas manométricas en un disolvente apropiado. En calidad de disolventes entran en consideración preferiblemente alcoholes tales como metanol, etanol o isopropanol, o éteres tales como tetra-
10 hidrofurano y dioxano.

El procedimiento de acuerdo con el invento mencionado en a) comienza con la introducción del grupo protector R³ junto al nitrógeno. La introducción de este grupo protector puede efectuarse prácticamente en cualquier etapa, que preceda a la etapa de alcoholación propiamente dicha. La separación de este grupo protector es posible en principio también con cualquiera de las etapas que preceden a la etapa de alcoholación, pero se efectúa convenientemente como última
15 etapa antes de la introducción de la cadena lateral carboxílica.
20

Del modo más apropiado, el grupo protector se introduce ya en el compuesto de la fórmula II, transformándose preferiblemente la lactama en los correspondientes ésteres de ácido carbámico. La introducción
25

5 se logra por ejemplo con éster etílico de ácido cloro-
rofórmico en condiciones alcoholantes, tales como
por ejemplo con alcoholato en alcohol, con amida só-
dica en benceno o tolueno, con hidróxido potásico
en dimetilsulfóxido. A partir del compuesto II se ob-
tiene por ejemplo el compuesto de la fórmula XXX



XXX

10

Como otros grupos protectores entran en considera-
ción por ejemplo: el radical bencilo, el grupo bu-
tilo terciario, el radical trimetilsililo o también
el radical formilo.

15

La oxidación de los compuestos de la fór-
mula III para formar los compuestos de la fórmula
IV se efectúa con agentes oxidantes, que son habi-
tuales para la oxidación de alcoholes alifáticos
para formar aldehidos. Algunos métodos están des-
critos en Houben-Weyl, volumen 7/1, página 159. Otros
agentes oxidantes apropiados son los complejos for-
mados a partir de tioéteres tales como sulfuro de
dimetilo o tianisol con cloro o con N-clorosuccinimida
(J. Amer. Soc. 94, 7586 (1972), J. Org. Chem. 38, 1233

20

25

(1973)). Además, se puede utilizar la oxidación con dimetilsulfóxido en las más diferentes condiciones (Chem. Rev. 67, 247 (1967)).

5 Un procedimiento especialmente preferido lo constituye la oxidación con el complejo de trióxido de cromo y piridina. Se prepara en primer término el complejo en un disolvente inerte, preferiblemente cloruro de metileno y luego, a -20 hasta + 20°C, se añade a esto una solución del alcohol III. La oxidación transcurre con rapidez y está terminada habitualmente después de 5 a 45 minutos. En principio se siguen las indicaciones dadas en J. Org. Chem. 35, 4000 (1970) o en J. Org. Chem. 26, 4814 (1961). El aldehído de la fórmula IV puede ser empleado sin purificación adicional para la siguiente etapa del procedimiento. Eventualmente el aldehído es purificado por cromatografía en columna.

10

15

La reacción de los fosfonatos de la fórmula V con compuestos de la fórmula IV se puede llevar a cabo en las condiciones habituales para la reacción de Horner, por ejemplo en éteres a la temperatura ambiente. En calidad de éteres entran en consideración preferentemente dietiléter, tetrahidrofurano y dimetoxietano. El fosfonato, para el mejor completamiento de la reacción, es empleado en exceso.

20

25

La reacción está terminada habitualmente después de 1 a 5 horas a la temperatura ambiente. El producto de la reacción es aislado desde la mezcla de reacción y purificado por procedimientos usuales. Detalles acerca de la realización de esta reacción están descritos en J. Amer. Chem. Soc. 83, 1733 (1961).

Los fosfonatos de la fórmula V son o bien conocidos (J. Org. Chem. 30, 680 (1965)) o pueden ser preparados análogamente a procedimientos conocidos (por ejemplo J. Amer. Chem. Soc. 88, 5654 (1966)). Compuestos de la fórmula VII pueden ser obtenidos por el tratamiento de los compuestos de la fórmula VI con un agente reductor. La reducción puede realizarse con todos los agentes reductores que hagan posible 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 (J. Amer. Chem. Soc. 92, 709 (1970) o también aluminiohidruros complejos tales como por ejemplo bis-(2-metoxi-etoxi)-aluminiohidruro sódico. Habitualmente la reacción se lleva a cabo entre -10° y + 50°C en un disolvente inerte frente a los hidruros, tal como éteres por ejemplo dietiléter, dimetoxietano, dioxano, tetra-

hidrofurano o dietilenglicol-dimetiléter, o hidrocarburos tales como por ejemplo benceno, o en una mezcla de alcoholes y agua tal como por ejemplo una mezcla de metanol y agua. Los compuestos α - y β -hidroxílicos isómeros formados durante esta reacción pueden ser desdoblados en los dos isómeros con ayuda de los métodos de cromatografía usuales.

Las reacciones siguientes se hacen posibles también con una mezcla de estos dos isómeros, de modo que un desdoblamiento en compuestos α -hidroxílicos y β -hidroxílicos se puede llevar a cabo en cualquiera de las etapas que siguen a la reducción.

La separación del grupo protector, que conduce a compuestos de la fórmula VIII, se hace posible en el caso de que $R^3 = \text{COOC}_2\text{H}_5$ por saponificación y subsiguiente descarboxilación, por ejemplo por tratamiento con ácidos o con bases en agua, en alcoholes o en alcoholes acuosos. También se puede eliminar de este modo el grupo formilo. El grupo bencilo es eliminado por tratamiento con ácidos, por ejemplo con eterato de trifluoruro de boro en ácido acético glacial o por hidrogenación catalítica; mientras que la separación del grupo butilo terciario se logra por aplicación de temperaturas elevadas, por ejemplo de 90 a 250°C. La separación se puede efectuar con cualquiera de los com-

puestos de las fórmulas generales IV, VI ó VII; pero preferiblemente se lleva a cabo con los compuestos VI ó VII.

5 A partir de los compuestos VI se obtienen de este modo las pirrolidinas X, que pueden obtenerse también por un camino más directo a partir de la 5-hidroximetilpirrolidona II. El compuesto de la fórmula II, tal como se ha descrito arriba para la reacción de III para formar IV, puede ser oxidado para 10 formar el compuesto IX, y éste en el caso de utilizar las condiciones para una reacción de Horner (véase transformación de IV en VI), puede ser hecho reaccionar en presencia de un fosfonato V para formar compuestos de la fórmula X. A partir de éstos se obtienen, por reducción del carbonilo cetónico del modo arriba 15 descrito (transformación de VI en VII), los compuestos de la fórmula VIII.

En principio, la función alcohol en compuestos de la fórmula VIII puede ser protegida con todos 20 los grupos protectores fácilmente separables de nuevo; a éstos pertenecen sobre todo también los que en el transcurso de la memoria descriptiva se mencionan para la transformación del compuesto II en los compuestos de la fórmula XIV. No obstante, son especialmente apropiados para la transformación de compuestos de la fórmula 25

mula VIII en compuestos de la fórmula XI los grupos protectores que son introducidos mediante catálisis ácida, principalmente por reacción con un enoléter. Como enoléteres son apropiados especialmente 2,3-dihidropirano, etilviniléter o metilisopropeniléter, y en calidad de catalizadores ácidos son apropiados por ejemplo ácido para-toluenosulfónico o ácido sulfúrico. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como, por ejemplo, dietiléter, dioxano o benceno, manteniéndose temperaturas entre -10°C y $+60^{\circ}\text{C}$.

La alcoholación de las pirrolidonas de la fórmula XI con un derivado de ácido carboxílico de la fórmula XII se lleva a cabo de acuerdo con métodos usuales. En tal caso se procede desprotonizando el átomo de nitrógeno con una base apropiada, tal como por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio, amida de sodio o de potasio, hidruro de sodio, ter-butolato de potasio, diisopropilamida de litio o ciclohexil-isopropilamida de litio, y a continuación añadiendo el agente de alcoholación en sustancia o disuelto en el oportuno disolvente.

Como sustituyentes Y en XII entran en consideración en tal caso principalmente los radicales ácidos del ácido metanosulfónico, del ácido para-bromobenzenosulfónico y del ácido para-toluenosulfónico, pero

sobre todo cloro, bromo y yodo, correspondiendo la máxima importancia al bromo y al cloro.

5 La reacción de la base con los compuestos de la fórmula XI se lleva a cabo, debido a la sensibilidad frente al aire y a la humedad de las bases y de los carbaniones resultante, bajo aire y con exclusión de la humedad. En calidad de disolventes entran en consideración especialmente líquidos polares apróticos, que poseen todavía un poder disolvente
10 suficiente incluso a bajas temperaturas y que son inertes en las condiciones de reacción. Eventualmente, para la disminución del punto de solidificación se emplean mezclas de dos o más disolventes. Se prefieren, por ejemplo, éteres, tales como dimetiléter, dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano, glicoldimetiléter, y además dimetilformamida, dimetilsulfóxido o también tolueno. Las temperaturas de
15 reacción se encuentran entre -30°C y $+80^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre -10°C y $+50^{\circ}\text{C}$, especialmente entre -0°C y la temperatura ambiente. La reacción se lleva a cabo en general añadiendo con agitación a una solución en-
20 friada a baja temperatura de la base en uno de los disolventes mencionados, una solución de la pirrolidona de la fórmula XI, de manera tal que se mantenga el margen de temperaturas deseado para la reacción. La reunión
25

de los componentes puede tener lugar también en el orden de sucesión inverso.

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

10 Una vez terminada la adición se continúa agitando durante media hasta 12 horas más y luego se somete a tratamiento.

15 El tratamiento puede efectuarse por ejemplo mezclando la mezcla de reacción con una determinada cantidad de agua, separando la fase orgánica, extrayendo la fase acuosa varias veces con un disolvente orgánico, y secando las fases orgánicas reunidas y concentrándolas. El residuo puede ser purificado en unos pocos casos mediante una destilación en alto vacío, pero en la mayor parte de los casos por cromatografía en columna. Con frecuencia, los productos resultan ya con un grado de pureza tal que se hace innecesaria una purificación.

20

25 Para la separación del grupo protector de éter, en que XIII es transformado en I o en el ácido que constituye el fundamento del mismo, se utilizan los

reactivos y las condiciones de ensayo usuales. En los compuestos XIII la función alcohol está protegida preferiblemente por un grupo acetal. La separación de este grupo protector, que conduce a compuestos I, se efectúa del modo más sencillo por hidrólisis ácida con ácido acuoso-alcohólico diluido, preferiblemente en ácido oxálico acuoso-alcohólico diluido a 10-50°C, o por calentamiento con ácido acético al 60-70% a 50-60°C.

Dependiendo de las condiciones de ensayo, se obtienen los compuestos de la fórmula I o el ácido que constituye el fundamento de los mismos, los cuales pueden ser transformados luego eventualmente en otros derivados, tales como ésteres y sales metálicas o amínicas.

La etapa de alcoholación arriba descrita para la transformación de los compuestos de la fórmula XI en compuestos de la fórmula XIII se puede llevar a cabo también con los correspondientes ácidos carboxílicos XII ($R^2=H$) y los compuestos XIII resultantes ($R^2=H$) pueden ser transformados, por separación del grupo protector de alcohol, en compuestos de la fórmula I ($R^2=H$). Igualmente se puede someter también a los compuestos de la fórmula VIII a una alcoholación tal como arriba se ha indicado, pudiendo emplearse tan-

to derivados de ésteres de ácidos carboxílicos XII como también derivados de ácidos carboxílicos XIII ($R^2=H$). En este caso se obtienen en una sola etapa los compuestos de la fórmula I.

5 La segunda variante de procedimiento (b) de acuerdo con el invento parte también de la 5-hidroximetilpirrolidona-2 de la fórmula II. Esta variante comienza con la introducción del grupo protector de alcohol R^6 , formándose compuestos de la fórmula XIV.

10 Como grupos protectores R^6 para la hidroximetilpirrolidona entran en consideración en primer término los que pueden ser separados de nuevo en condiciones de reacción suaves, por ejemplo por hidrólisis ácida o mediante hidrogenación. Especialmente, los radicales alilo, bencilo, butilo terciario y clorometilo así como grupos enoléter cumplen esta condición. (J. Org. Chem. 38, 3224 (1973); Tetrah. Lett. 107 (1972)).

20 También puede ser protegido el grupo alcohol por grupos acilo, habiéndose acreditado la reacción con anhídrido de ácido acético en piridina a $-10^{\circ}C$ hasta $+20^{\circ}C$.

25 Se prefiere la formación de acetales, que pueden ser preparados por reacción del alcohol de la fórmula II con enoléteres tales como, por ejemplo,

2,3-dihidropirano, etilviniléter o metilisopropeniléter en un disolvente aprótico en presencia de una cantidad catalítica de un ácido fuerte. En calidad de ácidos pueden emplearse ácidos minerales tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico u oxiclórico de fósforo, ácidos de Lewis, tales como por ejemplo etereato de trifluoruro de boro o ácidos orgánicos tales como ácido para-tolueno sulfónico o ácido trifluoroacético.

