

P.- 60.000

HOE 74/F 096

436 : 17

Int. Cl.:	C07C; A61K	10 FEB. 1975
-----------	------------	--------------

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

CONCEDIDA

9 DIC. 1976

A nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República Federal

Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS
ANALOGOS DE ACIDOS PROSTANOICOS QUE NO SE PRESENTAN EN
LA NATURALEZA"

(Clase Internacional C07C, A61K)

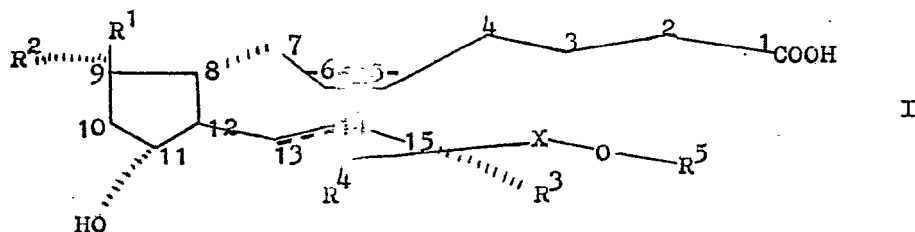
31.3.75

- 1 -

Las prostaglandinas son un grupo de sustancias naturales que eran aisladas a partir de diferentes tejidos de animales. En mamíferos son responsables de un gran número de efectos fisiológicos. Las prostaglandinas naturales poseen un esqueleto carbonado, en general de 20 átomos de carbono, y se diferencian predominantemente por su contenido mayor o menor de grupos hidroxilo o de dobles enlaces en el anillo ciclopentano (en lo que se refiere a la estructura y al efecto de las prostaglandinas, véase, entre otras citas, M. F. Cuthbert "The Prostaglandins, Pharmacological and Therapeutic Advances" William Heinemann Medical Books LTD, Londres 1973).

Las 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 naturales, está ganando en importancia crecientemente.

El presente invento concierne a nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos que no se presentan en la naturaleza, de la fórmula I



25
31.3.75

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

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

R^3 y R^4 significan en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo R^3 y R^4 diferentes;

10 R^5 significa un radical alcohol saturado o insaturado, de cadena recta o ramificada, con 1 a 8 átomos de carbono, un radical oxo-alcohol de cadena recta o ramificada con 2 a 8 átomos de carbono así como sus etilenglicol-acetales o etilentioglicol-acetales, un radical hidroxialcohol de cadena recta o ramificada con 2 a 8 átomos de carbono, estando en posición terminal el grupo OH, o un radical carboxialcohol de cadena recta o ramificada con 2 a 8 átomos de carbono;

15 X significa un radical alcoholeno ramificado o no ramificado, con 1 a 5 átomos de carbono, o un radical arilo, bencilo, o furfúrico, los cuales a su vez pueden estar sustituidos con uno o varios grupos alcohol con 1 a 3 átomos de carbono,

20 y en donde los átomos de carbono en posiciones 5 y 6 así como 13 y 14 están unidos todos ellos mediante enlaces simples o todos ellos mediante enlaces dobles, y sus sales fisioló-

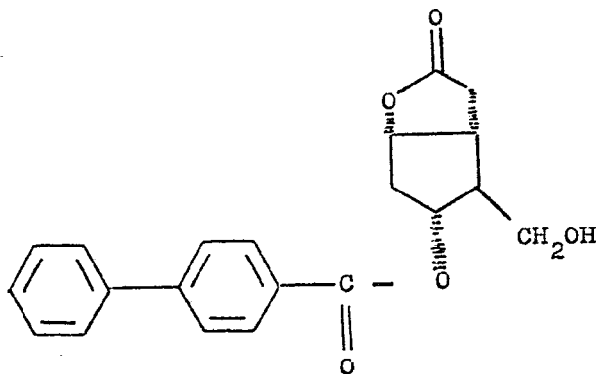
25

31.3.75

gicamente compatibles con bases orgánicas e inorgánicas, así como sus ésteres con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos con 1 a 8 átomos de carbono. El invento concierne además a procedimientos para la preparación de los nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos de la fórmula I que no se presentan en la naturaleza, sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas e inorgánicas y sus ésteres alcohólicos con 1 a 8 átomos de carbono en la porción de éster, así como a preparados farmacéuticos que contienen estas sustancias activas.

