



(10) ES	(11) NUMERO 454.346	(16) A1
	(22) FECHA DE PRESENTACION 17-12-76	

P. - 64.449  
HOE 75/F 333

**PATENTE DE INVENCION**

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO P 25 57 336.8	(32) FECHA 19-12-75	(33) PAIS Rep. Fed. Alemana.
---	------------------------	---------------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D, A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS PIRROLIDONAS"
---

(71) SOLICITANTE (S) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
--

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

(72) INVENTOR (ES) Dr. Dieter-Bernd Reuschling, Dr. Adolf Linkies, Dr. Klaus Kühlein, Dr. Hermann Teufel y Dr. Bernward Schölkens.
---

(73) TITULAR (ES)
-------------------

(74) REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ
---

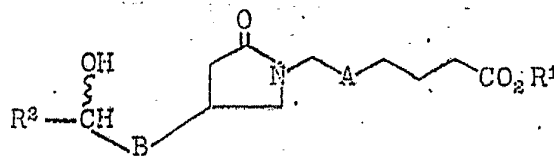
LFG

**POOR  
QUALITY**

Las prostaglandinas naturales poseen un esqueleto carbonado en general de 20 átomos de carbono. Se diferencian por el número de los grupos hidroxilo y de los dobles enlaces. Dado que desarrollan al mismo tiempo un gran número de efectos fisiológicos y poseen sólo un corto tiempo de valor mitad de actividad en el organismo, se establecen límites para su utilización como agentes terapéuticos.

La búsqueda de prostaglandinas con mayor tiempo de valor mitad y mayor efecto específico va ganando por lo tanto crecientemente en importancia.

El presente invento concierne a nuevas pirrolidonas con efecto a modo de prostaglandinas de la fórmula



en donde

$R^1$  significa hidrógeno, un radical hidrocarbonado alifático de bajo peso molecular o un radical hidrocarbonado cicloalifático o aralifático de 3 a 8 átomos de carbono;

$R^2$  significa un radical alcoholilo de 1 a 10 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, que a su vez puede estar sustituido con un radical O-alcoholilo de 1 a 5 átomos de carbono, con un radical fenoxi, que puede estar sustituido de

una a tres veces, preferiblemente una a dos veces, con grupos alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono eventualmente sustituidos con halógeno, y/o con átomos de halógeno, un radical cicloalcoholo de 3 a 7 miembros del anillo o un radical fenilo, que a su vez puede estar sustituido por uno hasta tres, preferiblemente uno o dos grupos alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono;

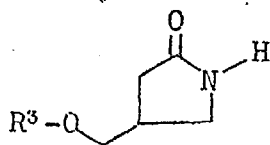
A significa un grupo  $-C=C-$  ó  $-CH=CH-$  (cis) ó  $-CH_2-CH_2-$  y

B significa un grupo  $-CH=CH-$  (trans) o, cuando A  $=-CH_2-CH_2-$ , también un grupo  $-CH_2-CH_2-$

así como las sales metálicas y amínicas fisiológicamente compatibles de los ácidos libres.

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

a) se hace reaccionar una pirrolidona de la fórmula



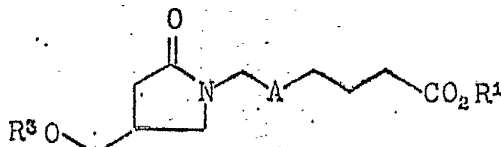
II

en donde  $R^3$  representa un grupo fácilmente separable en medio ácido, en presencia de una base fuerte, con un compuesto halogenado de la fórmula



III

5 en donde  $\text{R}^1$  y A tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I,  $\text{R}^1$  no es hidrógeno, Hal es cloro, bromo o yodo,  
para formar un compuesto de la fórmula

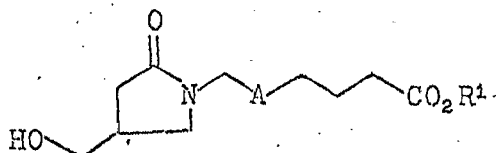


IV

y eventualmente

- 15 a<sub>1</sub>) cuando en el compuesto de la fórmula IV A es igual a  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ , se hidrogena parcialmente este grupo, resultando un compuesto de la fórmula IV en que A es igual a  $-\text{CH}=\text{CH}-$  (cis)  
o  
a<sub>2</sub>) cuando en el compuesto de la fórmula IV A es igual a  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  o  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , se perhidrogena este grupo, resultando un  
20 compuesto de la fórmula IV en que A es igual a  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;  
b) se separa el grupo protector  $\text{R}^3$  en un compuesto de la fórmula IV en condiciones ácidas, resultando un alcohol de la fórmula V, en donde  $\text{R}^1$  y A tienen uno de los significados  
25 indicados con ocasión de la fórmula I excepto  $\text{R}^1 = \text{hidró}$

geno;



V

5

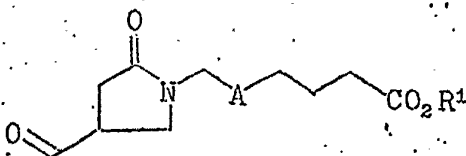
y eventualmente

b<sub>1</sub>) cuando en el compuesto de la fórmula V A es igual a  
 $-C\equiv C-$  se hidrogena parcialmente este grupo, resultando un  
 10 compuesto de la fórmula V en que A es igual a  $-HC=CH-$  (cis),

o

b<sub>2</sub>) cuando en el compuesto de la fórmula V A es igual a  
 $-C\equiv C-$  o  $-CH=CH-$ , se perhidrogena este grupo, resultando un  
 compuesto de la fórmula V en que A es igual a  $-CH_2-CH_2-$ ;

15 c) se oxida el alcohol de la fórmula V obtenido, obteniéndose  
 se un aldehído de la fórmula

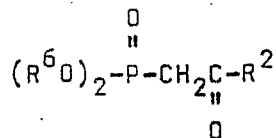


VI

20

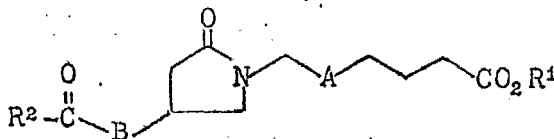
en donde R<sup>1</sup> y A tienen los significados indicados con oca-  
 sión de la fórmula I, excepto R<sup>1</sup> = H;

d) se hace reaccionar el aldehído de la fórmula VI obtenido  
 25 con un fosfonato de la fórmula



VII

5 en donde  $R^2$  tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I y  $R^6$  significa un radical alcoholo ( $C_1-C_4$ ) no ramificado, para formar un compuesto de la fórmula



VIII

10 en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y A tienen uno de los significados mencionados con ocasión de la fórmula I, excepto  $R^1 =$  hidrógeno, y

15 B representa un grupo  $-CH=CH-$  (trans);

e) en el compuesto de la fórmula VIII obtenido se reduce el grupo cetocarbonilo, formándose un compuesto de la fórmula I en que B es igual a  $-CH=CH-$ ; y eventualmente

e<sub>1</sub>) se hidrogena parcialmente un compuesto de la fórmula I,

20 así obtenido, en que A es igual a  $-C\equiv C-$  y B es igual a  $-CH=CH-$  (trans), formándose un compuesto de la fórmula I en que A es igual a  $-CH=CH-$ , (cis) y B es igual a  $-CH=CH-$  (trans); o

e<sub>2</sub>) en un compuesto de la fórmula I, así obtenido, se parhi

25 drogena el grupo B y un grupo A insaturado presente, formán

dose un compuesto de la fórmula I en que A es igual a  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  y B es igual a  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ; y

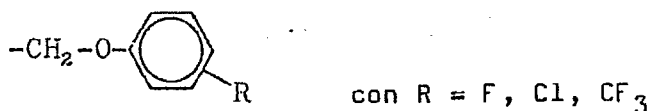
f) eventualmente se transforman compuestos de la fórmula I, así obtenidos, de modo en sí usual, en los ácidos libres o en sus sales metálicas o amínicas fisiológicamente compatibles.