En calidad de disolventes se han acreditado hidrocarburos alifáticos o aromáticos tales como por ejemplo, pentano o benceno, o hidrocarburos halogenados tales como, por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, nitrilos, tales como, por ejemplo, acetonitrilo, o éteres, tales como, por ejemplo, dietiléter o dioxano. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a -10° hasta $+60^{\circ}\text{C}$. Los tiempos de reacción pueden ser de desde 1 hora hasta aproximadamente 24 horas. Para el aislamiento de los compuestos de la fórmula XIV se agita la mezcla de reacción con una cantidad suficiente de un agente captador de ácidos, preferiblemente con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio o, si se desea trabajar en condiciones anhidras, se mezcla por ejemplo con trietilamina, se seca la fase orgánica con sulfato de sodio y se purifica el producto, tras

haber eliminado el disolvente, por destilación en alto vacío o mediante cromatografía en columna.

5. La alcoholación que se realiza a continuación, se lleva a cabo de modo conveniente tal como se describe para la reacción de compuestos de la fórmula XI para formar compuestos de la fórmula XIII. En calidad de agentes de alcoholación entran en consideración principalmente cloruro de alilo o bromuro de alilo. La transformación de las olefinas de la fórmula XV en los aldehidos de la fórmula XVI por ozonólisis se efectúa de manera análoga a prescripciones bibliográficas [Chem. Rev. 58, 990 (1958), Tetrah. Lett. 36, 4.273 (1956)], del siguiente modo:

15 Las olefinas, eventualmente con exclusión de la humedad, son disueltas en una cantidad determinada de metanol, al que eventualmente se ha añadido además un hidrocarburo halogenado tal como, por ejemplo, cloruro de metileno. En esta solución se introduce la cantidad equivalente de ozono a temperaturas entre -100°C y -50°C , preferiblemente a -70°C .
20 Un pequeño exceso de ozono no tiene ninguna influencia sobre el rendimiento. A continuación se expulsa el ozono presente en exceso mediante un gas inerte, para la reducción del producto de la ozonólisis se
25 agrega sulfuro de dimetilo y se agita en cada caso a

-10°C, a 0°C y a 20°C durante aproximadamente una hora más.

5 Para el aislamiento de los aldehidos, las soluciones son concentradas en vacío a las temperaturas más bajas que sean posibles, se trata el residuo eventualmente con solución saturada de bicarbonato de sodio y a continuación se extrae el producto con un disolvente apropiado, preferiblemente benceno, o se cromatografía directamente el producto bruto.

10 Los aldehidos son empleados o bien directamente o bien tras previa purificación, por ejemplo por cromatografía en columna para la subsiguiente reacción de Wittig.

15 Los compuestos de la fórmula XIX son obtenidos por reacción de una ilida de fosfonio de la fórmula XVII, en la que el radical R⁷ significa preferiblemente fenilo, con los aldehidos de la fórmula XVI en un disolvente apropiado. Las ilidas de fosfonio y las sales de fosfonio que constituyen el fundamento
20 de las mismas son preparadas de acuerdo con prescripciones análogas, descritas en la bibliografía [J. Amer. Chem. Soc. 91, 5675 (1969)]7.

25 Para la preparación de una ilida 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 compuestos orgánicos de metales alcalinos tales como, por ejemplo, litio-butilo, litio-diisopropilamida o la sal sódica del dimetilsulfóxido.

5 En calidad de disolventes son apropiados, por ejemplo, éteres, tales como dietiléter, tetrahydrofurano, dietilenglicoldimetiléter, di-(alcohol inferior)-sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido o amidas de ácidos carboxílicos tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.

10

Un disolvente preferido es dimetilsulfóxido. En calidad de base se emplea especialmente la sal sódica de dimetilsulfóxido. En estas condiciones se forman preferentemente dobles enlaces en posición cis.

15

La preparación de la ilida y la subsiguiente reacción con el aldehído se efectúan en una reacción sin aislamiento del producto intermedio.

En particular, se procede por ejemplo del siguiente modo:

20

La solución de la sal de fosfonio se agrega a la temperatura ambiente, con exclusión de la humedad y bajo gas inerte, a un equivalente de una base, que también esté disuelta en un disolvente aprótico, la mayor parte de las veces dimetilsulfóxido. Después de agitar posteriormente durante alrededor de 1 hora se agrega

25

a esto una solución de 0,30 a 0,95 equivalentes del aldehído. La reacción está terminada después de 2 a 24 horas. Se acidifica con un ácido mineral a -5 hasta +5°C, se extrae el ácido desde la mezcla de reacción con un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, éter, cloruro de metileno o benceno, se seca la fase orgánica y se concentra. Con el fin de separar subproductos y el fosfinóxido, se transforma el ácido de nuevo en su sal de metal alcalino y se extrae la fase acuosa con un disolvente apropiado. A partir de la fase acuosa se aíslan luego, por nueva acidificación y extracción con un disolvente apropiado, los ácidos carboxílicos de la fórmula XIX.

Para la separación del trifenilfosfinóxido y del difenil-*w*-hidroxicarbonilalcohol-fosfinóxido formado en la hidrólisis de la ilida en exceso, se puede proceder también disolviendo el material bruto en un éter, preferiblemente dietiléter, y dejando separarse por cristalización los fosfinóxidos a temperaturas por debajo de -20°C. Los productos de reacción deseados permanecen disueltos en estas condiciones y son separados de las impurezas junto con el disolvente.

Los ésteres de las fórmulas XX y XXI pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos análogos, descritos en la bibliografía. Así, por ejemplo, se pue-

den esterificar por ejemplo los ácidos con el oportuno alcohol en presencia de un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido para-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, etc., eventualmente en presencia de un agente de arrastre para el agua formada. El alcohol es empleado en tal caso en un exceso. En estas condiciones se separa al mismo tiempo el grupo protector R^6 y se obtienen directamente los compuestos de la fórmula XXI. Por el contrario, en el caso de una esterificación con alcoholes en presencia de carbodiimidas no es atacado el grupo protector R^6 . También la reacción con diazoalcanos, preferiblemente con diazometano, en un disolvente inerte, conduce al mismo resultado, y asimismo lo hace la reacción de la sal sódica del ácido con un halogenuro de alcoholo en un disolvente polar tal como, por ejemplo, dimetilformamida.

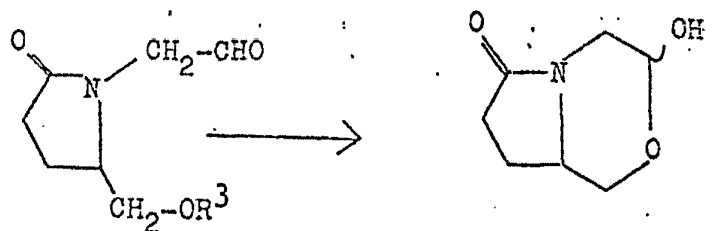
La separación del grupo protector R^6 y la esterificación se pueden llevar a cabo en una sola etapa, tal como arriba se ha expuesto. En otro caso los ésteres de la fórmula XX, con el fin de separar el grupo protector, pueden ser calentados durante 30 minutos a 50-80°C en presencia de catalizadores ácidos en un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol. A continuación se neutraliza y se aísla el compuesto

de la fórmula XXI por extracción con un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo o dietiléter.

5 Si en el caso de la separación del grupo protector de alcohol desde el compuesto XIX se trabaja en un medio principalmente acuoso utilizando los catalizadores ácidos arriba indicados, se llega a los ácidos hidroxicarboxílicos XXVI, que o bien pueden ser esterificados de nuevo o bien pueden ser empleados también para las posteriores etapas de la reacción.

10 Los compuestos XIX, XX, XXI y XXVI pueden obtenerse también si se somete a los compuestos XIV o II a una alcoholación con un derivado de éster de ácido carboxílico XII o con un derivado de ácido carboxílico XII ($R^2=H$). Las condiciones indicadas para la alcoholación de compuestos de la fórmula XI son empleadas en tal caso convenientemente de manera adecuada para estas etapas de la reacción.

20 Los aldehidos XVI pueden ser sometidos a ciclización a la temperatura ambiente, lentamente, para formar los lactoles XXIV, con separación del correspondiente grupo protector :



5

XVI

XXIV

Por lo general, esta ciclización se puede llevar a cabo en disolventes tales como hidrocarburos alifáticos o aromáticos tales como, por ejemplo, pentano o tolueno, hidrocarburos halogenados tales como, por ejemplo, cloroformo, éteres tales como, por ejemplo, dietiléter, dioxano, o alcoholes tales como por ejemplo, metanol o etanol con o sin un catalizador ácido tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado, ácido para-toluenosulfónico o eterato de trifluoruro de boro a temperaturas entre -10°C y el punto de ebullición del disolvente.

10

15

También se llega al compuesto XXIII o al compuesto XXIV si se somete directamente a una reacción de alquilación con un halogenuro de alilo a la 5-hidroximetilpirrolidona-2 (II), sin introducción de un grupo protector de alcohol R^3 . Las condiciones indicadas para la transformación de compuestos de la fórmula XI en compuestos de la fórmula XIII pueden utilizarse también para la introducción del radical

20

25

alilo en (II), entrando en consideración, entre las condiciones de realización mencionadas, preferiblemente el empleo de hidróxido de potasio en calidad de base en dimetilsulfóxido a temperaturas entre +10°C y + 40°C.

5

El compuesto de la fórmula XXII que resulta en esta reacción puede ser sometido luego a una ozonólisis análoga a como se describió para compuestos de la fórmula XV, formándose el correspondiente aldehído XXIII, el cual, no obstante, en la forma abierta es sólo muy poco estable y en general ya se cicliza durante el tratamiento para formar el compuesto XXIV. Esta ciclización se puede completar eventualmente por utilización de las condiciones indicadas para la transformación de XVI en XXIV. Los compuestos de las fórmulas XXIII o XXIV pueden ser sometidos a una correspondiente reacción de Wittig, tal como ya se describió arriba para los compuestos XVI. Entonces se llega inmediatamente a los compuestos de la fórmula XXVI.

10

15

20

Las condiciones ya indicadas para la sucesión de reacción de oxidación, reacción de Horner, reducción del carbonilo cetónico para la transformación del compuesto de la fórmula II o de la fórmula III en compuestos de la fórmula XIII, se pueden transferir convenientemente también a la reacción de los compuestos de la fór-

25

5 mula XXI o de la fórmula XXVI para formar los compues-
tos de la fórmula I. Para ello carece de importancia
si se trabaja con el éster XXI o con el ácido libre
XXVI, o si, en el transcurso de estas tres etapas en
una de las etapas se esterifica un ácido o se saponi-
fica un éster para formar el ácido. No obstante se ha
acreditado llevar a cabo sólo con el producto final
una correspondiente transformación en diferentes deri-
vados, siempre que ésta no sea provocada por las condi-
10 ciones de reacción utilizadas.

Una esterificación se lleva a cabo de acuer-
do con el procedimiento conocido en la bibliografía,
que ya se describió por ejemplo para la transformación
de compuestos de la fórmula XIX en compuestos de la
15 fórmula XX o de la fórmula XXI.

La reducción del grupo ceto, que es intro-
ducido por la reacción de Horner, proporciona una mez-
cla de isómeros α y β en lo que se refiere al grupo
hidroxilo secundario resultante. El desdoblamiento en los
20 dos antípodas puede efectuarse o bien con el producto
de reacción de la etapa de reducción, o también des-
pués de una de las etapas de reacción que siguen a és-
ta. Esto significa que todas las reacciones que siguen
a la reducción de este carbonilo cetónico, por ejemplo
25 transformación en el ácido libre o esterificación o

conversión en sales metálicas o amónicas, se pueden llevar a cabo tanto con los isómeros α y β puros como también como una mezcla de isómeros α y β .

5 Si los productos de reacción individuales ya no resultan en forma pura, de manera que éstos puedan ser empleados para las siguientes etapas de reacción, se aconseja efectuar una purificación, por ejemplo mediante cromatografía en columna, cromatografía en capa delgada o también cromatografía en líquido a alta presión.

10 Los compuestos de la fórmula I poseen dos centros asimétricos, a saber el átomo de carbono que lleva el grupo hidroxilo secundario, y el átomo de carbono contiguo al nitrógeno en el anillo de cinco miembros, que corresponde a la posición 5 en el anillo piperrolidona.

15 Dado que ninguno de los modos de reacción indicados proporciona productos estereóticamente homogéneos, el invento concierne a todos los compuestos de la fórmula I, independientemente de la disposición estérica junto a los diferentes átomos de carbono. Esto, además de servir para los dos átomos de carbono ópticamente isómeros ya mencionados arriba, sirve también para los compuestos geoméricamente isómeros en lo que se refiere a los dos dobles enlaces. No obstante, en ga-

neral se puede partir de que en la reacción de Horner, debido a la realización de la reacción, se obtiene principalmente una unión trans, y el producto cis correspondiente, que resulta sólo en pequeña extensión, es eliminado por etapas de purificación por cromatografía. Similarmente, en el caso de la reacción de Wittig para la introducción de la cadena lateral carboxílica se forma principalmente la correspondiente cis-olefina. También en este caso se puede separar la trans-olefina que aparece como subproducto, mediante operaciones de purificación adecuadas.

Las condiciones geométricas del doble enlace preestablecidas en los derivados de ácidos carboxílicos XII son transferidas por la etapa de alcoholación a los posteriores productos finales. Esto significa que cuando se emplea el correspondiente derivado trans de XII, el posterior producto final lleva un doble enlace trans en la cadena lateral carboxílica. Oportunamente, sirve la misma regla para el empleo del derivado cis de XII.