El procedimiento está caracterizado porque

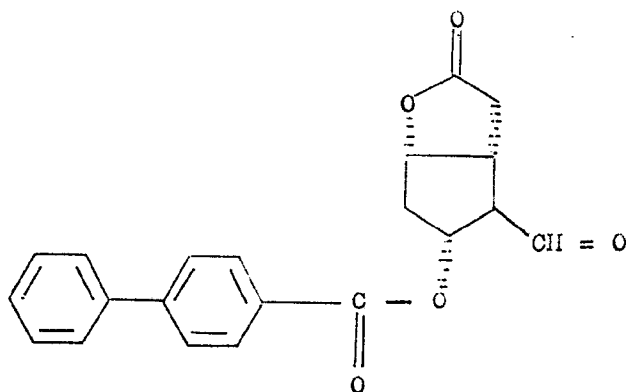
a) se oxida el alcohol bicíclico primario de la fórmula II



25 con un agente oxidante en un disolvente aprótico en atmós-

fera inerte para formar el aldehido de la fórmula III

5

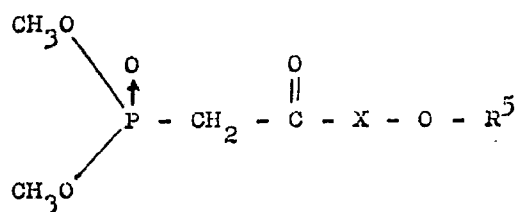


III

10

b) se hace reaccionar el aldehido obtenido de la fórmula III con un fosfonato de la fórmula IV

15



IV

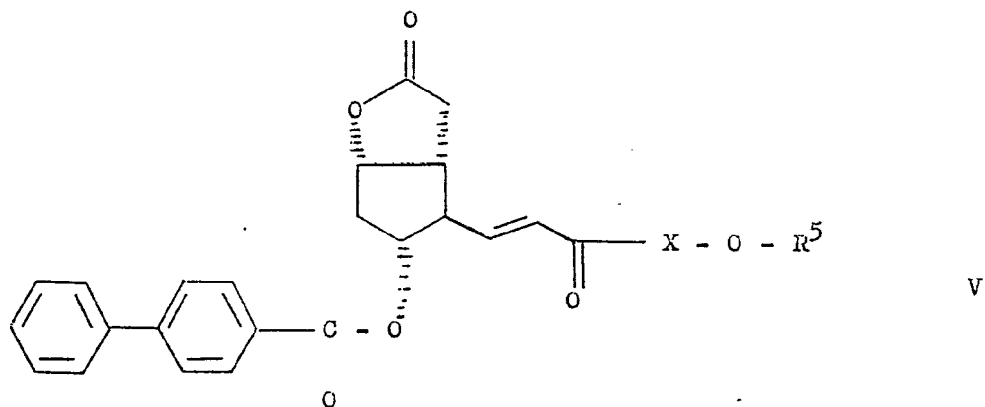
20

en donde X y R⁵ tienen los mismos significados que en la fórmula I, para formar una cetona insaturada de la fórmula V

25

31.3.75

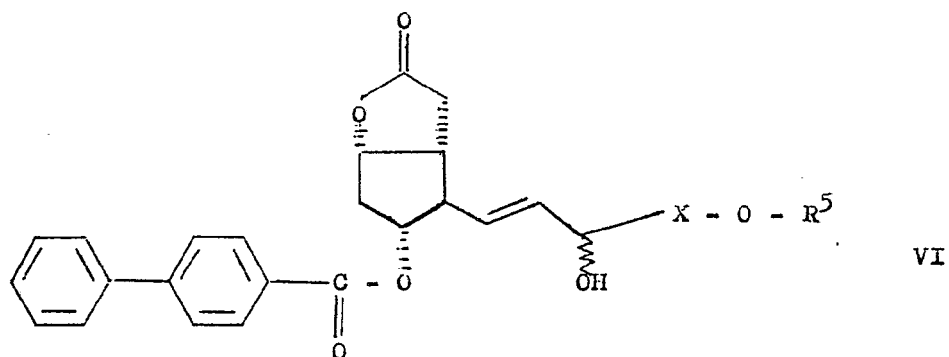
5



10

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

15



20

en donde X y R⁵ tienen los mismos significados que en la fórmula V,

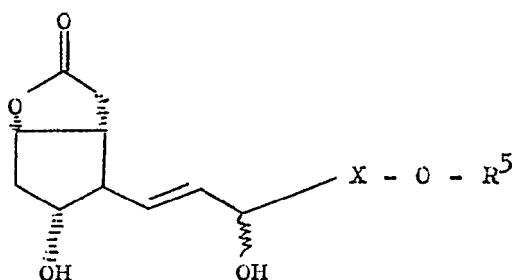
d) se transforma el alcohol obtenido de la fórmula VI como mezcla de epímeros o, tras haber separado los epímeros, en forma de epímero S o epímero R puro con un carbonato de