Se prefieren los siguientes sustituyentes:

De los significados mencionados para  $R^1$ , radicales alcoholo ( $C_1-C_4$ ) saturados, preferiblemente el radical metilo, además radicales cicloalcoholo de 5 a 7 átomos de carbono y radicales aralcoholo de 7 a 8 átomos de carbono, especialmente el radical bencilo,

de los significados mencionados para  $R^2$  radicales alcoholo de 3 a 8 átomos de carbono, radicales cicloalcoholo de 5 a 7 átomos de carbono así como el radical fenilo, un radical fenilo sustituido con uno a tres grupos metilo. Se prefieren además para  $R^2$  radicales de la fórmula  $-\text{C}(\text{R}')_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}''$  en que  $\text{R}'$  representa un radical alcoholo ( $C_1-C_3$ ) con la condición de que los dos  $\text{R}'$  pueden ser diferentes, y en que  $\text{R}''$  significa un radical alcoholo ( $C_1-C_5$ ) o un radical fenilo, que puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor, cloro y/o bromo, con el radical trifluorometilo o con uno hasta tres radicales alcoholo ( $C_1-C_3$ ). Se prefieren especialmente, además de los radicales contenidos en los ejemplos, para  $R^2$  butilo, heptilo, 1,1-dimetil-pentilo, cicloheptilo

así como radicales de la fórmula



5

Las pirrolidonas de la fórmula II utilizadas como compuestos de partida en el procedimiento de acuerdo con el invento pueden ser preparadas a partir de las correspondientes 4-alcoxicarbonil-pirrolidonas (A. Cilkha, E. S. Rachman, J. Rivlin, J. Org. Chem. 26 (1961), 376; K. P. Klein, H. K. Reinschuessel, J. Polym. Soc. A-1, 9 (1971), 2717; P. L. Paytash, E. Sparrow, I. G. Gathe, J. Am. Chem. Soc. 72 (1950), 1415) por reducción, por ejemplo, con hidruros metálicos complejos para formar los correspondientes compuestos hidroximetílicos e introducción del grupo protector R<sup>3</sup>, según métodos usuales.

Como grupos protectores R<sup>3</sup> para las hidroximetilpirrolidonas entran en consideración en primer término los que pueden ser separados en condiciones suaves de reacción, por ejemplo por hidrólisis ácida o por hidrogenación.

Especialmente cumplen esta condición los radicales alilo, bencilo, butilo terciario y clorometilo así como grupos enoléter [E. J. Corey, J. W. Suggs, J. Org. Chem. 38, 3.224 (1973); E. J. Corey, P. A. Grieco, Tetrah. Letters 107 (1972) 7]. Se prefieren acetales.

25

La alcoholación de los compuestos II se lleva a cabo según métodos usuales. En tal caso se procede desprotonizando en el nitrógeno el presente compuesto con una base apropiada, tal como por ejemplo hidróxido de sodio o potasio, amida de sodio o potasio, butilato terciario de potasio, diisopropilamida de litio, pero preferiblemente hidruro de sodio, y añadiendo a continuación el agente de alcoholación como tal sustancia o disuelto en el disolvente oportuno.

Los agentes de alcoholación III utilizados son conocidos y pueden ser preparados según prescripciones de bibliografía (DOS 2.313.868, DOS 1.121.361, DOS 2.121.387 y D. E. Ames, R. E. Bowman y R. G. Mason, J. Chem. Soc. 1950, 174). Para Hal en la fórmula III pueden presentarse los significados cloro, bromo o yodo; en general, no obstante, se emplean los compuestos bromados.

La reacción de la base con los compuestos de la fórmula II se efectúa excluyendo el aire y la humedad. Como disolventes entran en consideración líquidos polares apróticos, tales como por ejemplo dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, dimetoxietano, dimetilformamida, especialmente dimetilsulfóxido. Las temperaturas de reacción se encuentran entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $+80^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $+70^{\circ}\text{C}$ , especialmente entre la temperatura ambiente y  $+50^{\circ}\text{C}$ . La reacción se lleva a cabo en

general disponiendo previamente la base o la pirrolidona en uno de los disolventes mencionados y añadiendo la pirrolidona o la base, con o sin disolvente, de manera tal que se conserve el margen de temperaturas deseado.

5 A continuación se añade nuevamente a la solución así obtenida el agente de alcoholación III de manera tal que no se sobrepase esencialmente por causa de la reacción exotérmica el margen de temperaturas de la mezcla de reacción.

10 Después de terminada la adición se agita posteriormente durante media hasta 12 horas 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 y concentrando las fases orgánicas reunidas. El residuo es purificado en la mayor parte de los casos mediante cromatografía en columna. Con frecuencia, no obstante, los productos resultan ya en estado tan puro que se hace innecesaria  
20 una purificación.

25 Para la separación del grupo protector, los compuestos de la fórmula IV son calentados durante 30 minutos a aproximadamente 50-80°C en presencia de catalizadores ácidos en un alcohol tal como metanol, etanol o isopropa -

nol, preferiblemente  $R^1OH$ . A continuación se neutraliza y se aísla el compuesto de la fórmula V por extracción con un disolvente apropiado, tal como por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo o dietiléter. A continuación se aconseja una purificación por cromatografía.

Una pirrolidona de la fórmula V con  $A = -CH=CH-$  (cis) puede ser preparada también de modo sencillo a partir de la pirrolidona de la fórmula V con  $A = -C\equiv C-$  por hidrogenación parcial. Esta reacción estereoselectiva puede ser llevada a cabo según procedimientos en sí conocidos (H. C. Brown: Hydroboration, W. A. Benjamin Inc., Nueva York, 1962; Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970, volumen XIII/4, páginas 135-41, 206; ibid. volumen V/1 b, 1972, páginas 585 y siguientes).

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

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

También un compuesto de la fórmula V en que

A =  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  puede ser obtenido sin problemas por hidrogenación de los compuestos V con A =  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  y A =  $-\text{CH}=\text{CH}-$  (cis). La reacción puede efectuarse según prescripciones de bibliografía (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970, volumen V/1 a) tanto con procedimientos catalíticos como también con procedimientos no catalíticos; se prefieren procedimientos catalíticos. Estas hidrogenaciones, naturalmente, pueden efectuarse también ya con el compuesto IV. La oxidación de los compuestos de la fórmula V para formar los compuestos de la fórmula VI se efectúa con agentes oxidantes, que son habituales para la oxidación de alcoholes alifáticos para formar aldehídos. Algunos métodos están descritos en Houben-Weyl, volumen VII/1, página 159. Otros agentes oxidantes apropiados son los complejos formados a partir de tioésteres tales como sulfuro de dimetilo o tioanisol con cloro o con N-clorosuccinimida [E. J. Corey, C. U. Kim, J. Org. Chem. 38, 1.233 (1973); E. J. Corey C. U. Kim, J. Am. Chem. Soc. 94, 7586 (1972)]. Además se puede aplicar la oxidación con dimetilsulfóxido en las más diferentes condiciones [W. W. Epstein, F. W. Sweat, Chem. Rev. 67, 247 (1967)].

Un procedimiento especialmente preferido lo constituye la oxidación con el complejo de trióxido de cromo y piridina (J. C. Collins, Tetrahedron Letters 1968, 3363). Se prepara en primer término el complejo en un disol

vente inerte, preferiblemente cloruro de metileno, y luego se agrega a  $-10$  hasta  $+10^{\circ}\text{C}$  una solución del alcohol V. La oxidación transcurre rápidamente y está terminada de modo habitual después de 5 a 30 minutos.

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

10 La reacción de los fosfonatos de la fórmula VII con compuestos de la fórmula VI se puede llevar a cabo en las condiciones habituales para la reacción según Horner, por ejemplo en éteres a la temperatura ambiente. Como éteres entran en consideración preferiblemente dietiléter, tetrahidrofurano y dimetoxietano. El fosfonato, para el mejor  
15 completamiento de la reacción, es empleado en exceso. La reacción está terminada habitualmente después de 1 a 5 horas a la temperatura ambiente. El producto de reacción de la fórmula VIII es luego aislado desde la mezcla de reacción por procedimientos usuales y es purificado por cromatografía en columna.  
20

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

25 Compuestos de la fórmula I son obtenidos a par

tir de compuestos de la fórmula VIII mediante el tratamiento con un agente reductor, que hace posible una reducción selectiva de un grupo ceto para formar un grupo hidroxilo. Agentes reductores preferidos son hidruros metálicos complejos, especialmente borohidruros tales como borohidruro de sodio, borohidruro de zinc o perhidro-9b-borafenalcoholhidruro de litio [H. C. Brown, W. C. Dickason, J. Am. Chem. Soc. 92, 709 (1970)]. Habitualmente la reducción se lleva a cabo entre 0 y 50°C en un disolvente inerte frente a los hidruros, tal como dietiléter, dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano o dietilenglicoldimetiléter. En algunos casos es ventajoso llevar a cabo la reducción según Meerwein-Ponndorf-Verley [J. Bowler y K. B. Mallion, Synthetic Commun. 4(4), 211 (1974) y A. L. Wilds, "Reduction with Aluminium Alkoxides", Organic Reactions, volumen 2, 178 (1944)], formándose al mismo tiempo el éster isopropílico. Los diastereoisómeros formados en la reducción pueden ser desdoblados con ayuda de los métodos usuales, tales como cromatografía en capa gruesa o cromatografía en columna.

Compuestos de la fórmula I con A =  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  y B =  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  se obtienen por hidrogenación de compuestos de la fórmula I con A =  $-\text{C}\equiv\text{C}$ , A =  $-\text{CH}=\text{CH}-$  (cis), A =  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  y B =  $-\text{CH}=\text{CH}-$  (trans). La reacción se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos análogos a los conocidos en la bibliografía, tal como se indicaron precedentemente.

La transformación de los ésteres de la fórmula I en los ácidos libres se realiza por uno de los métodos de saponificación habituales.