Por razón de las posibilidades para la introducción de los dos dobles enlaces puede partirse de que las condiciones geométricas de los dos dobles enlaces son uniformes. La mezcla de dos diastereoisómeros, presente por razón de los dos átomos de carbono

5 ópticamente isómeros, puede ser desdoblada, en el caso de derivados cristalizables, mediante cristalización fraccionada, o también con ayuda de métodos cromatográficos, tales como por ejemplo cromatografía en columna, cromatografía en gas, cromatografía en capa delgada o también cromatografía en líquido a presión media o a presión elevada, en los dos diastereoisómeros racémicos. El desdoblamiento de los racematos en los compuestos ópticamente activos se logra de acuerdo con procedimientos generalmente usuales tales como, por ejemplo, 10 tratamiento de los compuestos de la fórmula I ($R^2 = H$) con bases ópticamente activas tales como por ejemplo brucina.

15 De acuerdo con el procedimiento de acuerdo con el invento, aparte de los compuestos ya mencionados en los ejemplos, se pueden preparar también los siguientes compuestos:

1- $\sqrt{6}$ -n-butoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
-(E)-1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
20 1- $\sqrt{6}$ -n-hexiloxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
-(E)-1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
1- $\sqrt{5}$ -etoxicarbonil-(Z)-2-penten-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-(E)-
-1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
25 1- $\sqrt{7}$ -etoxicarbonil-(Z)-2-hepten-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi(E)-
-1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

- 1- $\underline{6}$ -metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il $\underline{7}$ -5- $\underline{3}$ -hidroxi-
 -(E)-1-hexen-1-il $\underline{7}$ -pirrolidona-2.
- 1- $\underline{6}$ -metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il $\underline{7}$ -5- $\underline{3}$ -hidroxi-
 -(E)-1-undecen-1-il $\underline{7}$ -pirrolidona-2
- 5 1- $\underline{6}$ -metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il $\underline{7}$ -5- $\underline{3}$ -hidroxi-
 -(E,E,E)-1,4,6-octatrien-1-il $\underline{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\underline{6}$ -metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il $\underline{7}$ -5- $\underline{3}$ -hidroxi-
 -4-metil-(E)-1-penten-1-il $\underline{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\underline{6}$ -carboxi-(Z)-2-hexen-1-il $\underline{7}$ -5- $\underline{3}$ -hidroxi-3-ciclo
 10 pentil-(E)-1-buten-1-il $\underline{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\underline{6}$ -carboxi-(Z)-2-hexen-1-il $\underline{7}$ -5- $\underline{3}$ -hidroxi-3-ci clohe
 xil-(E)-1-buten-1-il $\underline{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\underline{6}$ -metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il $\underline{7}$ -5- $\underline{3}$ -hidroxi-
 -5-etoxi-(E)-1-penten-1-il $\underline{7}$ -pirrolidona-2
- 15 1- $\underline{6}$ -n-hexiloxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il $\underline{7}$ -5- $\underline{3}$ -hidro
 xi-6-metilmercapto-(E)-1-hexen-1-il $\underline{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\underline{6}$ -carboxi-(Z)-2-hexen-1-il $\underline{7}$ -5- $\underline{3}$ -hidroxi-5-isobutiloxi
 -4,4-dimetil(E)-1-penten-1-il $\underline{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\underline{6}$ -carboxi-(Z)-2-hexen-1-il $\underline{7}$ -5- $\underline{3}$ -hidroxi-5-alilmercapt
 20 -4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il $\underline{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\underline{6}$ -carboxi-(Z)-2-hexen-1-il $\underline{7}$ -5- $\underline{3}$ -hidroxi-4-(4-metil
 fenoxi)-(E)-1-buten-1-il $\underline{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\underline{6}$ -metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il $\underline{7}$ -5- $\underline{3}$ -hidroxi-4-
 -(4-clorofenoxi)-(E)-1-buten-1-il $\underline{7}$ -pirrolidona-2
- 25 1- $\underline{5}$ -metoxicarbonil-(Z)-2-penten-1-il $\underline{7}$ -5- $\underline{3}$ -hidroxi-4-

- (4-metoxifenoksi)-(E)-1-buten-1-il7-pirrolidona-2
 1- $\sqrt{6}$ -metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il7-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
 -4-(4-fenoxifenoksi)-(E)-1-buten-1-il7-pirrolidona-
 -2
- 5 1- $\sqrt{6}$ -etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il7-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-
 -(4-clorofenoxifenoksi)-4-metil-(E)-1-buten-1-il7-pi
 rrolidona-2
- 1- $\sqrt{6}$ -etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il7-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
 -4-(3-clorofenoksi)-(E)-1-buten-1-il7-pirrolidona-2
- 10 1- $\sqrt{6}$ -isopropoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il7-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
 -4-(2-cloro-4-metil-fenoksi)-(E)-1-buten-1-il7-pirrolido
 na-2
- 1- $\sqrt{6}$ -metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il7-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-
 -benciloksi-(E)-1-buten-1-il7-pirrolidona-2
- 15 1- $\sqrt{6}$ -etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il7-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-
 -(5-metil-3-tieniloksi)-(E)-1-buten-1-il7-pirrolido
 na-2
- 1- $\sqrt{6}$ -etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il7-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-
 -(4,5-dimetil-3-tieniloksi)-(E)-1-buten-1-il7-pirroli
 dona-2
- 20 1- $\sqrt{5}$ -etoxicarbonil-(Z)-2-penten-1-il7-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-
 -(4-fluorobenciloksi)-(E)-1-buten-1-il7-pirrolidona-2
- 1- $\sqrt{6}$ -carboxi-(Z)-2-hexen-1-il7-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(3-tri
 fluorometilbenciloksi)-(E)-1-buten-1-il7-pirrolidona-2
- 25 1- $\sqrt{6}$ -n-hexiloksi-(Z)-2-hexen-1-il7-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-me

- toxibenciloxi)-(E)-1-buten-1-il7-pirrolidona-2
- 1-6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il7-5-3-hidroxi-4-(2-
-cloro-4-metil-benciloxi)-(E)-1-buten-1-il7-pirro-
lidona-2
- 5 1-6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il7-5-3-hidroxi-7-tri
fluorometil-(E)-1-hepten-1-il7-pirrolidona-2
- 1-6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il7-5-3-hidroxi-
-5-ciclopentil-(E)-1-penten-1-il7-pirrolidona-2
- 1-6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il7-5-4-hidroxi-
10 -4-cicloheptil-(E)-1-buten-1-il7-pirrolidona-2
- 1-6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il7-5-3-hidroxi-
-4-(4-clorofenil)-(E)-1-buten-1-il7-pirrolidona-2
- 1-6-n-butoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il7-5-3-hidroxi-
-5-(3,4-diclorofenil)-(E)-1-penten-1-il7-pirrolido
15 na-2
- 1-6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il7-5-3-hidroxi-5-(4-
-toluil)-(E)-1-penten-1-il7-pirrolidona-2
- 1-6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il7-5-3-hidroxi-
-4-(5-metil-3-tienil)-(E)-1-buten-1-il7-pirrolido
20 na-2
- 1-6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il7-5-3-hidroxi-4,4-di
metil-5-(4-metoxifenil)-(E)-1-penten-1-il7-pirroli
dona-2
- 1-6-n-butoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il7-5-3-hidroxi-
25 -(E)-1-octen-1-il7-pirrolidona-2

- 1- $\sqrt{6}$ -n-hexiloxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
 -(E)-1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\sqrt{5}$ -etoxicarbonil-(E)-2-penten-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-(E)-
 -1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 5 1- $\sqrt{7}$ -etoxicarbonil-(E)-2-hepten-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
 -(E)-1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\sqrt{6}$ -metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
 -(E)-1-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\sqrt{6}$ -metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
 -(E)-1-undecen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 10 1- $\sqrt{6}$ -metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
 -(E,E,E)-1,4,6-octatrien-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\sqrt{6}$ -metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-
 -metil-(E)-1-penten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 15 1- $\sqrt{6}$ -carboxi-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-ciclopentil-(E)-
 -1-buten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\sqrt{6}$ -carboxi-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-ciclohexil-
 -(E)-1-buten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\sqrt{6}$ -metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-5-
 -etoxi-(E)-1-penten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 20 1- $\sqrt{6}$ -n-hexiloxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
 -6-metilmercapto-(E)-1-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\sqrt{6}$ -carboxi-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-5-isobutiloxi-
 -4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 25 1- $\sqrt{6}$ -carboxi-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-5-alilmercap

- to-4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il-7-pirrolidona-2
- 1-6-carboxi-(E)-2-hexen-1-il-7-5-3-hidroxi-4-(4-
-metil-fenoksi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2
- 5 1-6-metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il-7-5-3-hidroxi-
-4-(4-clorofenoksi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2
- 1-5-metoxicarbonil-(E)-2-penten-1-il-7-5-3-hidroxi-
-4-(4-metoxifenoksi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2
- 1-6-metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il-7-5-3-hidroxi-
-4-(4-fenoksi-fenoksi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2
- 10 1-6-etoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il-7-5-3-hidroxi-4-
-(4-clorofenoksi-fenoksi)-4-metil-(E)-1-buten-1-il-7-pi
rrolidona-2
- 1-6-etoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il-7-5-3-hidroxi-4-
-(3-clorofenoksi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2
- 15 1-6-isopropoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il-7-5-3-hidroxi-
-4-(2-cloro-4-metil-fenoksi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirroli
dona-2
- 1-6-metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il-7-5-3-hidroxi-
-4-benciloksi-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2
- 20 1-6-etoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il-7-5-3-hidroxi-
-4-(5-metil-3-tieniloksi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirroli
dona-2
- 1-6-etoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il-7-5-3-hidroxi-
-4-(4,5-dimetil-3-tieniloksi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirro
lidona-2
- 25

- 1- $\sqrt{5}$ -etoxicarbonil-(E)-2-penten-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
 -4-(4-fluorobenciloxi-(E)-1-buten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolido
 na-2
- 5 1- $\sqrt{6}$ -carboxi-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(3-
 -trifluorometilbenciloxi)-(E)-1-buten-1-il $\sqrt{7}$ -pirro
 lidona-2
- 1- $\sqrt{6}$ -n-hexiloxi-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-
 -(4-metoxibenciloxi)-(E)-1-buten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolido
 na-2
- 10 1- $\sqrt{6}$ -carboxi-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(2-
 -cloro-4-metil-benciloxi)-(E)-1-buten-1-il $\sqrt{7}$ -pirro
 lidona-2
- 1- $\sqrt{6}$ -carboxi-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-7-trifluo
 rometil-(E)-1-hepten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 15 1- $\sqrt{6}$ -metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
 -5-ciclopentil-(E)-1-penten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\sqrt{6}$ -metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
 -4-cicloheptil-(E)-1-buten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 20 1- $\sqrt{6}$ -etoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
 -4-(4-clorofenil)-(E)-1-buten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\sqrt{6}$ -n-butoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
 -5-(3,4-diclorofenil)-(E)-1-penten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolido
 na-2
- 25 1- $\sqrt{6}$ -carboxi-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-5-(4-
 -toluil)-(E)-1-penten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

1-6-metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-17-5-3-hidroxi-
-4-(5-metil-3-tienil)-(E)-1-buten-1-17-pirrolio
na-2

5

1-6-carboxi-(E)-2-hexen-1-17-5-3-hidroxi-4,4-di
metil-5-(4-metoxifenil)-(E)-1-penten-1-17-pirrolii
dona-2

10

Los compuestos de acuerdo con el invento se distinguen, por un lado, por propiedades espasmógenas y, por otro lado, por propiedades espasmolíticas, por ejemplo broncodilatatorias y además hipotensoras, inhibidoras de la segregación de jugos estomacales y abortivas. Por lo tanto, pueden ser utilizados como medicamentos.

15

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento pueden pasar a administrarse en forma de ácidos libres, en forma de sus sales orgánicas o inorgánicas fisiológicamente inocuas o en forma de ésteres de alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos.

20

Como sales inorgánicas entran en consideración, por ejemplo, sales de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos o de amonio, mientras que para la formación de sales con bases orgánicas entran en consideración las que se derivan de aminas primarias, secundarias o terciarias, pudiendo estar presentes en

25

la amina también otros grupos hidrófilos. Entran en consideración, por ejemplo, sales con metilamina, trietilamina, bencilamina, feniletilamina, alilamina, o también con piperidina, pirrolidina, morfolina o con etanolamina, trietanolamina, trometamina, y en calidad de ésteres se emplean preferiblemente los ésteres de alcoholes alifáticos inferiores, tales como los ésteres metílicos, etílicos, propílicos, butílicos o hexílicos, así como los ésteres bencílicos.

Los ácidos y sales o ésteres pueden pasar a utilizarse en forma de sus soluciones o suspensiones acuosas, o también en estado disuelto o suspendido en disolventes orgánicos farmacológicamente inocuos, tales como alcoholes monovalentes o polivalentes, tales como, por ejemplo, etanol, etilenglicol o glicerina, aceites tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao, éteres tales como, por ejemplo, dietilenglicoldimetiléter o también poliéteres tales como, por ejemplo, polietilenglicol o incluso en presencia de otros vehículos polímeros farmacológicamente inocuos, tales como, por ejemplo, polivinilpirrolidona.

En calidad de preparados pueden entrar en consideración las soluciones para infusión o para inyección y tabletas galénicas usuales, así como prepa-

rados susceptibles de ser administrados por vía local tales como cremas, emulsiones, supositorios y especialmente también aerosoles.