25

31.3.75

metal alcalino o de metal alcalinotérreo, anhidro, en medio
alcohólico a temperatura ambiente, en un diol de la fórmula
VII

5



VII

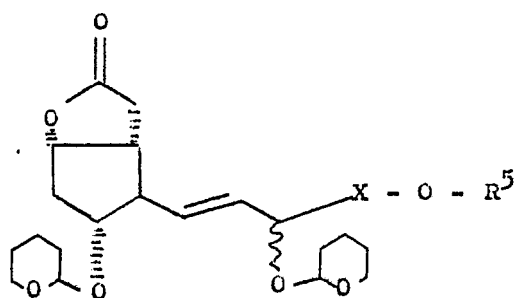
10

en donde X y R⁵ tienen los mismos significados que en la
fórmula I,

15

e) se transforma el diol obtenido de la fórmula VII median
te reacción por adición de 2,3-dihidropirano, catalizada con
ácido, en un di-tetrahidropiranyléter de la fórmula general
VIII

20



VIII

25

en donde X y R⁵ tienen los mismos significados que en la

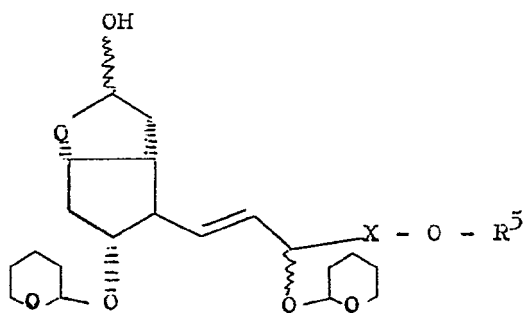
31.3.75

fórmula I,

f) se reduce el tetrahidropiraniéter obtenido de la fórmula VIII con un hidruro de aluminio complejo en un disolvente aprótico para formar un lactol de la fórmula IX

5

10



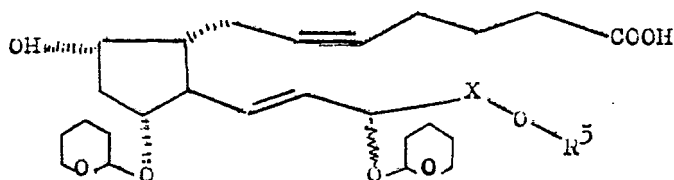
IX

en donde X y R^5 tienen los mismos significados que en la fórmula I,

15

g) se hace reaccionar el lactol obtenido de la fórmula IX con la ilida obtenida a partir de bromuro de 4-carboxi-butiltrifenilfosfonio en una solución de hidruro de sodio en dimetilsulfóxido en una atmósfera inerte, para formar un ácido de la fórmula X

20



X

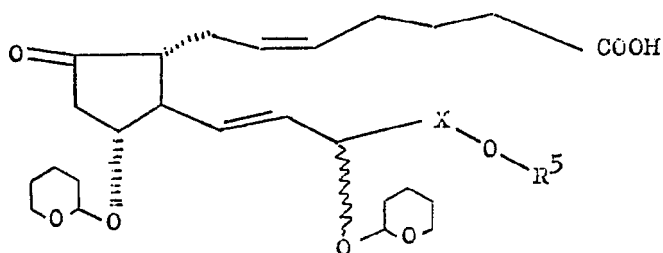
25

31.3.75

en donde X y R⁵ tienen los mismos significados que en la fórmula I,

h) se oxida eventualmente el compuesto obtenido de la fórmula X con un agente oxidante para formar un compuesto de la fórmula XI

5



XI

10

en donde X y R⁵ tienen los mismos significados que en la fórmula I;

i) se separan por hidrólisis ácida los grupos protectores tetrahidropiraniilo en un compuesto de la fórmula X ó XI, y se hidrogena eventualmente el compuesto obtenido de la fórmula I para formar un compuesto de la fórmula I, en el que en posición 5(6) así como en posición 13(14) están presentes enlaces simples, y se transforma en caso deseado el compuesto de la fórmula I, en el que tanto en posición 5(6) como también en posición 13(14) están presentes en cada caso enlaces simples o en cada caso enlaces dobles, en una sal fisiológicamente compatible o en un éster.