5 La preparación de sales farmacológicamente compatibles a partir de los ácidos se efectúa de modo usual. Se disuelve el ácido en un disolvente, tal como agua, metanol, tetrahidrofurano, se neutraliza con la oportuna base orgánica o inorgánica y luego se agrega, caso de que no precipite la sal, un disolvente de polaridad apropiada tal como  
10 metanol, etanol, dioxano, o se concentra por evaporación hasta sequedad.

De las bases inorgánicas se prefieren los hidróxidos de metales alcalinos y de metales alcalino-térreos. De las bases orgánicas pueden entrar en consideración aminas primarias, secundarias y terciarias tales como por ejemplo  
15 metilamina, dimetilamina, trimetilamina, feniletilamina, etilendiamina, alilamina, piperidina, mosfolina y pirrolidona. También entran en consideración aminas que además contienen grupos hidrófilos tales como etanolamina y efedrina. Como bases cuaternarias entran en consideración, por  
20 ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio e hidróxido de benziltrimetilamonio.

Los ésteres de la fórmula I, los ácidos en los que éstos se basan y las sales fácilmente preparables a partir de ellos manifiestan efectos análogos a los de las pro  
25

taglandinas. Los nuevos compuestos manifiestan propiedades luteolíticas, inhibidoras de la secreción de los jugos estomacales, broncoespasmodíticas y/o antihipertensivas. Además de ello los nuevos compuestos según el invento son útiles y valiosos como productos intermedios para la preparación de otras sustancias con efecto de prostaglandinas.

Para las indicaciones más diferentes posibles entran en consideración las siguientes dosis unitarias o diarias:

10

Efecto broncodilatatorio (como aerosol)

Dosis unitaria: 0,1 - 1.000  $\mu$ g (por pulsación de atomización)

Preferible 1 - 200  $\mu$ g

15 Dosis diaria 0,1 - 10 mg

Efecto hipotensor

Dosis unitaria: 1 - 1.000  $\mu$ g

Preferible 1 - 100  $\mu$ g parenteral (i.v.)

20 Dosis diaria 1 - 10 mg

oral

Dosis unitaria: 0,5 - 1.000  $\mu$ g

Preferible 1 - 500  $\mu$ g oral

25 Dosis diaria 1 mg - 10 mg

Las dosis en el caso de la administración contra perturbaciones gastrointestinales corresponden a las que se mencionan para una utilización como agentes hipotensores.

5 Los compuestos de las fórmulas IV, V, VI y VIII son nuevos y valiosos productos intermedios para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

Ejemplo 1

10

1-(6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)-7-4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona

104 milimoles de hidruro de sodio son dispuestos previamente en 60 ml de dimetilsulfóxido absoluto. A la temperatura ambiente se añaden gota a gota 103 milimoles de 4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona, disueltos en 30 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Se agita a la temperatura ambiente hasta que esté terminado el desprendimiento de hidrógeno. A continuación se añaden gota a gota 104 milimoles de éster metílico de ácido 7-bromo-5-heptanoico, disueltos en 30 ml de dimetilsulfóxido absoluto, enfriando al mismo tiempo a la temperatura ambiente. Después de agitar posteriormente durante 3 a 5 horas se vierte sobre hielo y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas son lavadas varias veces con agua, secadas

15

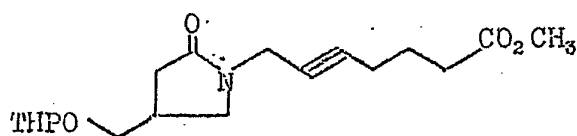
20

25

sobre sulfato de sodio y concentradas por evaporación. La purificación del producto se efectúa por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo). El rendimiento es de 68,5%.

5  $R_F = 0,56$  (en acetato de etilo).

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\bar{\nu} = 2230$  ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ),  $1730$  ( $\text{C}=\text{O}$ ),  $1690$  ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$



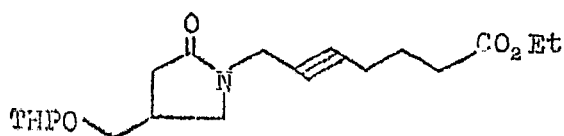
Ejemplo 2:

15 1-[6-carboetoxi-2-hexin-il-(1)]-4-(2-tetrahidropiranyl-oxi metil)-pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (1), empleando éster etílico de ácido 7-bromo-5-heptinoico. Rendimiento: 66%.

$R_F = 0,49$  (en acetato de etilo)

20 IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\bar{\nu} = 2230$  ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ),  $1730$  ( $\text{C}=\text{O}$ ),  $1685$  ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$



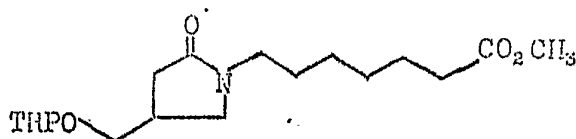
Ejemplo 3:1-[6-carbometoxi-hexanil-(1)]-4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona

5 se obtiene análogamente al Ejemplo (1) por empleo de éster metílico de ácido 7-bromo-heptanoico. Duración de la reacción: 12 horas, rendimiento: 60%.

$R_F = 0,43$  (en acetato de etilo).

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\bar{\nu} = 1730$  (C=O),  $1685$  (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

10

15 Ejemplo 4:1-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona

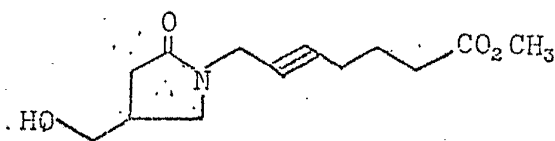
70 milimoles de 1-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona en 150 ml de metanol son mezclados con 3 gotas de ácido clorhídrico concentrado y puestos en ebullición a reflujo durante 45 minutos. A continuación se elimina el disolvente en vacío y se purifica el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice/acetato de etilo para la eliminación de los sub-  
25 productos, luego acetato de etilo/metanol [95:5]). Rendi-

miento: 77%.

$R_F = 0,21$  (en acetato de etilo).

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\bar{\nu} = 3350-3450$  (OH), 2230 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1730 ( $\text{C}=\text{O}$ )  
1685 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$

5 RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = \text{O-CH}_3$  3,65;  $\text{N-CH}_2\text{-C}\equiv$  4,04 ppm



10

Ejemplo 5:

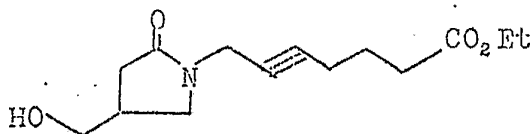
1-(6-carboetoxi-2-hexin-il-(1))7-4-hidroximetil-pirrolidona

15 se obtiene análogamente al Ejemplo (4) partiendo del pro-  
ducto del Ejemplo (2). Rendimiento: 58,5%

$R_F = 0,24$  (en acetato de etilo/etanol  $\overline{95:5}$ ).

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\bar{\nu} 3300-3450$  (OH), 2230 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1725 ( $\text{C}=\text{O}$ ),  
1685 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$

20



Ejemplo 6:

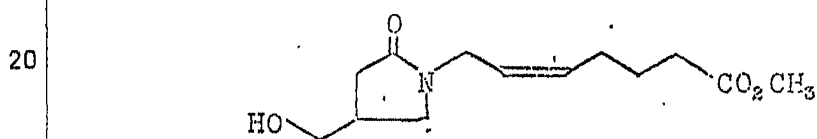
25

1-[6]-carbometoxi-(2)-2-hexen-il-(1)7-4-hidroximetil-pirrolidona.

Se disuelven 10 milimoles de 1-[6]-carbometoxi-  
-2-hexin-il(1)7-4-hidroximetil-pirrolidona (del Ejemplo 4)  
5 en 25 ml de benceno y se añaden a esto 100 mg de Pd/CaCO<sub>3</sub>  
(10% de Pd) y 1 ml de quinoleína. Con buena agitación se  
introduce hidrógeno a 24 hasta 26°C. Después de alrededor  
de 50-60 minutos se han consumido 230 ml de H<sub>2</sub>, y la reac-  
ción pasa a detenerse. Para el tratamiento, el catalizador  
10 es filtrado con succión, lavado posteriormente con benceno  
y los productos filtrados son extraídos por agitación con  
ácido sulfúrico diluido para eliminar la quinoleína. Des-  
pués del secado y la concentración por evaporación de la fa-  
se orgánica se obtiene el compuesto arriba mencionado en un  
15 rendimiento de 80-85%.

R<sub>F</sub> = 0,20 (en acetato de etilo).

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\bar{\nu}$  = 3350-3500 (OH), 1730 (C=O), 1695 (C=O)  
cm<sup>-1</sup>



Ejemplo 7:

25

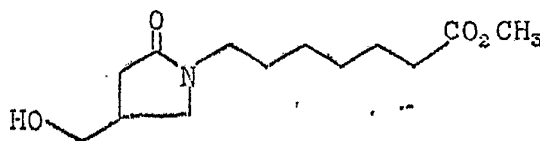
1-[6]-carbometoxi-hexanil-(1)7-4-hidroximetil-pirrolidona.