5 Los compuestos de la invención son disueltos para fines de utilizarlos en forma de aerosoles en disolventes usuales, fisiológicamente aceptables y no irritativos al gusto, por ejemplo en agua ó etanol, o son suspendidos, por ejemplo en ésteres de alcohol inferior de ácidos alifáticos superiores, tales como 10 éster isopropílico de ácido mirístico, eventualmente con adición de agentes surfactantes en calidad de estabilizadores, por ejemplo los ésteres de ácidos alifáticos de sorbitán or de pentaeritritol, y son 15 metidos en recipientes por aerosoles juntos con un gaz propulsante usual y inerte. Las composiciones mencionadas pueden ser administradas también con ayuda de un dispositivo corriente de atomización mediante aire comprimido.

20 Otro modo de administración de los nuevos compuestos consiste en la combinación con otras sustancias activas. Junto con otras sustancias apropiadas pertenecen a éstas, sobre todo:

25 Agentes diuréticos, tales como por ejemplo Furosemid, agentes antidiabéticos, tales como por ejemplo Glycodiazin, Tolbutamid, Glibenclamid, Phonformin,

Buformin, Metformin, o agentes circulatorios en su sentido más amplio, tales como por ejemplo agentes dilatadores de la coronaria tales como Chromonar o Prenylamin; sustancias hipotensoras tales como Reserpina, α -metil-
 5 -Dopa o Clonidine o agentes antiarrítmicos, agentes hipolipídicos o geriátricos y otros preparados activos sobre el metabolismo, psicofármacos, tales como por ejemplo Clordiazepóxido, Diazepam o Meprobamato así como vitaminas, u otras prostaglandinas o compuestos similares a prostaglandinas así como también antagonistas
 10 de prostaglandinas.

Para las varias indicaciones posibles entran en consideración: como dosis unitárias y diárias:

Efecto broncodilatatório (como aerosol) :

15	Dosis unitária :	0,3 - 3000 μ g	}	por empuje de aerosol
	dosis preferible:	3 - 600 μ g		
	dosis diária:	0,3 - 30 mg		

Efecto hipoténsoro:

20	Dosis unitária :	5 - 5000 μ g
	dosis preferible:	5 - 500 μ g parenteral(i.v.)
	dosis diária :	5 - 50 mg

Administración oral

Dosis unitaria : 1 - 100 mg

dosis preferible: 1 - 50 mg oral

dosis diaria : 10 mg - 500 mg

5

Las dosis administradas contra las irregularidades gastro-intestinas corresponden a las que están mencionadas para la utilización en cualidad de agentes hipotensoros.

10

Los compuestos de las fórmulas III, IV, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII y XXVIII son valiosos productos intermedios para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

Ejemplo I.

Compuestos de la fórmula general VIII

a_I) 1-etoxicarbonil-5-hidroximetil-pirrolidona-2 (III)

5

0,25 moles de 5-hidroximetil-pirrolidona-2 son disueltos en 150 ml de dimetilsulfóxido seco y son mezclados con 0,3 moles de hidróxido de potasio puesto en forma de polvo. Enfriando con hielo se añaden gota a gota 0,3 moles de éster etílico de ácido clorofórmico en el espacio de 30 minutos. Se continúa agitando durante 2 horas más, calentándose la solución de reacción a la temperatura ambiente. Se mezcla con agua y el producto se extrae con éter, se seca, se concentra y se destila.

10

15

Punto de ebullición a 0,5 mm de Hg : 171-178°C.

b_I) 1-etoxicarbonil-5-formil-pirrolidona-2 (IV).

20

0,15 moles de piridina en 160 ml de cloruro de metileno son mezclados con 0,075 moles de óxido de cromo hexavalente, y a continuación se agita durante 15 minutos a la temperatura ambiente. Se enfría a 0°C y se añaden 0,01 moles de 1-etoxicarbonil-5-hidroximetil-pirrolidona-2 disueltos en 40 ml de cloruro de metileno y se continúa agitando durante 40 minutos enfriando con hielo. Se mezcla con 0,3 moles de hidrógenosulfato sódico monohidratado puesto en forma de polvo y se con-

25

tinúa agitando durante 30 minutos más enfriando con hielo. Se filtra con succión, se seca con sulfato de sodio y se concentra en vacío a +5°C hasta +10°C. La 1-etoxicarbonil-5-formil-pirrolidona-2 bruta puede ser empleada sin purificación adicional para la siguiente etapa de reacción.

C_I: (VI)

1.) 1-etoxicarbonil-5-(3-oxo-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

0,03 moles de dimetil-2-oxoheptil-fosfonato son mezclados en 140 ml de dimetoxietano absoluto con 0,033 moles de hidruro de sodio y la suspensión es agitada a la temperatura ambiente durante 1 1/2 horas. Luego se añaden 0,03 moles de 1-etoxicarbonil-5-formil-pirrolidona-2 disueltos en 10 ml de dimetoxietano y se agita durante 2 1/2 horas a la temperatura ambiente. Se neutraliza con ácido acético glacial y se concentra. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice con cloroformo/acetato de etilo 4:1 en calidad de agente de elución.

RMN: $\delta = 6,0 - 7,0$ ppm (m) $\text{CH}-\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} \quad 2 \text{ Prot.}$

De modo conveniente, se sintetizan los compuestos que siguen, del modo que se indica en lo que

antecede:

2) 1-etoxicarbonil-5-(3-oxo-4,4-dimetil-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

5 RMN: $\delta = 6,0 - 7,0$ ppm (m) $\text{CH}-\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ 2 Prot.

$\delta = 0,9$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

3.) 1-etoxicarbonil-5-(3-oxo-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

10

RMN: $\delta = 0,95$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 3,3$ ppm (s) 2 Prot.

$\delta = 3,5$ ppm (q) 2 Prot.

4.) 1-etoxicarbonil-5-(3-oxo-4-(3-trifluorometilfenoxi)-(E)-1-buten-1-il)-pirrolidona-2

15

RMN: $\delta = 4,7$ ppm (s) $\underline{\text{CH}}_2-\text{O}-$ 2 Prot.

$\delta = 6,9 - 7,8$ ppm (m) protones aromáticos 4 Prot.

d_I) : (VII)

20

1.) 1-etoxicarbonil-5-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

25

0,2 moles de cloruro de zinc anhidro son suspendidos en 300 ml de dimetoxietano y se añaden cuidadosamente 0,8 moles de borohidruro de sodio. A continuación se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente.

Se filtra, y a la solución obtenida de este modo se añaden gota a gota 0,08 moles de 1-etoxicarbonil-5-
-(3-oxo-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2 en 50 ml de
5 dimetoxietano en el espacio de 10 minutos y a conti-
nuación se agita posteriormente durante 2 1/2 horas
a la temperatura ambiente. Se acidifica con ácido
acético glacial, se concentra, y el residuo se cro-
matografía sobre gel de sílice con cloroformo/metanol =
95:5 como agente de elución

10

RMN : $\delta = 5,3 - 5,8$ ppm (m). CH=CH 2 Prot.

Igualmente, se sintetizan los siguientes compuestos
a partir de las sustancias descritas bajo c_I 2, 3, 4.

15

2.) 1-etoxicarbonil-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-(E)-1-
-octen-1-il)-pirrolidona-2

RMN : $\delta = 0,9$ ppm (s) C(CH₃)₂ 6 Prot.

$\delta = 5,3 - 5,8$ ppm CH=CH 2 Prot.

3.) 1-etoxicarbonil-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-
-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

20

RMN: = 0,93 ppm (s) C(CH₃)₂ 6 Prot.

= 5,2 - 5,7 ppm (m) CH=CH 2 Prot.

4) 1-etoxicarbonil-5-(3-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxi
-(E)-1-buten-1-il)-pirrolidona-2

25

RMN: = 4,65 ppm (s) $\underline{\text{CH}_2\text{-O}}$ 2 Prot.
= 5,25 - 5,7 ppm (m) $\underline{\text{CH=CH}}$ 2 Prot.

e_{I} : (VIII)

1.) 5-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

5

0,05 moles de 1-etoxicarbonil-5-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2 son suspendidos en 100 ml de ácido clorhídrico 0,5 N y a continuación se calienta a 75-80°C durante 3 horas. Después del enfriamiento se extrae con éter, se seca y se concentra.

10

Una cromatografía sobre gel de sílice con cloroformo/metanol 9:1 es oportuna para la purificación.

IR: 1680 cm^{-1} $\vee\text{C=O}$

RMN: δ = 5,3 - 5,8 ppm (m) $\underline{\text{CH=CH}}$ 2 Prot.

15

Análogamente se sintetizan los siguientes compuestos preparados a partir de las sustancias descritas bajo d_{I} 2, 3, 4:

2.) 5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

20

IR: 1680 cm^{-1} $\vee\text{C=O}$

RMN: δ = 0,9 ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

δ = 5,3 - 5,8 ppm (m) $\underline{\text{CH=CH}}$ 2 Prot.

3.) 5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

25

IR: 1680 cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$

RMN: $\delta = 0,94$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 5,25 - 5,75$ ppm (m) $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ 2 Prot.

5

4.) 5- $\underline{\text{[3-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxi)-(E)-1-
-buten-1-il]-}}$ pirrolidona-2

IR: 1680 cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$

RMN: $\delta = 4,6$ ppm (s) $\underline{\text{CH}_2-\text{O}}$ 2 Prot.

$\delta = 6,9 - 7,8$ ppm (m) protones aromáticos 4 Prot

10

a_{II}) 5-formil-pirrolidona-2 (IX)

Por oxidación de 5-hidroximetil-pirrolidona-2 tal como se describe en b_I). La 5-formil-pirrolidona-2 preparada de este modo es empleada sin purificación adicional para la siguiente etapa.

15

RMN : $\delta = 9,8$ ppm $\underline{\text{CHO}}$ 1 Prot.

b_{II}: (X)

1.) 5-(3-oxo-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

20

Por reacción de la 5-formil-pirrolidona-2 con el dimetil-2-oxo-heptil-fosfonato de acuerdo con c_I)

RMN: $\delta = 6,0 - 7,0$ ppm (m) $\underline{\text{CH}=\text{CH}-\text{C}}$ 2 Prot.
 $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$

25

2.) Convenientemente, se obtiene del mismo modo la

5- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(3-trifluorometilfenoxi)-buten-1-il- $\sqrt{7}$ -
-pirrolidona-2 a partir de 5-formil-pirrolidona-2
por reacción con el dimetil- $\sqrt{2}$ -oxo-3-(3-trifluoro
metilfenoxi)-propil- $\sqrt{7}$ -fosfonato según c_I).

5

RMN: $\delta = 4,65$ ppm (s) $\text{CH}_2\text{-O}$ 2 Prot.

$\delta = 6,9 - 7,75$ ppm (m) protones aromáticos 4 Pr

b_{II}') 5-(3-oxo-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2 (X)

A partir de 1-etoxicarbonil-5-(3-oxo-(E)-
-1-octen-1-il)-pirrolidona-2 por reacción análoga a
e_I).

10

Datos espectroscópicos idénticos a los del
derivado preparado bajo b_{II}1).

c_{II}: (VIII)

1.) 5-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

15

Por reducción de la 5-(3-oxo-(E)-1-octen-
-1-il)-pirrolidona-2 análogamente a d_I).

Asimismo se prepara:

2.) 5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxi)-buten-1-
-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

20

Por reducción de la 5- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(3-trifluoro
metilfenoxi)-buten-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2.

Los datos espectroscópicos de los dos com-
puestos son idénticos a los de los compuestos prepa-
rados de acuerdo con e_I1) y e_I4).

25

Ejemplo 2.

Compuestos de la fórmula general I

a_I: (XI)

1.) 5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-(E)-1-octen-
-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

5 0,1 moles de 5-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-
-il)-pirrolidona-2 son calentados a reflujo durante
4 horas juntamente con 0,15 moles de dihidropirano
y 0,25 g de ácido para-toluenosulfónico en 150 ml
de dioxano. Después de ello, el ácido es neutraliza-
10 do con trietilamina y el disolvente es eliminado por
destilación en vacío. Cromatografía sobre gel de sí-
lice. Cloroformo/acetato de etilo 4:1 en calidad de
agente de elución.

15 RMN: δ = 5,3 - 5,7 ppm (m) $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ 2 Prot.

δ = ~4,3 ppm (m) $\text{O}-\underline{\text{CH}}-\text{O}$ 1 Prot.

IR: 1680 cm⁻¹ $\sqrt{\text{C}=\text{O}}$

20 La introducción del grupo protector tetrahi-
dropiraniéter se lleva a cabo análogamente a los alcoho-
les que constituyen el fundamento de los siguientes
compuestos. Se obtienen:

2.) 5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4,4-dimetil-(E)-
-1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

25 RMN: δ = 0,9 ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

IR: 1680 cm⁻¹ $\sqrt{\text{C}=\text{O}}$

3.) 5- $\sqrt{3}$ -tetrahidropiran-2-il-oxi)-4,4-dimetil-5-
-etoxi-(E)-1-penten-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

RMN: $\delta = 0,94$ ppm (s) $C(CH_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 3,3$ ppm (s) $\underline{CH_2-O}$ 2 Prot.

5 $\delta = 3,46$ ppm (q) $O-\underline{CH_2}$ 2 Prot.