12 milimoles de 1-[6]-carbometoxi-2-hexin-il-  
 -(1)7-4-hidroximetil-pirrolidona son disueltos en 30 ml de  
 metanol. Después de la adición de 200 mg de Pd/C (9,7% de  
 5 Pd) se introduce hidrógeno a 25°C. Después de alrededor de  
 60 minutos se han consumido 535 ml de hidrógeno, y la reac-  
 ción pasa a detenerse. Para el tratamiento, el catalizador  
 es filtrado con succión y lavado con metanol. Después de la  
 concentración por evaporación se obtiene el compuesto arri-  
 10 ba mencionado con un rendimiento de 90-95%.

$R_F = 0,15$  (en acetato de etilo).

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\bar{\nu} = 3350-3450$  (OH),  $1730$  (C=O),  $1690$  (C=O)  
 $\text{cm}^{-1}$

15

Ejemplo 8:

20

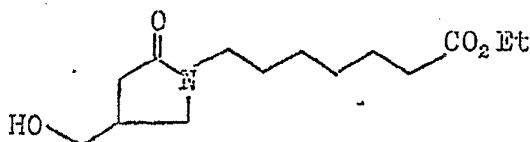
1-[6]-carboetoxi-hexanil-(1)7-4-hidroximetil-pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (7) partiendo del produc-  
 to del Ejemplo (5). Rendimiento: 90-95%.

$R_F = 0,12$  (en acetato de etilo).

25

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\bar{\nu} = 3350-3450$  (OH),  $1730$  (C=O),  $1690$  (C=O)

cm<sup>-1</sup>

5

Ejemplo 9:

10 1-(6-carboetoxi-2-hexin-il-(1))-4-(3-oxo-(E)-1-octen-il-  
-(1))-pirrolidona

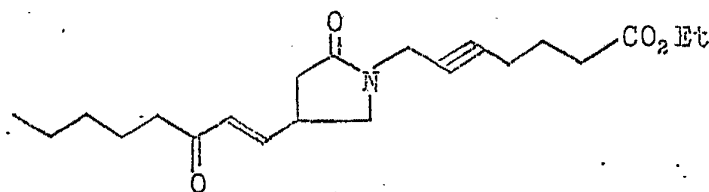
15 a) En una solución agitada de 13,2 g (166 milimoles) de piridina en 200 ml de cloruro de metileno absoluto se incorporan en porciones a la temperatura ambiente 8,3 g (83 milimoles) de trióxido de cromo. Se agita posteriormente durante 20 minutos a la temperatura ambiente, se enfría a 0°C y se añade gota a gota una solución de 10 milimoles de 1-(6-carboetoxi-2-hexin-il-(1))-4-hidroximetil-pirrolidona en 25 ml de cloruro de metileno absoluto en el espacio de 10 minutos. Después de otros 30 minutos se añaden 75 ml de ácido sulfúrico 2 n, la fase orgánica se separa, se seca y se concentra por evaporación en vacío a una temperatura del baño de como máximo 30°C. La 1-(6-carboetoxi-2-hexin-il-(1))-4-formil-pirrolidona así obtenida  $R_f = 0,25$  (en acetato de etilo) es empleada para la siguiente reacción sin purificación adicional.

25

b) A una suspensión de 0,29 g (12,5 milimoles) de hidruro de sodio en 70 ml de dimetoxietano absoluto se añade gota a gota a la temperatura ambiente una solución de 2,44 g (11 milimoles) de dimetil-(2-oxoheptil)-fosfonato en 30 ml de dimetoxietano absoluto. Después de agitar posteriormente durante 1,5 horas a 20°C se añade el aldehido bruto del Ejemplo (9a), disuelto en 15 ml de dimetoxietano absoluto. Se agita posteriormente durante 1,5 horas a 25°C, se acidifica con ácido sulfúrico 2 n (pH = 3-5), la solución se concentra en vacío y el residuo se extrae varias veces con dietiléter. Las fases en éter son secadas y concentradas por evaporación. La 1-[6-carboetoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-il-(1)]-pirrolidona obtenida es purificada por cromatografía en columna (gel de sílice/acetato de etilo).

$R_f = 0,68$  (en acetato de etilo).

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu = 2230$  ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ),  $1735$  ( $\text{C}=\text{O}$ ),  $1695$  ( $\text{C}=\text{O}$ ),  $1640$  ( $\text{C}=\text{C}$ )  $\text{cm}^{-1}$



b') Variante de la etapa de reacción b)

10 milimoles de dimetil-(2-oxoheptil)-fosfona

1 to son dispuestos previamente en 25 ml de dimetoxietano ab-  
soluta y mezclados a  $-70^{\circ}\text{C}$  con 10 milimoles de butil-litio  
en hexano. Después de agitar posteriormente durante 15 minu-  
5 de dimetoxietano absoluto, es añadido gota a gota a  $-70^{\circ}\text{C}$ .  
A continuación se agita ulteriormente durante 10 minutos a  
 $-70^{\circ}\text{C}$  y durante 60 minutos a la temperatura ambiente. Luego  
se ajusta a  $\text{pH} = 3-5$  a  $0^{\circ}\text{C}$  con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2 n. El disolvente or-  
gánico es ampliamente separado por destilación a la tempera-  
10 tura ambiente en vacío. Se mezcla el residuo con dietiléter  
y 30 ml de agua. La fase orgánica es separada y la fase  
acuosa es extraída varias veces con dietiléter. Después del  
secado y la concentración por evaporación de todas las fa-  
ses en éter se obtiene la 1- $\sqrt{6}$ -carboetoxi-2-hexin-il-(1) $\sqrt{7}$ -  
15 -4- $\sqrt{3}$ -oxo-(E)-1-octen-il(1) $\sqrt{7}$ -pirrolidona bruta, que es puri-  
ficada por cromatografía en columna tal como arriba se des-  
cribe.

Ejemplo 10:

20

1- $\sqrt{6}$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -oxo-3-ciclohexil-(E)-  
-1-propen-il-(1) $\sqrt{7}$ -pirrolidona

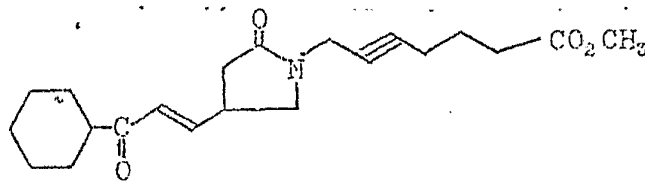
25

se obtiene análogamente al Ejemplo (9a, b) empleando 1- $\sqrt{6}$ -  
-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\sqrt{7}$ -4-hidroximetil-pirrolidona  
(Ejemplo 4) y dimetil-(2-oxo-2-ciclohexil-etil)-fosfonato.

$R_F = 0,73$  (en acetato de etilo)

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\bar{\nu} = 1735$  (C=O), 1695 (C=O), 1640 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$

5



Ejemplo 11:

10

1- $\bar{6}$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\bar{7}$ -4- $\bar{3}$ -oxo-4,4-dimetil-5-  
-etoxi-(E)-1-penten-il-(1) $\bar{7}$ -pirrolidona

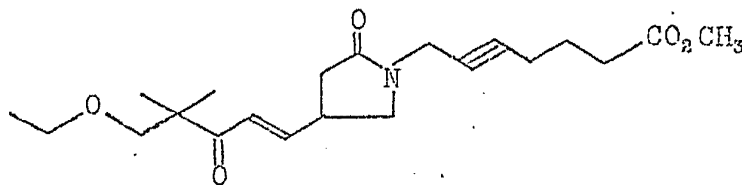
se obtiene análogamente al Ejemplo (9a, b') por empleo de  
1- $\bar{6}$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\bar{7}$ -4-hidroximetil-pirrolidona  
y de dimetil-(2-oxo-3,3-dimetil-4-etoxi-butil)-fosfenato.

15

$R_F = 0,69$  (en acetato de etilo)

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\bar{\nu} = 1735$  (C=O), 1695 (C=O), 1640 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$

20



Ejemplo 12:

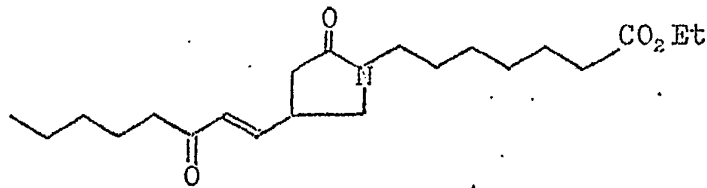
25

1- $\bar{6}$ -carboetoxi-hexanil-(1) $\bar{7}$ -4- $\bar{3}$ -oxo-(E)-1-octen-il-(1) $\bar{7}$ -  
-pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (9a, b') empleando 1- $\overline{6}$ -carboetoxi-hexanil-(1) $\overline{7}$ -4-hidroximetil-pirrolidona (Ejemplo 8) y dimetil-(2-oxo-heptil)-fosfonato.

$R_F = 0,54$  (en acetato de etilo)

5 IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\checkmark = 1730$  (C=O), 1690 (C=O), 1640 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$



10

Ejemplo 13:

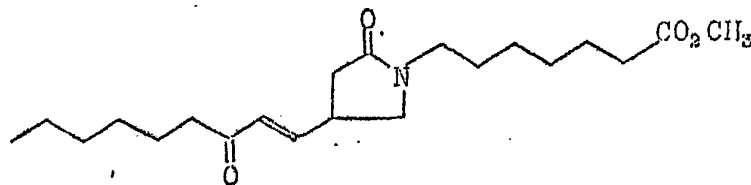
1- $\overline{6}$ -carbometoxi-hexanil-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -oxo-(E)-1-nonenil-(1) $\overline{7}$ -  
-pirrolidona

15 se obtiene análogamente al Ejemplo (9a, b') empleando 1- $\overline{6}$ -carbometoxi-hexanil-(1) $\overline{7}$ -4-hidroximetil-pirrolidona y dimetil-(2-oxo-octil)-fosfonato.

$R_F = 0,64$  (en acetato de etilo)

20 IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\checkmark = 1730$  (C=O), 1690 (C=O), 1640 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$

20



25

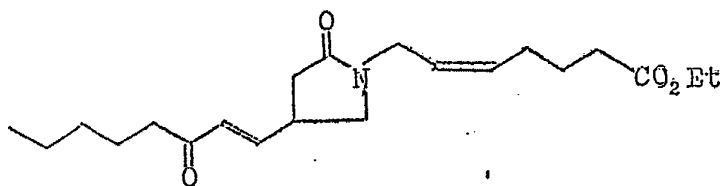
Ejemplo 14:

1-(6-carboetoxi-(Z)-2-hexen-il-(1))7-4-(3-oxo-(E)-1-octen-il-(1))7-pirrolidona

5 se obtiene análogamente al Ejemplo (9a, b) empleando 1-(6-carboetoxi-(Z)-2-hexen-il-(1))7-4-hidroximetil-pirrolidona, obtenida a partir del producto del Ejemplo (5) por reducción análogamente al Ejemplo (6), y dimetil-(2-oxo-heptil)-fosfonato.

10  $R_F = 0,67$  (en acetato de etilo)

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\bar{\nu} = 1735$  (C=O), 1690 (C=O), 1640 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$

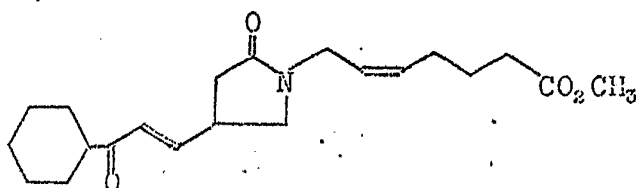
Ejemplo 15:

1-(6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1))7-4-(3-oxo-3-ciclohexil-(E)-1-propen-il-(1))7-pirrolidona

20 se obtiene análogamente al Ejemplo (9a, b') empleando 1-(6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1))7-4-hidroximetil-pirrolidona (Ejemplo 6) y dimetil-(2-oxo-2-ciclohexil-etil)-fosfonato.

$R_F = 0,70$  (en acetato de etilo)

25 IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\bar{\nu} = 1730$  (C=O), 1690 (C=O), 1640 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$



5

Ejemplo 16:

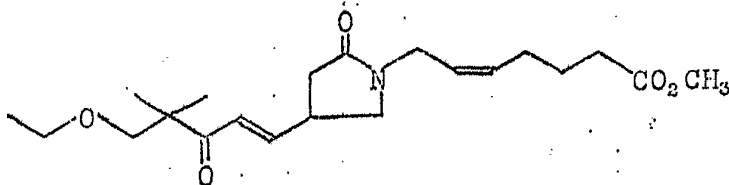
1-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-[3-oxo-4,4-dimetil-  
-5-etoxi-(E)-1-penten-il-(1)]-pirrolidona.

10 se obtiene análogamente al Ejemplo (9a, b') empleando 1-[6-  
-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona  
y dimetil-(2-oxo-3,3-dimetil-4-etoxi-butyl)-fosfonato.

$R_f = 0,69$  (en acetato de etilo)

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\bar{\nu} = 1730$  (C=O), 1695 (C=O), 1640 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$

15

20 Ejemplo 17:

1-[6-carbostoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-  
-octen-il-(1)]-pirrolidona

A una solución de 1,0 g (2,78 milimoles) de

25 1-[6-carbostoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-il-(1)]-

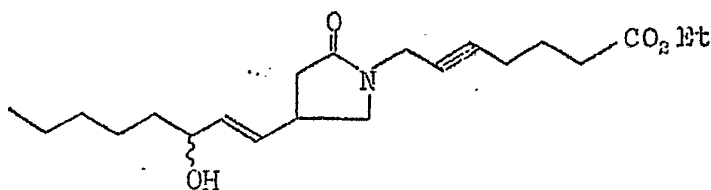
-pirrolidona (Ejemplo 9) en 25 ml de dimetoxietano absoluto se añaden gota a gota a 0°C 15 ml de una solución 0,84 molar de  $Zn(BH_4)_2$  (12,5 milimoles) a 0°C y se agita posteriormente a la temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se agrega ácido sulfúrico 2 n (pH 5), se agita luego brevemente y a continuación se tampona a pH 7 con solución saturada de bicarbonato de sodio. La solución filtrada es concentrada por evaporación en vacío y el residuo es extraído tres veces cada vez con 100 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica es secada y concentrada por evaporación en vacío. El aceite remanente es purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo).

$$R_{F1} = 0,44$$

(en acetato de etilo)

$$R_{F2} = 0,54$$

IR ( $CH_2Cl_2$ ):  $\bar{\nu} = 3350-3500$  (OH) 1735 (C=O), 1695 (C=O)  
 $cm^{-1}$



Ejemplo 18:

1- $\bar{6}$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\bar{7}$ -4- $\bar{3}$ -(RS)-hidroxi-3-ciclo  
 25 hexil-(E)-1-propen-il-(1) $\bar{7}$ -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (17) a partir de 1- $\overline{6}$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -oxo-3-ciclohexil-(E)-1-propen-il-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona (Ejemplo 10).

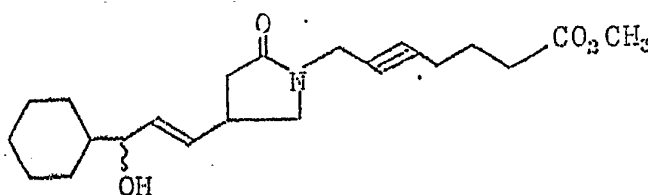
$$R_{F1} = 0,58$$

(en acetato de etilo)

$$R_{F2} = 0,67$$

$$IR (CH_2Cl_2): \checkmark = 3350-3500 (OH), 1730 (C=O), 1690 (C=O) \text{ cm}^{-1}$$

10



Ejemplo 19:

15 1- $\overline{6}$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona

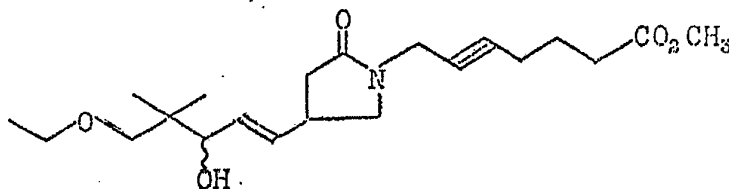
se obtiene análogamente al Ejemplo (17) a partir de 1- $\overline{6}$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -oxo-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona (Ejemplo 11).

20

$$R_{F1} = 0,54, R_{F2} = 0,60 \text{ (en acetato de etilo)}$$

$$IR (CH_2Cl_2): \checkmark = 3450 (OH), 1730 (C=O), 1690 (C=O) \text{ cm}^{-1}$$

25



Ejemplo 20:

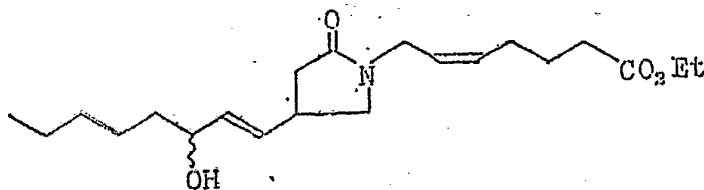
1- $\overline{6}$ -carboetoxi-(Z)-2-hexen-il-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-(E)-  
-1-octen-il-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona

5 se obtiene análogamente al Ejemplo (17) a partir de 1- $\overline{6}$ -  
-carboetoxi-(Z)-2-hexen-il-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -oxo-(E)-1-octen-il-(1) $\overline{7}$ -  
pirrolidona (Ejemplo 14).

$R_{F1} = 0,46$ ,  $R_{F2} = 0,54$  (en acetato de etilo)

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\sqrt{\nu} = 3350-3500$  (OH), 1745 (C=O), 1690 (C=O)  
cm<sup>-1</sup>

10



15

Ejemplo 21:

1- $\overline{6}$ -carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-3-ci-  
clohexil-(E)-1-propen-il-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona

20 se obtiene análogamente al Ejemplo (17) a partir de 1- $\overline{6}$ -  
-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -oxo-3-ciclohexil-(E)-  
-1-propen-il-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona (Ejemplo 15).