4.) 5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4-(3-trifluoro
metilfenoxi)-(E)-1-buten-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

RMN: $\delta = 4,7$ ppm (s) $\underline{CH_2-O}$ 2 Prot.

$\delta = 6,9 - 7,8$ ppm (m) protones aromáticos 4 Pro

10 IR: 1680 cm^{-1} $\vee C=O$

b_I : (XIII)

1.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -(tetra-
hidropiran-2-il-oxi)-(E)-1-octen-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

15 A partir de 5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-
-(E)-1-octen-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 por alcoholación con
éster metílico de ácido 6-bromo-(Z)-4-hexen-1-carboxí-
lico de acuerdo con las condiciones indicadas en el
ejemplo 1 a_I).

20 RMN: $\delta = 5,3 - 5,8$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

$\delta = 3,7$ ppm (s) $\underline{COOCH_3}$ 3 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\vee C=O$

1735 cm^{-1} $\vee C=O$

25 2.) 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -(tetrahi-
dropiran-2-il-oxi)-4,4-dimetil-(E)-1-octen-1-il- $\sqrt{7}$ -pirro

lidona-2

Análogamente al Ejemplo 1 a_I) a partir de
5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4,4-dimetil-(E)-1-
-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 y éster etílico de ácido
5 6-bromo-(Z)-4-hexen-1-carboxílico

RMN: $\delta = 5,3 - 5,8$ ppm (m) $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ 4 Prot.

$\delta = 0,9$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\vee \text{C}=\text{O}$

1740 cm^{-1} $\vee \text{C}=\text{O}$

10 3.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -(tetra-
hidropiran-2-il-oxi)-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-
-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

Análogamente al Ejemplo 1 a_I) a partir de
5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4,4-dimetil-5-etoxi-
15 -(E)-1-penten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 y éster metílico de
ácido 6-bromo-(Z)-4-hexen-1-carboxílico.

RMN: $\delta = 0,9$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3 6 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\vee \text{C}=\text{O}$

1735 cm^{-1} $\vee \text{C}=\text{O}$

20

4.) 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidr-
piran-2-il-oxi)-4-(3-trifluorometilfenoxi)-(E)-1-buten-
-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

25

Análogamente al Ejemplo 1 a_I) a partir de

5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4-(3-trifluorometil fenoxi)-(E)-1-buten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 y éster etílico de ácido 6-bromo-(Z)-4-hexen-1-carboxílico.

5
RMN: δ = 5,2 - 5,7 ppm $\underline{\text{CH=CH}}$ 4 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\sqrt{\text{C=O}}$

1730 cm^{-1} $\sqrt{\text{C=O}}$

10
5.) 1-(6-metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -(tetra hidropiran-2-il-oxi)-(E)-1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

A partir de 5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-
-(E)-1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 por alcoholación con
éster metílico de ácido 6-bromo-(E)-4-hexen-1-carboxí-
lico según las condiciones indicadas en el Ejemplo 1 a_I).

15
RMN: δ = 5,3 - 5,8 ppm (m) $\underline{\text{CH=CH}}$ 4 Prot.

δ = 3,7 ppm (s) $\underline{\text{COOCH}_3}$ 3 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\sqrt{\text{C=O}}$

1735 cm^{-1} $\sqrt{\text{C=O}}$

20
6.) 1-(6-etoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -(tetrahi dropiran-2-il-oxi)-4,4-dimetil-(E)-1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirro lidona-2

25
Análogamente al Ejemplo 1 a_I) a partir de
5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4,4-dimetil-(E)-1-octen-
-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 y éster etílico de ácido 6-bromo-
-(E)-4-hexen-1-carboxílico.

RMN: $\delta = 5,3 - 5,8$ ppm (m) $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ 4 Prot.
 0,9 ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.
 IR: 1680 cm^{-1} \checkmark C=O
 1735 cm^{-1} \checkmark C=O

c_I : (I)

1.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi)-
 -(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

0,05 moles de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-
 -1-il)-5- $\underline{\text{[3]}}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-(E)-1-octen-1-il $\underline{\text{[7]}}$ -
 -pirrolidona-2 son agitados en 100 ml de ácido oxálico
 metanólico al 1% durante 4 horas a la temperatura am-
 biente y seguidamente durante 4 horas a 40°C. El áci-
 do es neutralizado con trietilamina y la mezcla de reac-
 ción es concentrada. La purificación por cromatografía
 sobre gel de sílice con tolueno/acetato de etilo/metanol
 5:4:0,3

RMN: $\delta = 5,3 - 5,8$ ppm (m) $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ 4 Prot.
 $\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3 3 Prot.
 IR: 1680 cm^{-1} \checkmark C=O
 1735 cm^{-1} \checkmark C=O

A partir de los correspondientes tetrahidro
 piraniléteres se preparan del modo arriba descrito los
 siguientes compuestos:

2.) 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-

-4,4-dimetil-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

RMN: $\delta = 5,3 - 5,8$ ppm (m) $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ 4 Prot.

$\delta = 0,9$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\checkmark \text{C}=\text{O}$

1740 cm^{-1} $\checkmark \text{C}=\text{O}$

5

3.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(hidroxi-
-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

RMN: $\delta = 0,9$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

10

$\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3 6 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\checkmark \text{C}=\text{O}$

1735 cm^{-1} $\checkmark \text{C}=\text{O}$

4.) 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
-4-(3-trifluorometilfenoksi)-(E)-1-buten-1-il)-pirroli
dona-2

15

RMN: $\delta = 5,2 - 5,7$ ppm $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ 4 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\checkmark \text{C}=\text{O}$

1730 cm^{-1} $\checkmark \text{C}=\text{O}$

20

5.) 1-(6-metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-
-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

RMN: $\delta = 5,3 - 5,8$ ppm (m) $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ 4 Prot.

$\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3 3 Prot.

25

IR: 1680 cm^{-1} $\checkmark \text{C}=\text{O}$

1735 cm^{-1} $\checkmark \text{C}=\text{O}$

6.) 1-(6-etoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-
-4,4-dimetil-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

RMN: $\delta = 5,3 - 5,8$ ppm (m) $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ 4 Prot.
 $\delta = 0,9$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

5 IR: 1680 cm^{-1} \vee C=O
1735 cm^{-1} \vee C=O

a_{II}) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-
-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2 (I)

10 Por alcoholación de 5-(3-hidroxi-(E)-1-octen-
-1-il)-pirrolidona-2 con éster metílico de ácido 6-bromo-
-(Z)-4-hexen-1-carboxílico análogamente al Ejemplo 1 a_I)

Los datos espectroscópicos son idénticos con
los del compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo
2 c_I).

15 a_{III}: (XIII, R² = H)

1.) 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran
-2-il-oxi)-(E)-1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2.

20 A partir de 5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-
-(E)-1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 por alcoholación con
ácido 6-bromo-(Z)-4-hexen-1-carboxílico de acuerdo con
las condiciones indicadas en el Ejemplo 1 a_I).

25 RMN: $\delta = 5,3 - 5,8$ ppm (m) $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ 4 Prot.
IR: 1680 cm^{-1} \vee C=O
1705 cm^{-1} \vee C=O

2.) 1-(6-carboxi-(E)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-(E)-1-octen-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2.

A partir de 5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-(E)-1-octen-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 por alcoholación con ácido 6-bromo-(E)-4-hexen-1-carboxílico de acuerdo con las condiciones indicadas en el Ejemplo 1 a_I).

RMN: δ = 5,3 - 5,8 ppm (m) $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ 4 Prot.

IR: 1680 cm⁻¹ $\sqrt{\text{C}=\text{O}}$

1705 cm⁻¹ $\sqrt{\text{C}=\text{O}}$

b_{III}: (I, R²=H)

1.) 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

A partir de 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-(E)-1-octen-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2, análogamente al Ejemplo 2 c_I pero utilizando una mezcla de 100 ml de etanol y 50 ml de ácido oxálico acuoso al 6% en lugar de metanol como medio de reacción.

RMN δ = 5,3 - 5,8 ppm (m) $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ 4 Prot.

IR: 1680 cm⁻¹ $\sqrt{\text{C}=\text{O}}$

1705 cm⁻¹ $\sqrt{\text{C}=\text{O}}$

2.) 1-(6-carboxi-(E)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-(E)-1-octen-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

A partir de 1-(6-carboxi-(E)-2-hexen-1-il)-

-5- $\overline{3}$ -(tetrahidropirran-2-il-oxi)-(E)-1-octen-1-il $\overline{7}$ -pirrolidona-2, análogamente a las condiciones precedentes

RMN: $\delta = 5,3 - 5,8$ ppm (n) $\underline{\text{CH}=\underline{\text{CH}}}$ 4 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} \vee C=O

1700 cm^{-1} \vee C=O

a_{IV}) 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

(I, R² = H).

Análogamente al Ejemplo 1.a_I) a partir de 5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2 y ácido 6-bromo-(Z)-4-hexen-1-carboxílico

RMN: $\delta = 0,9$ ppm (s) C(CH₃)₂ 6 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} \vee C=O

1700 cm^{-1} \vee C=O

a_V: (I)

1.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

0,03 moles de 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2 son disueltos en 75 ml de dietiléter y mezclados con solución etérea de diazometano, hasta que se conserva el color amarillo. El diazometano en exceso es destruido con una

cantidad muy pequeña de ácido acético glacial. Se concentra y, después de la eliminación de la totalidad del disolvente, se obtiene el producto final puro.

Acerca de los datos físicos véase Ejemplo

5 2 c_I1.

2.) 1-(6-isopropoxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

0,02 moles de 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

10 son disueltos en 40 ml de una solución acuosa 0,5 molar de lejía de sosa y agitados a la temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación se concentra y los vestigios de agua resultantes se eliminan en alto vacío. El residuo remanente se disuelve en 75
15 ml de dimetilformamida y se mezcla con 0,025 moles de yoduro de isopropilo. Se agita a la temperatura ambiente durante 7 horas, se mezcla con éter y con agua, la fase acuosa se extrae varias veces con éter, y las fases orgánicas se reúnen, se secan y se concentran. La
20 purificación por cromatografía sobre gel de sílice y por elución con tolueno/acetato de etilo/isopropanol 5: 4: 0,5.

RMN: $\delta = 5,3 - 5,8$ ppm (m) $\underline{\text{CH}=\underline{\text{CH}}}$ 4 Prot.

$\delta = 1,2$ ppm (d) $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$

25 IR: 1680 cm^{-1} \vee C=O

1730 cm^{-1} \vee C=O

a_{VI}) 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-
-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2 (I, R² = H).

5 0,01 moles de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-
-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-pirroli
dona-2 son mezclados con 30 ml de una solución acuosa
0,5 molar de lejía de sosa y son agitados durante
la noche a la temperatura ambiente. Se acidifica con
ácido clorhídrico diluído y la fase acuosa se extrae
varias veces con éter. El residuo que queda después
10 de secar y concentrar el disolvente, puede ser puri-
ficado por cromatografía de modo usual. Acerca de los
datos físicos vease Ejemplo 2 b_{III}1.

Ejemplo 3.

Compuestos de la fórmula general XIX

15 a_I) 5-tetrahidropiran-2-il-oxi-metil-pirrolidona (XIV).

A partir de 5-hidroximetil-pirrolidona y
dihidropirano análogamente a la prescripción del Ejem-
plo 2 a_I).

20 Purificación por cromatografía sobre gel de
sílice con tolueno/acetato de etilo/metanol 5:4:1 co-
mo agente de elución.

RMN: δ = 6,5 ppm (singulete ancho) NH 1 Prot.
 δ = 4,6 ppm (singulete ensanchado) O-CH-O 1 Prot.

25 b_I) 1-alil-5-(tetrahidropiran-2-il-oxi-metil)-pirroli

dona-2 (XV)

A partir de 5-(tetrahidropiran-2-il-oxi-
-metil)-pirrolidona-2 por alcoholación con bromuro
de alilo análogamente al Ejemplo 1 a_I). Cromatogra-
fía sobre gel de sílice. Agente de elución: cloroformo/acetona 8:2

RMN: δ = 5,0 - 6,2 ppm (varios multipletes) $\text{CH}=\text{CH}_2$ 3 Prot.

δ = 4,7 ppm (singulete ensanchado) O- CH -O 1 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\text{C}=\text{O}$

c_I) 1-formilmetil-5-(tetrahidropiran-2-il-oxi-metil)-
-pirrolidona-2 (XVI)

0,02 moles de 1-alil-5-(tetrahidropiran-2-
-il-oxi-metil)-pirrolidona-2 son disueltos en 100 ml
de cloruro de metileno y mezclados con 10 ml de meta-
nol. Se enfría a -78°C y se introduce ozono a esta tem-
peratura, hasta que la solución de color azul ya no se
decolora. La mezcla de reacción es calentada a -20°C.
A esta temperatura se añaden gota a gota 0,2 moles de
sulfuro de dimetilo. A continuación se retira el baño
de refrigeración y se mantiene el matraz de reacción
durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se concen-
tra y a continuación se cromatografía (gel de sílice,
agente de elución cloroformo/acetona 8:2).

RMN: $\delta = 9,6$ ppm (s) CHO 1 Prot.