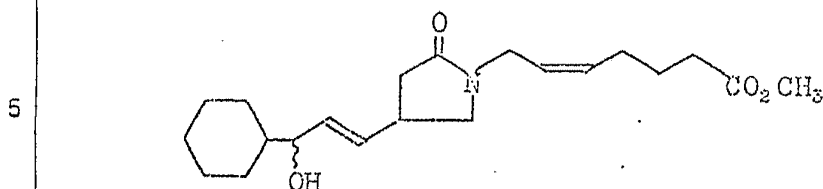
$R_{F1} = 0,47$ ,  $R_{F2} = 0,54$  (en acetato de etilo)

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\sqrt{\nu} = 3350-3500$  (OH), 1740 (C=O), 1690 (C=O)  
cm<sup>-1</sup>

25

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = OCH<sub>3</sub> 3,64, Olefina 5,20-5,70 ppm

MS: PM 363



Ejemplo 22:

10 1-[6]-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-  
-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il-(1)]-pirrolidona  
 se obtiene análogamente al Ejemplo (17) a partir de 1-[6]-  
 -carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-[3-oxo-4,4-dimetil-5-  
 -etoxi-(E)-1-penten-il-(1)]-pirrolidona (Ejemplo 16).

15  $R_{F1} = 0,49$ ,  $R_{F2} = 0,54$  (en acetato de etilo)

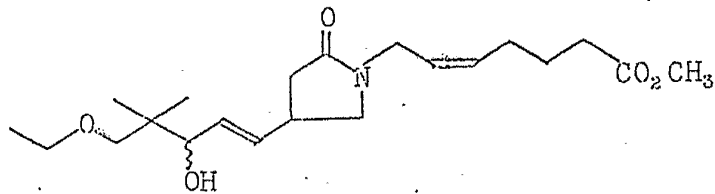
IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\bar{\nu} = 3350-3500$  (OH), 1735 (C=O), 1690 (C=O)  
 cm<sup>-1</sup>

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = CH<sub>3</sub>-C-O 1,20, C-CH<sub>2</sub>-O 3,46,

20  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C}-\text{C} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$  0,88 y 0,90, OCH<sub>3</sub> 3,64,

Olefina 5,22-5,7 ppm

25

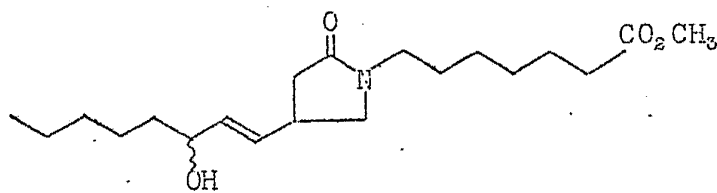
Ejemplo 23:

10 1- $\overline{6}$ -carboetoxi-hexanil-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-  
-il-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (17) a partir de 1- $\overline{5}$ -  
 -carbometoxi-hexanil-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -oxo-(E)-1-octen-il-(1) $\overline{7}$ -pirro-  
 lidona (Ejemplo 12).

$R_{F1} = 0,31$ ,  $R_{F2} = 0,38$  (en acetato de etilo)

15 IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\overline{\nu}^2 = 3300-3500$  (OH), 1740 (C=O), 1690 (C=O)  
 cm<sup>-1</sup>

Ejemplo 24:

25 1- $\overline{6}$ -carboisopropiloxi-hexanil-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-(E)-  
-1-nonen-il-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona

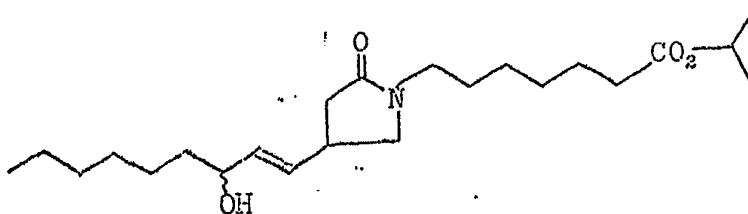
5 milimoles de 1-[6]-carbometoxi-hexanil-(1)7-  
 -4-[3]-oxo-(E)-1-nonen-il-(1)7-pirrolidona (Ejemplo 13) son  
 puestos en ebullición a reflujo durante 2-3 horas con 25 mi-  
 limoles de triisopropilato de aluminio recientemente desti-  
 lado en 25 ml de tolueno absoluto. Después del enfriamiento  
 se ajusta a pH 2-3 con enfriamiento con ácido sulfúrico l n  
 se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae va-  
 rias veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas reu-  
 nidas son secadas sobre sulfato de sodio y concentradas por  
 10 evaporación en vacío. Para la purificación, el producto de  
 reacción es cromatografiado sobre gel de sílice (en aceta-  
 to de etilo).

$R_{F1} = 0,45$ ,  $R_{F2} = 0,52$  (en acetato de etilo)

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\bar{\nu} = 3300-3500$  (OH), 1735 (C=O), 1695 (C=O)  
 15  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0-\text{CH} \ 4,98$ ,  $0-\text{C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \ 1,21$ ,  $\text{CH}_3-\text{C} \ 0,89$ ,  
 Olefina 5,55-5,65 ppm

20



Ejemplo 25:

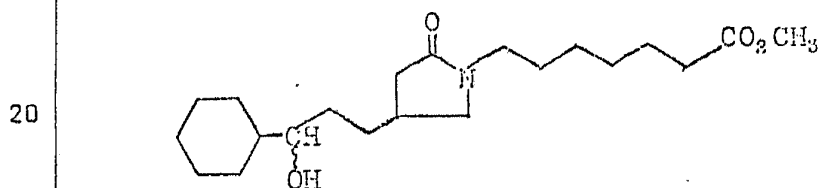
25

1- $\overline{6}$ -carbometoxi-hexanil-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-  
-propanil-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona

0,36 milimoles de 1- $\overline{6}$ -carbometoxi-(Z)-2-  
 -hexen-il-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-(E)-1-propen-  
 5 -il-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona (Ejemplo 21) son hechos reaccionar con  
 hidrógeno en 15 ml de metanol en presencia de 50 mg de pa-  
 ladio/carbón (9,7% de Pd) a una temperatura de 23 a 25°C.  
 Después de 10 minutos se han absorbido 16,2 ml de hidróge-  
 no y la reacción pasa a detenerse. Para el tratamiento, el  
 10 catalizador es filtrado con succión, lavado posteriormente  
 con metanol, y los productos filtrados son concentrados por  
 evaporación en vacío. El producto de reacción es purifica-  
 do mediante cromatografía en capa gruesa (gel de sílice/ace-  
 tato de etilo).

15  $R_F = 0,35$  (en acetato de etilo)

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\checkmark = 3350-3450$  (OH), 1735 (C=O), 1690 (C=O)  
 $\text{cm}^{-1}$



Ejemplo 26:

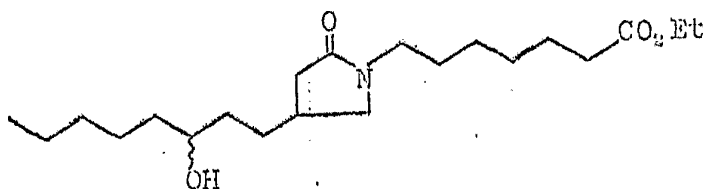
25 1- $\overline{6}$ -carboetoxi-hexanil-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-octanil-

-(1)7-pirrolidona

Se obtiene análogamente al Ejemplo (25) (disolvente: etanol) a partir de 1-6-carboetoxi-2-hexin-il-(1)7-4-3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-il-(1)7-pirrolidona (Ejemplo 17).

$R_F = 0,34$  (en acetato de etilo)

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\checkmark = 3350-3500$  (OH), 1740 (C=O), 1690 (C=O)  
cm<sup>-1</sup>

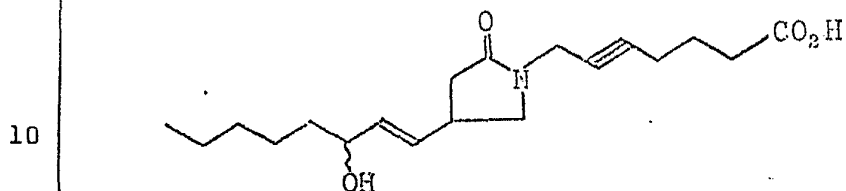
Ejemplo 27:1-6-carbohidroxi-2-hexin-il-(1)7-4-3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-il-(1)7-pirrolidona

1,5 milimoles de 1-6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)7-4-3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-il-(1)7-pirrolidona, obtenida a partir del producto del Ejemplo (4) por reacción análogamente al Ejemplo (9) y reducción análogamente al Ejemplo (17), son disueltos en una mezcla de 2,5 ml de NaOH 1 n, 5 ml de metanol y 5 ml de dimetoxietano y son agitados durante 5 horas a la temperatura ambiente. Se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (pH = 1), se extrae va

rias veces con cloruro de metileno, las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Se obtiene el compuesto deseado en forma de aceite viscoso e incoloro.