$\delta = 4,6$ ppm (singulete ensanchado) O-CH-O 1 Prot.

d_I): (XIX)

1.) 1-(5-carboxi-(Z)-2-penten-1-il)-5-(tetrahidropiran-
-2-il-oxi-metil)-pirrolidona-2

0,1 moles de hidruro de sodio son agitados en 45 ml de dimetilsulfóxido a 60°C, hasta que esté terminado el desprendimiento de hidrógeno. Luego se enfría a la temperatura ambiente y se añaden 0,05 moles de bromuro de 3-carboxi-butil-trifenilfosfonio disueltos en 40 ml de dimetilsulfóxido. Se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente. A continuación se vierten 0,02 moles de 1-formilmetil-5-(tetrahidropiran-2-il-oximetil)-pirrolidona-2 disueltos en 25 ml de dimetilsulfóxido, y luego se calienta a 50°C. A esta temperatura se agita durante 3 horas. Después del enfriamiento a 10°C se agregan 400 ml de agua y se ajusta a pH 2 con solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfato sódico. Se extrae nuevamente con éter, se seca y se concentra. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice. Agente de elución: cloroformo/metanol 95:5.

RMN: $\delta = 9,0$ ppm (señal ancha) COOH 1 Prot.

$\delta = 5,2 - 5,7$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

$\delta = 4,62$ ppm (singulete ensanchado) O-CH-O 1 Prot.

2.) 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(tetrahidropiran-2-il-oximetil)-pirrolidona-2

Reacción análogamente a la prescripción arriba indicada a partir de 1-formilmetil-5-(tetrahidropiran-2-il-oxi-metil)-pirrolidona-2 y bromuro de 4-carboxi-butyl-trifenilfosfonio. Cromatografía sobre gel de sílice. Elución con cloroformo/metanol 95:5.

RMN: $\delta = 9,1$ ppm (señal ancha) COOH 1 Prot.
 $\delta = 5,2 - 5,7$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.
 $\delta = 4,64$ ppm (singulete ensanchado) O-CH-O 1 Prot.

3.) 1-(7-carboxi-(Z)-2-hepten-1-il)-5-(tetrahidropiran-2-il-oxi-metil)-pirrolidona-2

A partir de 1-formil-5-(tetrahidropiran-2-il-oxi-metil)-pirrolidona-2 y bromuro de 5-carboxi-pentil-trifenilfosfonio análogamente a la prescripción arriba indicada. Cromatografía sobre gel de sílice. Disolvente: cloroformo/metanol 95:5.

RMN: $\delta = 9,0$ ppm (señal ancha) COCH 1 Prot.
 $\delta = 5,1 - 5,8$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.
 $\delta = 4,60$ ppm (s) -O-CH-O 1 Prot.
IR: 1680 cm^{-1} $\vee \text{C=O}$
1700 cm^{-1} $\vee \text{C=O}$

a_{II}) 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(tetrahidropiran-

-2-il-oximetil)-pirrolidona-2 (XIX)

A partir de 5-(tetrahidropiran-2-il-oxi-
-metil)-pirrolidona-2 por alcoholación con ácido
6-bromo-(Z)-4-hexen-1-carboxílico de acuerdo con
la prescripción indicada en el Ejemplo 1 a_I).

5

Acerca de los datos físicos vease más arriba.

Ejemplo 4:

Compuestos de la fórmula general XX

10

a_I) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(tetrahidro
piran-2-il-oxi-metil)-pirrolidona-2 (XX).

Por esterificación de 1-(6-carboxi-(Z)-2-
-hexen-1-il)-5-(tetrahidropiran-2-il-oxi-metil)-pirro-
lidona-2 con diazometano análogamente a la prescrip-
ción del Ejemplo 2 a_V).

15

Cromatografía sobre gel de sílice. Disolven-
te tetracloruro de carbono/acetona 7:3.

RMN: $\delta = 5,15 - 5,70$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

$\delta = 4,7$ ppm (singlete ancho) O-CH-O 1 Prct.

20

IR: 1680 cm⁻¹) C=O

1735 cm⁻¹) C=O

a_{II}) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(tetrahidro
piran-2-il-oxi-metil)-pirrolidona-2 (XX)

25

A partir de 5-(tetrahidropiran-2-il-oxi-metil)-

-pirrolidona-2' por alcoholación con éster metílico de ácido 6-bromo-(Z)-4-hexen-1-carboxílico de acuerdo con la prescripción indicada en el Ejemplo 1 a_I. Los datos físicos son idénticos a los arriba indicados.

5

Ejemplo 5:

Compuestos de la fórmula general XXI

a_I) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-hidroxi-metil-pirrolidona-2 (XXI).

10

0,01 moles de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(tetrahidropiran-2-il-oxi-metil)-pirrolidona-2 son disueltos en 50 ml de metanol y puestos en ebullición a reflujo durante 3 horas junto con algunos pequeños granos de ácido para-tolueno sulfónico. Se mezcla con una gota de trietilamina para la neutralización del ácido, se concentra y se cromatografía. (Gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/metanol 5:4:1).

15

20

RMN: $\delta = 5,2 - 5,8$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

$\delta = 4,1$ ppm Espectro de ABX CH₂-OH

$\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH₃

IR: 1680 cm⁻¹ \vee C=O

1735 cm⁻¹ \vee C=O

25

a_{II}) (XXI)

1.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-hidroxi-
-metil-pirrolidona-2

5 Se trata 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-
-(tetrahidropiran-2-il-oxi-metil)-pirrolidona-2 en
metanol con ácido para-toluenosulfónico tal como se
indica en el Ejemplo 5 a_I. Acerca de la cromatogra-
fía y los datos físicos véase allí.

2.) 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-hidroxime-
til-pirrolidona-2

10 Análogamente a la prescripción antedicha
(a_{II}1) utilizando etanol en lugar de metanol. Cromatografía: gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol 5 : 4 : 1,5.

15 RMN: $\delta = 5,2 - 5,8$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.
IR: 1680 cm⁻¹ \checkmark C=O
1730 cm⁻¹ \checkmark C=O

3.) 1-(7-etoxicarbonil-(Z)-2-hepten-1-il)-5-hidroxi-
-metil-pirrolidona-2.

20 A partir de 1-(7-carboxi-(Z)-2-hepten-1-il)-
-5-(tetrahidropiran-2-il-oxi-metil)-pirrolidona-2 por
tratamiento con etanol en presencia de ácido para-to-
luenosulfónico análogamente a la prescripción antedi-
cha (a_{II}1). Comatografía sobre gel de sílice con
25 tolueno/acetato de etilo/etanol 5 : 4 : 1,5 en calidad

de agente de elución.

RMN: $\delta = 5,2 - 5,85$ ppm (m) $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ 2 Prot.

$\delta = 1,35$ ppm (Z) $\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$ 3 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\downarrow \text{C}=\text{O}$

1735 cm^{-1} $\downarrow \text{C}=\text{O}$

a_{III} : (XXI)

1.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-hidroxi
metil-pirrolidona-2.

A partir de 5-hidroximetil-pirrolidona-2
por alcoholación con éster metílico de ácido 6-bromo-
-(Z)-4-hexen-1-carboxílico análogamente al Ejemplo
1 a_{I}).

Acerca de la purificación y los datos fí-
sicos véase arriba.

2.) 1-(6-metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il)-5-hidroxi
metil-pirrolidona-2

A partir de 5-hidroximetil-pirrolidona-2
por alcoholación con éster metílico de ácido 6-bromo-
-(E)-4-hexen-1-carboxílico análogamente al Ejemplo
1 a_{I}).

Cromatografía sobre gel de sílice, agente
eluyente tolueno/acetato de etilo/metanol 5:4:1.

RMN: $\delta = 5,2 - 5,9$ ppm (m) $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ 2 Prot.

$\delta = 3,65$ ppm (s) COOCH_3

IR: 1738 cm^{-1} \checkmark C=O
1680 cm^{-1} \checkmark C=O

a_{IV}) 1-alil-5-hidroximetil-pirrolidona-2 (XXII).

5 Por alcoholación de 5-hidroximetil-pirrolidona-2 con bromuro de alilo análogamente al Ejemplo 1 a_I).

P. de eb. 0,3 mm : 161 - 169°C

RMN: δ = 5,0 - 6,3 ppm (varios multipletes) $\underline{\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2}$ 3 Prot

10 IR: 1680 cm^{-1} \checkmark C=O

b_{IV}) 1-formilmetil-5-hidroximetil-pirrolidona-2- δ -lactol (XXIV)

Por oxonólisis de la 1-alil-5-hidroximetil-pirrolidona-2 análogamente a la prescripción del Ejemplo 3 c_I.

15 Después de la concentración de la mezcla de reacción se recristaliza en etanol el residuo cristalino.

Punto de fusión: 152-154°C

20 b_{IV}) 1-formilmetil-5-hidroximetil-pirrolidona-2- δ -lactol (XXIV)

0,01 moles de 1-formilmetil-5-(tetrahidropiran-2-il-oxi-metil)-pirrolidona-2 son puestos en ebullición a reflujo durante 7 horas en 50 ml de etanol. El producto de reacción cristaliza al concentrar.

25 Punto de fusión: 151-154°C.

c_{IV}:(XXVI)

1.) 1-(5-carboxi-(Z)-2-penten-1-il)-5-hidroxi-
-metil-pirrolidona-2

5

A partir de 1-formilmetil-5-hidroxi-
-metil-pirrolidona-2- δ -lactol y bromuro de 3-carboxi-pro-
pil-trifenilfosfonio análogamente a la prescripción
del Ejemplo 3 d_I).

Cromatografía sobre gel de sílice con agen-
te eluyente cloroformo/metanol 8:2.

10

RMN: $\delta = 5,15 - 5,85$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.
IR: 1680 cm⁻¹ \vee C=O
1703 cm⁻¹ \vee C=O

15

2.) 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-hidroxi-
-metil-pirrolidona-2

A partir de 1-formilmetil-5-hidroxi-
-metil-pirrolidona-2- δ -lactol y bromuro de 4-carboxi-butyl-
-trifenilfosfonio análogamente al Ejemplo 3 d_I).

20

Cromatografía sobre gel de sílice, agente
eluyente cloroformo/metanol 85 : 15.

RMN: $\delta = 5,2 - 5,8$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.
IR: 1700 cm⁻¹ \vee C=O
1680 cm⁻¹ \vee C=O

25

c'_{IV}) 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-hidroxi-
-metil-pirrolidona-2

-pirrolidona-2

A partir de 5-hidroximetil-pirrolidona por alcohilación con ácido 6-bromo-(Z)-4-hexen-1-carboxílico de acuerdo con la prescripción del Ejemplo 1 a_I). Acerca de los

5

datos físicos véase más arriba.
c' _{IV}) 1-(5-carboxi-(Z)-2-penten-1-il)-5-hidroximetil-pirrolidona-2

A partir de 1-(5-carboxi-(Z)-2-penten-1-il)-5-(tetrahidropirran-2-il-oximetil por separación del grupo protector tetrahidropirranilo de acuerdo con la prescripción del Ejemplo 2 b_{III}).

10

Acerca de los datos físicos véase más arriba.

d _{IV}) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-hidroximetil-pirrolidona-2

15

Por esterificación de 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-hidroximetil-pirrolidona-2 con metanol. Reacción análogamente al Ejemplo 5 a_{II}).

Los datos físicos corresponden a los del compuesto del Ejemplo 5 a_I).

20

Ejemplo 6.

Compuestos de la fórmula general I.

a_I: (XXVII)

1.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-formil-pirrolidona-2

25

Por oxidación de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-hidroximetil-pirrolidona-2 análogamente al Ejemplo 1 b_I).

2.) 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-formil-pirrolidona-2

5

Por oxidación de 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-hidroximetil-pirrolidona-2 análogamente al Ejemplo 1 b_I).

3.) 1-(6-metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il)-5-formil-pirrolidona-2.

10

Por oxidación de 1-(6-metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il)-5-hidroximetil-pirrolidona-2 análogamente al Ejemplo 1 b_I).

4.) 1-(7-etoxicarbonil-(Z)-2-hepten-1-il)-5-formil-pirrolidona-2.

15

Por oxidación de 1-(7-etoxicarbonil-(Z)-2-hepten-1-il)-5-hidroximetil-pirrolidona-2 análogamente al Ejemplo 1 b_I). Los compuestos XXVII 1 hasta 4, preparados de este modo, son empleados, a causa de su inestabilidad, sin purificación adicional como producto bruto para la siguiente etapa.

20

b_I: (XXVIII).

De acuerdo con la prescripción indicada en el Ejemplo 1 c_I se sintetizan los siguientes compuestos:

25

1.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-
-oxo-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-
-5-formil-pirrolidona-2 y dimetil-2-oxo-heptil-fos
fonato. Cromatografía: tolueno/acetato de etilo/me
tanol 5:4:0,3.

RMN: $\delta = 5,2 - 5,8$ ppm (m) CH=CH (cis) 2 Prot.
 $\delta = 6,05 - 7,0$ ppm (m) CH=CH (trans) 2 Prot.
 $\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH₃

2.) 1-(6-metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il)-5-(3-oxo-
-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il)-
-5-formil-pirrolidona-2 y el dimetil-2-oxo-heptil-
fosfonato. Cromatografía: tolueno/acetato de etilo/
metanol 5:4:0,3.

RMN: $\delta = 5,1 - 5,9$ ppm (m) CH=CH (trans, no conjugado)
2 Prot.
 $\delta = 6,0 - 6,9$ ppm (m) CH=CH (trans, conjugado)
2 Prot.
 $\delta = 3,75$ ppm (s) COOCH₃

3.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-oxo-
-(E)-1-decen-1-il)-pirrolidona-2

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-

-1-il)-5-formil-pirrolidona-2 y dimetil-2-oxo-nonil-
-fosfonato. Cromatografía: tolueno/acetato de etilo/
metanol 5 : 4 : 0,1.