5  $R_F = 0,31$  ( $\text{HCCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} = 90 : 10$ )

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\checkmark$  3300-3500 (OH), 1725 (C=O), 1690 (C=O)  
 $\text{cm}^{-1}$



Ejemplo 28:

15 1-[6-carbohidroxi-hexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-nonen-il-(1)]-pirrolidona

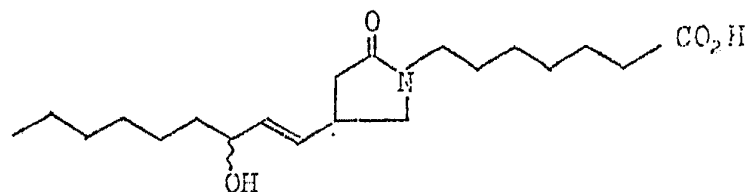
se obtiene análogamente al Ejemplo (27) a partir de 1-[6-carboisopropil-oxihexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-nonen-il-(1)]-pirrolidona (Ejemplo 24).

20  $R_F = 0,29$  ( $\text{HCCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} = 90 : 10$ )

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\checkmark$  = 3300-3500 (OH), 1730 (C=O), 1690 (C=O)  
 $\text{cm}^{-1}$

25

5

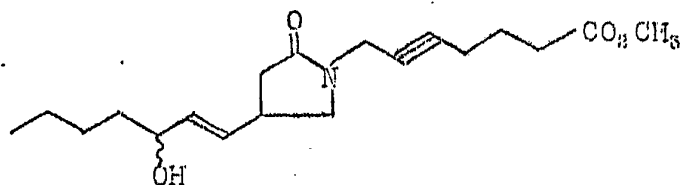


10

Según el mismo procedimiento se pueden preparar ventajosamente también los siguientes compuestos de la fórmula I o los correspondientes ácidos y sus sales amínicas y metálicas fisiológicamente compatibles:

29) 1- $\overline{6}$ -carbometoxi-2-hexen-il-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-(E)-1-hepten-il-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona

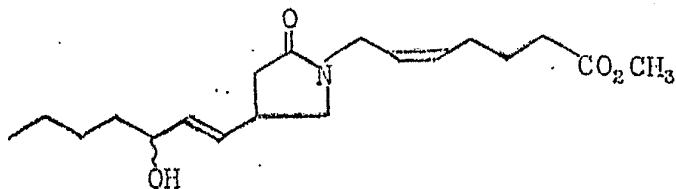
15



20

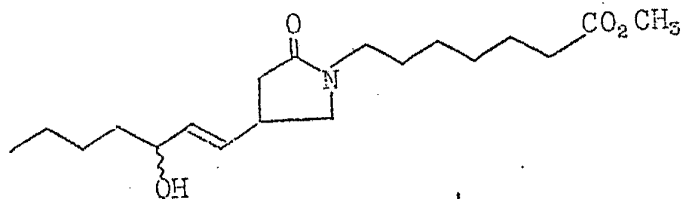
30) 1- $\overline{6}$ -carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-(E)-1-hepten-il-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona

25



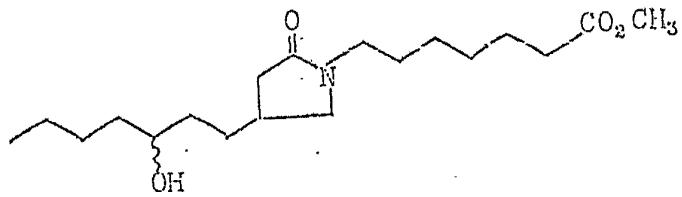
31) 1- $\overline{6}$ -carbometoxi-hexanil-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-(E)-1-hepten-il-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona

5



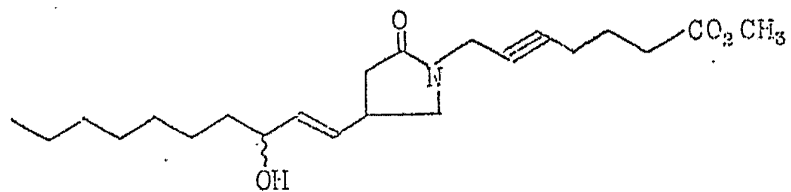
32) 1- $\overline{6}$ -carbometoxi-hexanil-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-heptanil-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona

10



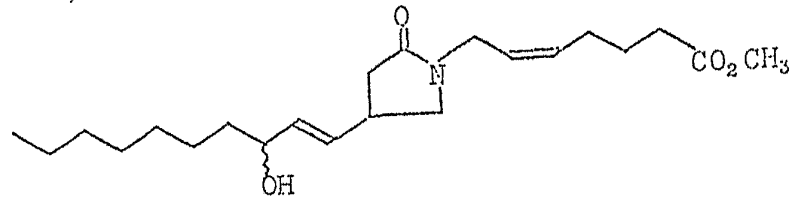
15 33) 1- $\overline{6}$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-(E)-1-decen-il-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona

20



34) 1- $\overline{6}$ -carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-(E)-1-decen-il-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona

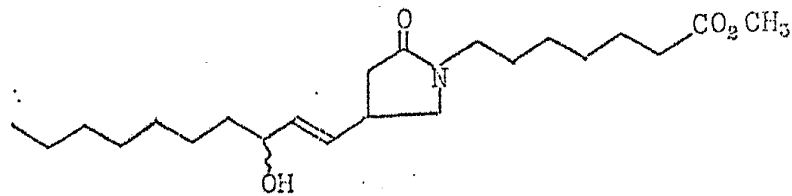
25



5

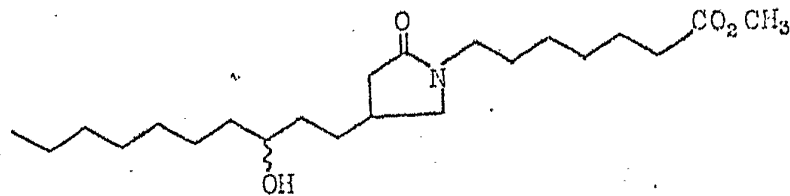
35) 1-[6]-carbometoxi-hexanil-(1)7-4-[3]-(RS)-hidroxi-(E)-1-decen-il-(1)7-pirrolidona

10



36) 1-[6]-carbometoxi-hexanil-(1)7-4-[3]-(RS)-hidroxi-decanil-(1)7-pirrolidona

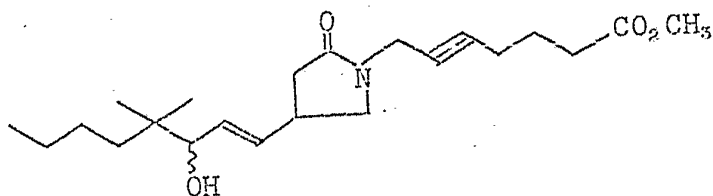
15



20

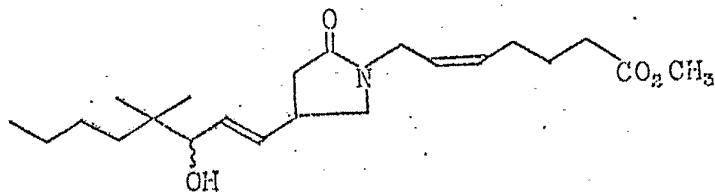
37) 1-[6]-carbometoxi-2-hexin-il-(1)7-4-[3]-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il-(1)7-pirrolidona

25



5

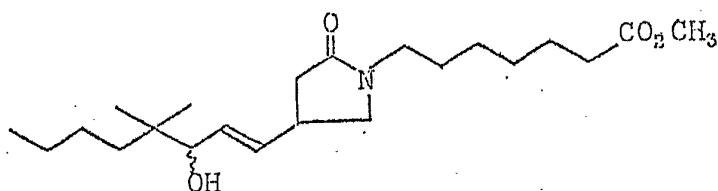
- 38) 1- $\overline{6}$ -carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona



10

- 39) 1- $\overline{6}$ -carbometoxi-hexanil-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona

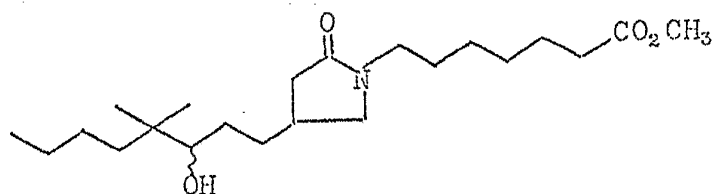
15



20

- 40) 1- $\overline{6}$ -carbometoxi-hexanil-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-octanil-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona

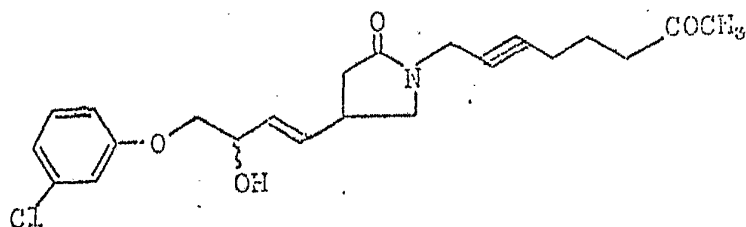
25



5

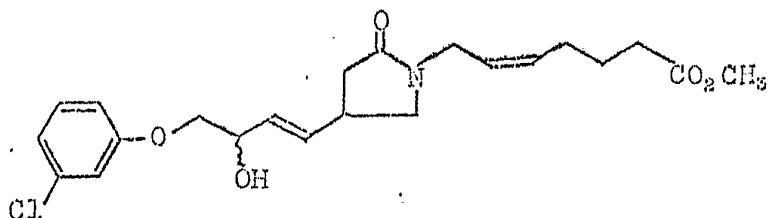
41) 1-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1)]-pirrolidona

10



42) 1-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1)]-pirrolidona

15

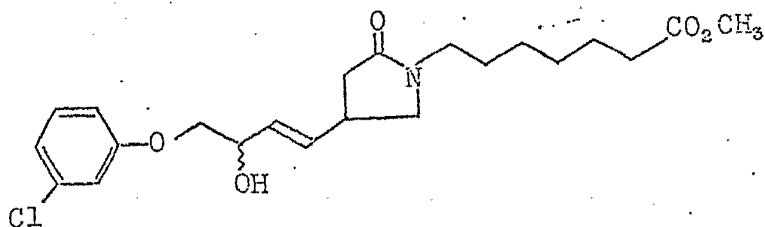


20

43) 1-[6-carbometoxi-hexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1)]-pirrolidona

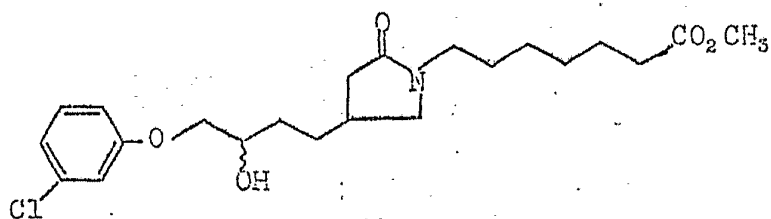
25

5



44) 1- $\overline{6}$ -carbometoxi-hexanil-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-butanil-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona

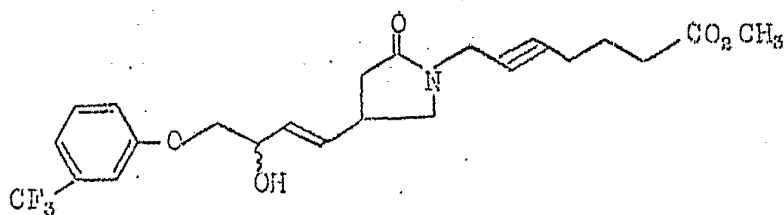
10



15

45) 1- $\overline{6}$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxi)-(E)-1-buten-il-(1) $\overline{7}$ -pirrolidona

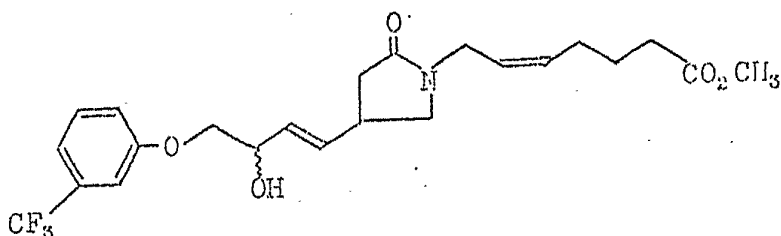
20



46) 1- $\overline{6}$ -carbometoxi-(2)-2-hexen-il-(1) $\overline{7}$ -4- $\overline{3}$ -(RS)-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxi)-(E)-1-buten-il-(1) $\overline{7}$ -pirralidona

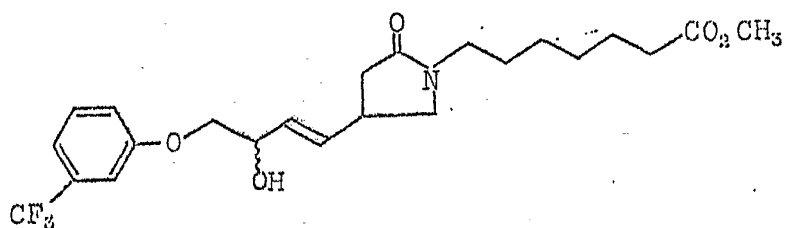
25

5



47) 1-[6-carbometoxi-hexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxi)-(E)-1-buten-il-(1)]-pirroli-  
dona

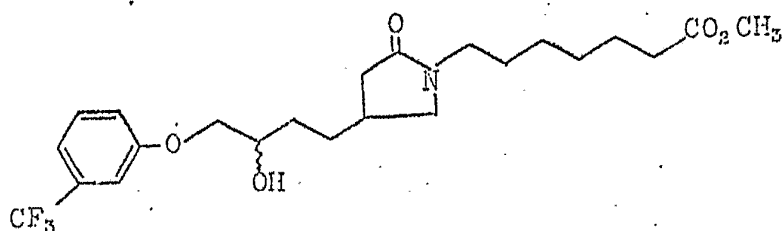
10



15

48) 1-[6-carbometoxi-hexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3-  
-trifluorometilfenoxi)-butanil-(1)]-pirrolidona

20

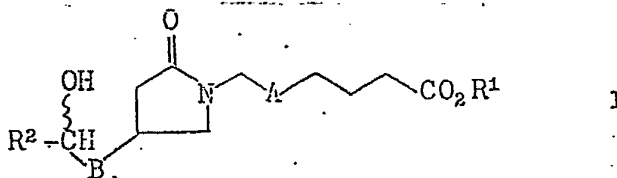


25

REIVINDICACIONES

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

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas pirrolidonas de la fórmula



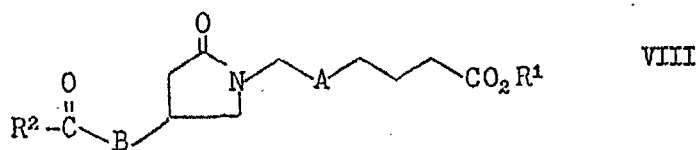
15 en donde R<sup>1</sup> significa hidrógeno, un radical hidrocarbónico alifático de bajo peso molecular o un radical hidrocarbonado cicloalifático o aralifático de 3 a 8 átomos de carbono; R<sup>2</sup> significa un radical alcohilo de 1 a 10 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, que a

20 su vez puede estar sustituido con un radical O-alcohilo de 1 a 5 átomos de carbono, con un radical fenoxi que puede estar sustituido de una a tres veces, preferiblemente una o dos veces, con grupos alcohilo de 1 a 3 átomos de carbono eventualmente sustituidos con halógeno, y/o con átomos de halógeno, un radical cicloalcohilo de 3 a 7 miembros en el anillo

25 o un radical fenilo, que, a su vez, puede estar sustituido con uno hasta

tres, preferiblemente uno o dos grupos alcohol de 1 a 3 átomos de carbono; A significa un grupo  $-C=C-$  o  $-CH=CH-$  (cis)- o  $-CH_2-CH_2-$  y B significa un grupo  $-CH=CH-$  (trans)- o, cuando A es igual a  $-CH_2-CH_2-$  también un grupo  $-CH_2-CH_2-$ , así como de las sales metálicas y amínicas fisiológicamente compatibles de los ácidos libres, caracterizado porque

5 a) en un compuesto de la fórmula



10

en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y A tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I, excepto  $R^1 =$  hidrógeno, y B representa un grupo  $-CH=CH-$  (trans), se reduce el grupo cetocarbonilo, y eventualmente

15 a<sub>1</sub>) se hidrogena parcialmente el compuesto obtenido de la fórmula I, en donde A representa un grupo  $-C=C-$  y B representa un grupo  $-CH=CH-$ , para formar un compuesto de la fórmula I en que A es igual a  $-CH=CH-$  (cis) y B es igual a  $-CH=CH-$  (trans), o

20 a<sub>2</sub>) en el compuesto de la fórmula I obtenido según a) se perhidrogena el grupo B y un grupo A insaturado eventualmente presente, formándose un compuesto de la fórmula I en donde A y B representan en cada caso un grupo  $-CH_2-CH_2-$ ; y eventualmente

a<sub>3</sub>) se transforman los compuestos de la fórmula I, obtenidos, en los ácidos libres o en sus sales metálicas o amínicas fisiológicamente compatibles.

25

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS FIRRO-

LIDONAS.

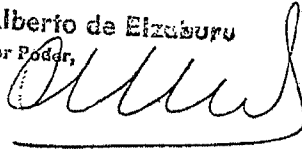
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

5

Madrid, 04. MAY 1977

P.A. Alberto de Elizaburu  
Per Poder,



10

15

20

25

MLJ