5 RMN: $\delta = 5,2 - 5,85$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (cis) 2 Prot.
 $\delta = 6,0 - 6,7$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (trans) 2 Prot.
 $\delta = 3,75$ ppm (s) $\text{COO}\underline{\text{CH}}_3$

10 4.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-oxo-
-5-etoxi-4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-
-2

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-
-5-formil-pirrolidona-2 y dimetil-(2-oxo-4-etoxi-
-3,3-dimetil-butil)-fosfonato.

Cromatografía: tolueno/acetato de etilo 5:4.

15 RMN: $\delta = 1,0$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.
 $\delta = 3,7$ ppm (s) $\text{COO}\underline{\text{CH}}_3$
 $\delta = 5,2 - 5,8$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (cis) 2 Prot.

20 5.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-
oxo-5-aliloxi-4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il)-pirroli-
dona-2

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-
-5-formil-pirrolidona-2 y dimetil-(2-oxo-4-aliloxi-
-3,3-dimetil-butil)-fosfonato.

25 Cromatografía: tolueno/acetato de etilo 5:4.

RMN: $\delta = 5,0 - 7,0$ ppm (m) todos los protones olefí-
nicos 6 Prot.

$\delta = 3,65$ ppm (s) COOCH_3

5

6.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -oxo-
-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi-4,4-dimetil-(E)-1-buten-
-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-
-5-formil-pirrolidona-2 y dimetil- $\sqrt{2}$ -oxo-3-(4-clo
rofenoxi)-fenoxi-3,3-dimetil-propil- $\sqrt{7}$ -fosfonato.

10

Cromatografía: cloroformo/acetato de etilo 4:1.

RMN: $\delta = 1,05$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 6,9 - 7,9$ ppm (m) protones aromáticos 8 Prot.

$\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3

15

7.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -oxo-4-
-(3-tieniloxi)-(E)-1-buten-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-
-5-formil-pirrolidona-2 y dimetil- $\sqrt{2}$ -oxo-3-(3-tieni
loxi)-propil- $\sqrt{7}$ -fosfonato.

20

Cromatografía: tetracloruro de carbono/acetona 7:3.

RMN: $\delta = 5,2 - 5,9$ ppm (m) $\text{CH}=\text{CH}$ cis 2 Prot.

$\delta = 6,0 - 6,9$ ppm (m) $\text{CH}=\text{CH}$ trans 2 Prot.

$\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3

25

8.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-oxo-

-6-pentafluoroetil-(E)-1-hexen-1-il)-pirrolidona-2

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-formil-pirrolidona-2 y dimetil-(2-oxo-5-pentafluoroetil-pentil)-fosfonato.

5 Cromatografía : tolueno/acetato de etilo/metanol
5:4:0,5.

RMN: $\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3
 $\delta = 5,2 - 5,9$ ppm (m) $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ cis 2 Prot.
 $\delta = 6,0 - 6,7$ ppm (espectro ABX) $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ trans 2 Prot.

10

9.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-hexen-1-il)-5-(3-oxo-5-ciclopentil-4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

15 A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-formil-pirrolidona-2 y dimetil-(2-oxo-4-ciclopentil-3,3-dimetil-butyl)-fosfonato.

Cromatografía: tolueno/acetato de etilo 5:4.

20 RMN: $\delta = 1,0$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.
 $\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3
 $\delta = 6,0 - 7,0$ ppm (m) $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ trans 2 Prot.

10.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-oxo-5-fenil-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

25 A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-formil-pirrolidona-2 y dimetil-(2-oxo-4-fenil-butyl)-

-fosfonato.

Cromatografía: tetracloruro de carbono/acetona 7:3

RMN: $\delta = 7,3$ ppm (s) · protones aromáticos 5 Prot.

$\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3

$\delta = 5,15 - 5,75$ ppm (m) $\underline{\text{CH=CH}}$ (cis) 2 Prot.

11.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -oxo-5-(4-metil-2-clorofenil)-4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-formil-pirrolidona-2 y dimetil- $\sqrt{2}$ -oxo-4-(4-metil-2-cloro-fenil)-3,3-dimetil-butil- $\sqrt{7}$ -fosfonato.

Cromatografía : tolueno/acetato de etilo 5:4.

RMN: $\delta = 1,0$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 2,3$ ppm (s) CH_3 3 Prot.

$\delta = 6,1 - 6,9$ ppm (m) $\underline{\text{CH=CH}}$ (trans) 2 Prot.

12.) 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-oxo-7-metil-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2.

A partir de 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-formil-pirrolidona-2 y dimetil-(2-oxo-6-metil-heptil)-fosfonato.

Cromatografía : cloroformo/acetato de etilo 4:1

RMN: $\delta = 1,05$ ppm (d) $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$ 6 Prot.

$\delta = 1,3$ ppm (t) $\text{COOCH}_2\underline{\text{CH}_3}$ 3 Prot.

$\delta = 5,2 - 5,9$ ppm (m) $\underline{\text{CH=CH}}$ (cis) 2 Prot.

13.) 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-
-oxo-4,4-dimetil-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

A partir de 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-
-hexen-1-il)-5-formil-pirrolidona-2 y dimetil-(2-oxo-
-3,3-dimetil-heptil)-fosfonato.

5

Cromatografía: tolueno/acetato de etilo/etanol

5 : 4 : 0,3.

RMN: $\delta = 0,95$ ppm (s) C(CH₃)₂ 2 Prot.
 $\delta = 1,25$ ppm (t) COOCH₂CH₃ 3 Prot.
 $\delta = 5,15 - 5,95$ ppm (m) CH=CH (cis) 2 Prot.
 $\delta = 6,0 - 7,05$ ppm (m) CH=CH (trans) 2 Prot.

10

14.) 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -oxo-
-4-(3-trifluorometilfenoxi)-(E)-1-buten-1-il- $\sqrt{7}$ -pirro-
lidona-2

15

A partir de 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-
-formil-pirrolidona-2 y dimetil- $\sqrt{2}$ -oxo-3-(3-trifluoro
metilfenoxi)-propil- $\sqrt{7}$ -fosfonato.

Cromatografía : tolueno/acetato de etilo 5:4

RMN: $\delta = 1,2$ ppm (t) COOCH₂CH₃ 3 Prot.
 $\delta = 4,6$ ppm (s) CH₂-O 2 Prot.
 $\delta = 6,0 - 6,95$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

20

15.) 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -oxo-
-4-(4-clorobenciloxi)-(E)-1-buten-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolido

25

na-2

A partir de 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-
-5-formil-pirrolidona-2 y dimetil- $\sqrt{2}$ -oxo-3-(4-cloro-
benciloxi)-propil $\sqrt{7}$ -fosfonato.

5 Cromatografía : tetracloruro de carbono/acetona 7:3

RMN: $\delta = 4,4$ ppm und $4,6$ ppm (2 singuletes) $\underline{\text{CH}_2}$ -O 4 Prot.
 $\delta = 1,2$ ppm (t) $\text{COOCH}_2\text{-CH}_3$ 3 Prot.
 $\delta = 7,0 - 7,5$ ppm (m) protones aromáticos 4 Prot.

10

16.) 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il-5- $\sqrt{3}$ -oxo-4-
-(2-tienil)-(E)-1-buten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

A partir de 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-
-formil-pirrolidona-2 y dimetil- $\sqrt{2}$ -oxo-3-(2-tienil)-
propil $\sqrt{7}$ -fosfonato.

15

Cromatografía : tolueno/acetato de etilo/etanol 5:4:0,1.
RMN: $\delta = 3,9$ ppm (s) -CH_2 2 Prot.
 $\delta = 7,1 - 7,3$ ppm (m) protones de tiofeno 3 Prot.
 $\delta = 6,0 - 6,90$ ppm (m) $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ (trans) 2 Prot.

20

17.) 1-(7-etoxicarbonil-(Z)-2-hepten-1-il)-5-(3-oxo-
-5-etoxi-4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il)-pirrolido-
na-2

A partir de 1-(7-etoxicarbonil-(Z)-2-hepten-1-il)-5-
-formil-pirrolidona-2 y dimetil-(2-oxo-4-etoxi-3,3-
-dimetil-butyl)-fosfonato.

25

Cromatografía : tolueno/acetato de etilo 5:4.

RMN: $\delta = 1,0$ ppm (s) $C(CH_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 1,2$ ppm (t) $COOCH_2CH_3$ 3 Prot.

$\delta = 6,0 - 6,95$ (m) $\underline{CH=CH}$ (trans) 2 Prot.

5

b_I' 1-6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-oxo-
-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2 (XXVIII)

10

Por alcoholación de 5-(3-oxo-(E)-1-octen-1-il)-pi-
rrrolidona-2 con éster metílico de ácido 6-bromo-
-(Z)-4-hexen-1-carboxílico de acuerdo con la pres-
cripción indicada en el Ejemplo 1 a_I.

Acerca de los datos físicos y de la cromatografía
véase bajo el Ejemplo 6 b_I1.

c_I: (I).

15

La reducción de las cetonas α , β -insaturadas (XXVIII)
precedentemente descritas, para formar los compuestos
de la fórmula I se lleva a cabo tal como se describe
en el Ejemplo 1 d_I). En particular se preparan en tal
caso los siguientes compuestos:

20

1.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-
-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-
-(3-oxo-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2.

25

Acerca de los datos físicos y de la cromatografía
véase Ejemplo 2 c_I1.

2.) 1-(6-metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-
-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il)-5-
-(3-oxo-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2.

5 Acerca de los datos físicos véase Ejemplo 2 c_I5.

3.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-
-1-decen-1-il)-pirrolidona-2

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-
-(3-oxo-(E)-1-decen-1-il)-pirrolidona-2.

10 Cromatografía : tolueno/acetato de etilo/metanol 5:4:0,5

RMN: $\delta = 5,2 - 5,85$ ppm (m) CH=CH 4 Prot.

$\delta = 3,75$ ppm (s) COOCH₃

IR: 1680 cm⁻¹ \searrow C=O

15 1735 cm⁻¹ \searrow C=O

4.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-
-5-etoxi-4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-
-(3-oxo-5-etoxi-4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il)-pirro-
20 lidona-2.

Acerca de los datos físicos y de la cromatografía véa-
se Ejemplo 2 c_I3.

5.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-
-5-alil-oxi-4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il)-pirrolido
25 na-2

A partir de 1-(6-metoxi-carbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-oxo-5-aliloxi-4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il-pirrolidona-2

Cromatografía: tolueno/acetato de etilo/metanol
5:4:1.

RMN: $\delta = 5,0 - 6,5$ ppm (m) todos los protones olefínicos 6 Prot.

$\delta = 3,65$ ppm (s) COOCH₃

IR: 1680 cm⁻¹ \checkmark C=O
1735 cm⁻¹ \checkmark C=O

6.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5- \sphericalangle 3-hidroxi-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi-4,4-dimetil-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2

15 A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5- \sphericalangle 3-oxo-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi-4,4-dimetil-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2.

Cromatografía : cloroformo/acetato de etilo 4:1

RMN $\delta = 1,05$ ppm (s) C(CH₃)₂ 6 Prot.

$\delta = 6,9 - 7,9$ ppm (m) protones aromáticos 8 Prot

$\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH₃

IR: 1680 cm⁻¹ \checkmark C=O
1733 cm⁻¹ \checkmark C=O

25 7.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5- \sphericalangle 3-hidroxi-

-4-(3-tieniloxi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-
-5-3-oxo-4-(3-tieniloxi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2.

5 Cromatografía: tolueno/acetato de etilo/etanol 6:4:0,2.

RMN: $\delta = 5,3 - 5,6$ ppm (m) $\underline{\text{CH}=\underline{\text{CH}}}$ 4 Prot.

$\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3

IR: 1680 cm^{-1} $\downarrow \text{C}=\text{O}$

1738 cm^{-1} $\downarrow \text{C}=\text{O}$

10

8.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-
-6-pentafluoroetil-(E)-1-hexen-1-il)-pirrolidona-2

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-
-(3-oxo-6-pentafluoroetil-(E)-1-hexen-1-il)-pirrolidona-2.

15

Cromatografía : tolueno/acetato de etilo/metanol
5:4:0,5.

RMN: $\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3

$\delta = 5,2 - 5,6$ ppm (m) $\underline{\text{CH}=\underline{\text{CH}}}$ 4 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\downarrow \text{C}=\text{O}$

1730 cm^{-1} $\downarrow \text{C}=\text{O}$

20

9.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-
-5-ciclopentil-4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

25

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-hexen-1-il)-5-(3-oxo-5-ciclopentil-4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

Cromatografía : tolueno/acetato de etilo/metanol

5 : 4 : 0,3.

RMN: $\delta = 0,9$ ppm (s) $C(CH_3)_2$ 6 Prot.
 $\delta = 3,7$ ppm (s) $COOCH_3$
 $\delta = 5,3 - 5,5$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

10 IR: 1680 cm^{-1} \downarrow C=O
1740 cm^{-1} \downarrow C=O

10.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-5-fenil-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2.

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-oxo-5-fenil-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2.

15

Cromatografía : tolueno/acetato de etilo/metanol 5 : 4 : 0

RMN: $\delta = 7,3$ ppm (s) protones aromáticos 5 Prot.
 $\delta = 3,7$ ppm (s) $COOCH_3$
 $\delta = 5,15 - 5,50$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

20

17 IR: 1730 cm^{-1} \downarrow C=O
1680 cm^{-1} \downarrow C=O

11.) 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-5-(4-metil-2-cloro-fenil)-4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

25

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-
-5- $\sqrt{3}$ -oxo-5-(4-metil-2-cloro-fenil)-4,4-dimetil-(E)-
-1-penten-1-il-7-pirrolidona-2.

Cromatografía : tolueno/acetato de etilo: 5:4.

5

RMN: $\delta = 1,0$ ppm (s) $C(CH_3)_2$ 6 Prot.
 $\delta = 2,3$ ppm (s) CH_3 3 Prot.
 $\delta = 5,3 - 5,7$ ppm $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

IR: 1740 cm^{-1} $\sqrt{C=O}$
1680 cm^{-1} $\sqrt{C=O}$

10

12) 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-
-7-metil-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

A partir de 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-
-(3-oxo-7-metil-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2.

15

Cromatografía : cloroformo/acetato de etilo/etanol
8: 2 : 0,5.

RMN: $\delta = 1,0$ ppm (d) $CH(CH_3)_2$ 6 Prot.
 $\delta = 1,25$ ppm (Z) $COOCH_2CH_3$ 3 Prot.
 $\delta = 5,2 - 5,5$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

20

IR: 1730 cm^{-1} $\sqrt{C=O}$
1675 cm^{-1} $\sqrt{C=O}$

13.) 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-
-4,4-dimetil-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

25

A partir de 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-

3-11-77

-(3-oxo-4,4-dimetil-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2.

Acerca de los datos físicos véase Ejemplo 2 c_I2.

5 14.) 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
-4-(3-trifluorometilfenoxi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirro-
lidona-2

A partir de 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-
- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(3-trifluorometilfenoxi)-(E)-1-buten-1-il-7-
pirrolidona-2.

10 Acerca de los datos físicos véase Ejemplo 2 c_I4.

15.) 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
-4-(4-clorobenciloxi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-
-2

15 A partir de 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-
- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(4-clorobenciloxi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirro-
lidona-2

Cromatografía : tetracloruro de carbono/acetona 7:3.

20 RMN: $\delta = 5,1 - 5,4$ ppm (m) $\underline{\text{CH}=\text{CH}}$ 4 Prot.
 $\delta = 1,1$ ppm (t) $\text{COOCH}_2\text{-CH}_3$ 3 Prot.
 $\delta = 7,0 - 7,5$ ppm (m) protones aromáticos 4 Prot.

IR: 1735 cm^{-1} $\sqrt{\text{C}=\text{O}}$
1680 cm^{-1} $\sqrt{\text{C}=\text{O}}$

25 16.) 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-
-4-(2-tienil)-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2

A partir de 1-(6-etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-
-5-[3-oxo-4-(2-tienil)-(E)-1-buten-1-il]-pirrolido
na-2.

Cromatografía : tolueno/acetato de etilo/etanol

5 5:4:0,5.

RMN: $\delta = 7,1 - 7,3$ ppm (m) protones de tiofeno 3 Prot.

$\delta = 5,2 - 5,6$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

IR: 1740 cm^{-1} \vee C=O

10 1680 cm^{-1} \vee C=O

17.) 1-(7-etoxicarbonil-(Z)-2-hepten-1-il)-5-(3-hidroxi-
-5-etoxi-4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-
-2

15 A partir de 1-(7-etoxicarbonil-(Z)-2-hepten-1-il)-5-
-(3-oxo-5-etoxi-4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il)-pirro-
lidona-2.

Cromatografía: tolueno/acetato de etilo/etanol 5:4:0,5.

RMN: $\delta = 0,9$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

20 $\delta = 1,2$ ppm (t) $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 3 Prot.

$\delta = 5,15 - 5,5$ ppm (m) CH=CH 4 Prot.

IR: 1738 cm^{-1} \vee C=O

1680 cm^{-1} \vee C=O

a_{II} : (XXVII, $\text{R}^2=\text{H}$)

25 1.) 1-(5-carboxi-(Z)-2-penten-1-il)-5-formil-pirroli-

dona-2

Por oxidación de 1-(5-carboxi-(Z)-2-penten-1-il)-5-hidroximetil-pirrolidona-2 análogamente al Ejemplo 1 b_I.

5 2.) 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-formil-pirrolidona-2

Por oxidación de 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-hidroximetil-pirrolidona-2 análogamente al Ejemplo 1 b_I.

10 Los aldehídos preparados de este modo son empleados para la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de producto bruto.

b_{II}: (XXVIII, R² = H)

15 1.) 1-(5-carboxi-(Z)-2-penten-1-il)-5-(3-oxo-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

A partir de 1-(5-carboxi-(Z)-2-penten-1-il)-5-formil-pirrolidona-2 y dimetil-(2-oxo-3,3-dimetil-4-etoxi-butyl)-fosfonato análogamente al Ejemplo 1 c_I.

20 Cromatografía: acetato de etilo/ácido acético glacial 98:2.

RMN: $\delta = 1,0$ ppm (s) C(CH₃)₂ 6 Prot.

$\delta = 5,2 - 5,5$ ppm (m) CH=CH cis 2 Prot.

$\delta = 6,1 - 6,9$ ppm (m) CH=CH trans 2 Prot.

25 2.) 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-oxo-(E)-1-

-octen-1-il)-pirrolidona-2

A partir de 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-formil-pirrolidona-2 y dimetil-2-oxo-heptil-fosfonato análogamente al Ejemplo 1 c_I.

5 Cromatografía: acetato de etilo/ácido acético glacial 98:2.

RMN: $\delta = 5,2 - 5,85$ ppm (m) CH=CH (cis) 2 Prot.
 $\delta = 5,0 - 6,95$ ppm (m) CH=CH (trans) 2 Prot.

10 b'_{II}) 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-oxo-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2 (XXVIIII, R²=H).

A partir de 5-(3-oxo-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2 por alcoholación con ácido 6-bromo-(Z)-4-hexen-1-carboxílico de acuerdo con el Ejemplo 1 a_I.

15 Acerca de los datos físicos y de la purificación véase lo que antecede.

c_{II} : (I, R²=H).

1.) 1-(5-carboxi-(Z)-2-penten-1-il)-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

20 A partir de 1-(5-carboxi-(Z)-2-penten-1-il)-5-(3-oxo-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2 análogamente al Ejemplo 1 d_I.

Cromatografía : acetato de etilo/ácido acético glacial 98 : 2.

25

RMN: $\delta = 1,0$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.
 $\delta = 5,2 - 5,5$ ppm (m) $\text{CH}=\text{CH}$ 4 Prot.

IR: 1705 cm^{-1} $\downarrow \text{C}=\text{O}$
 1680 cm^{-1} $\downarrow \text{C}=\text{O}$

5 2.) 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-(E)-
-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

A partir de 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-oxo-
-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2 análogamente al Ejem-
plo 1 d_I.

10 Cromatografía : acetato de etilo/ácido acético glacial
97,5 : 2,5.

RMN: $\delta = 5,3 - 5,7$ ppm (m) $\text{CH}=\text{CH}$ 4 Prot.
IR: 1700 cm^{-1} $\downarrow \text{C}=\text{O}$
 1682 cm^{-1} $\downarrow \text{C}=\text{O}$

15

a_{III}: (I, R²=H)

1.) 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-(E)-
-1-decen-1-il)-pirrolidona-2

20 A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-
-(3-hidroxi-(E)-1-decen-1-il)-pirrolidona-2 análoga-
mente al Ejemplo 2 a_{VI}.

Cromatografía : acetato de etilo/ácido acético gla-
cial 98:2.

25 RMN: $\delta = 5,2 - 5,65$ ppm (m) $\text{CH}=\text{CH}$ 4 Prot.
IR: 1680 cm^{-1} $\downarrow \text{C}=\text{O}$
 1705 cm^{-1} $\downarrow \text{C}=\text{O}$

2.) 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi-4,4-dimetil-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2

5 A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi-4,4-dimetil-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2 análogamente al Ejemplo 2 a_{VI}.

Cromatografía: ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 6:4:0,1.

10 RMN: $\delta = 1,05$ ppm (s) C(CH₃)₂ 6 Prot.
 $\delta = 6,9 - 7,9$ ppm (m) protones aromáticos 8 Prot.
IR: 1680 cm⁻¹ \vee C=O
1700 cm⁻¹ \vee C=O

15 3.) 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-6-pentafluoroetil-(E)-1-hexen-1-il)-pirrolidona-2

A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-6-pentafluoroetil-(E)-1-hexen-1-il)-pirrolidona-2 análogamente al Ejemplo 2 a_{VI}.

20 Cromatografía : tolueno/acetato de etilo/ácido acético glacial 5:4:0,1.

25 RMN: $\delta = 5,2 - 5,45$ ppm (m) CH=CH 4 Prot.
IR: 1585 cm⁻¹ \vee C=O
1705 cm⁻¹ \vee C=O

4.) 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5- β -hidroxi-5-(4-metil-2-cloro-fenil)-4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il- γ -pirrolidona-2

5 A partir de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5- β -hidroxi-5-(4-metil-2-cloro-fenil)-4,4-dimetil-(E)-1-penten-1-il- γ -pirrolidona-2.

Cromatografía : ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 6:4:0,1.

10 RMN: $\delta = 0,9$ ppm (s) $C(CH_3)_2$ 6 Prot.
 $\delta = 2,3$ ppm (s) CH_3 3 Prot.
 $\delta = 5,3 - 5,7$ ppm $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

IR: 1705 cm^{-1} $\vee C=O$
1680 cm^{-1} $\vee C=O$

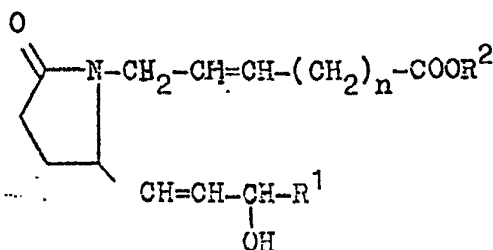
15

REIVINDICACIONES

1^a. - Procedimiento para la preparación de pi-
rrolidonas de la fórmula I

5

10



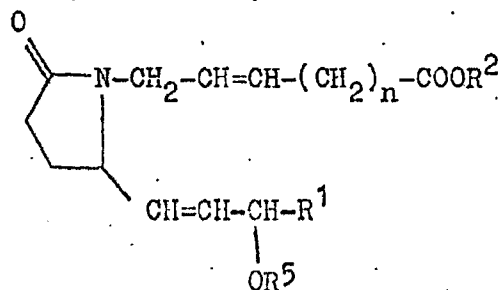
en la cual R¹ significa un radical hidrocarbonado ali-
fático de cadena recta, ramificado, saturado o insa-
turado, de 1 a 10 átomos de carbono, o un radical
hidrocarbonado cicloalifático de 3 a 7 átomos de car-
bono, los cuales pueden estar sustituidos con a) un
radical alcoxi, alcohiltio, alqueniloxi o alqueniltio
de cadena recta o ramificado de 1 a 5 átomos de car-
bono; b) un radical fenoxi, que a su vez puede estar
monosustituído o disustituído con un grupo alcoholo
de 1 a 3 átomos de carbono eventualmente sustituido
con halógeno, o con átomos de halógeno, con un radi-
cal fenoxi eventualmente sustituido con halógeno, o con
un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; c) un ra-

25

dical furiloxi, tieniloxi o benciloxi, los cuales a su vez pueden estar monosustituídos o disustituídos en el núcleo con un grupo alcohol de 1 a 3 átomos de carbono eventualmente sustituido con halógeno, o con átomos de halógeno o con un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; d) un grupo trifluorometilo o pentafluorocetilo; e) un radical cicloalcohol de 3 a 7 átomos de carbono; f) un radical fenilo, tienilo o furilo, los cuales a su vez pueden estar monosustituídos o disustituídos con un grupo alcohol de 1 a 3 átomos de carbono eventualmente sustituido con halógeno, o con átomos de halógeno o con un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; R² significa un radical hidrocarbonado alifático o cicloalifático de cadena recta, ramificado, saturado o insaturado de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado aralifático de 7 u 8 átomos de carbono; y n significa los números dos, tres o cuatro; así como los ácidos libres de estos compuestos y sales metálicas o amónicas fisiológicamente compatibles, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula XIII

25

9-7-77



XIII

5

en donde R^1 , R^2 y n tienen los significados mencio-
 nados con ocasión de la fórmula I, R^2 puede signifi-
 10 car también hidrógeno y R^5 representa un grupo pro-
 tector fácilmente separable en condiciones ácidas,
 se separa el grupo R^5 ; y el compuesto de la fórmu-
 la I se transforma eventualmente en el ácido libre,
 en una sal metálica o amínica fisiológicamente com-
 15 patible o en un éster.

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
 PIRROLIDONAS.

Tal y como se ha descrito en la Memoria
 que antecede y para los fines que se han especifi-
 20 cado.

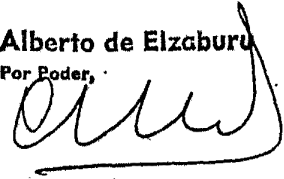
25

9-7-77

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

Madrid, 13 JULIO 77
P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,



9-7-77
TGG.