15

20

De los radicales mencionados para el sustituyen-

25

31.3.75

te R⁵ se prefieren los grupos metilo, etilo, propilo, así como isobutilo, cuando R⁵ significa un radical saturado de cadena recta o ramificada, además el radical alilo, cuando R⁵ significa un radical insaturado, de cadena recta. De los radicales oxo-alcoholo mencionados son apropiados en especial los radicales oxo-alcoholo C₂ a C₅ de cadena recta o ramificada con grupo oxo en posición terminal, preferiblemente el radical 3-oxo-propilo y el radical 2-dimetil-3-oxo propilo así como sus oximas y éteres de oxima; de los radicales hidroxialcoholo son apropiados especialmente los radicales hidroxialcoholo C₂ a C₅ de cadena recta o ramificada, preferiblemente el radical 3-hidroxipropilo y el radical 2-dimetil-3-hidroxipropilo; de los radicales carboxialcoholo son apropiados especialmente los radicales carboxialcoholo C₂ a C₅ de cadena recta o ramificada, preferiblemente el radical 2-carboxietilo y el radical 2-dimetil-2-carboxietilo. De las bases citadas para X entran en consideración preferiblemente el grupo metileno o un radical alcoholico ramificado con 2 a 5 átomos de carbono, especialmente el grupo etilideno así como los grupos isopropileno e isobutileno isómeros posibles con respecto al modo de unión entre las moléculas. Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula I en que R¹ y R² significan juntamente oxígeno y que tienen los dobles enlaces en las posiciones 5(6) y 13(14).

El procedimiento de acuerdo con el invento par-

te de un alcohol bicíclico primario de la fórmula II, ya conocido, que puede ser preparado de acuerdo con E. J. Corey y otros (J. Am. Chem. Soc. 93, 1491 - 1493 (1971)).

5 Uno de dichos alcoholes es oxidado en la primera etapa del procedimiento de acuerdo con el invento con un agente oxidante, preferiblemente con el complejo de tianisol y cloro o con el compuesto complejo de CrO_3 y piridina en un disolvente aprótico a temperaturas entre -50°C y la temperatura ambiente, preferiblemente entre -30°C y $+5^\circ\text{C}$ en atmósfera inerte para formar el aldehído de la fórmula III. Como disolventes entran en consideración en este caso, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno o tolueno, o por ejemplo hidrocarburos alifáticos clorados tales como tetracloruro de carbono.

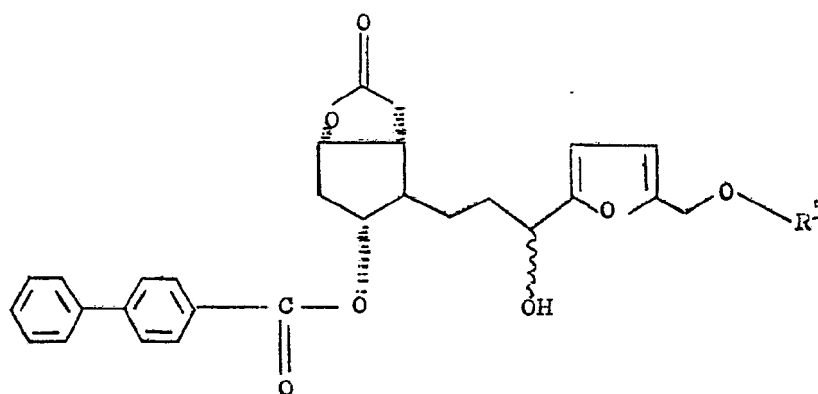
15 En la siguiente etapa, el aldehído de la fórmula III obtenido es hecho reaccionar de acuerdo con Horner, Wittig y Emmons con un éster de ácido fosfónico de la fórmula IV para formar una cetona insaturada de la fórmula V, consistiendo una forma preferida de realización de la reacción en que se prepara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

20 Los ésteres de ácido fosfónico de la fórmula IV pueden ser preparados por reacción de un éster de la fórmula

la R⁵-OX-CO₂-alcoholo en presencia de butil-litio en exceso y éster dimetilico de ácido metilfosfónico (por ejemplo, de acuerdo con Corey, J. Am. Chem. Soc. 88, 5654 (1966)).

5 A partir de la cetona de la fórmula V se obtiene, por reducción con un hidruro metálico complejo, preferiblemente con un boranato de metal alcalino o de zinc en solución etérea, de modo preferente a temperaturas entre 0°C y la temperatura ambiente, la mezcla de epimeros de los alcohales de la fórmula VI. El boranato de zinc es preparado
10 preferiblemente "in situ" a partir de cloruro de zinc y borohidruro de sodio en solución etérea absoluta.

Caso de que X signifique el radical furfurilo, la cetona de la fórmula V, en la que está presente un doble enlace Δ¹³⁽¹⁴⁾, es transformada por boranato de metal alcalino utilizado en exceso a temperaturas entre -10°C hasta
15 -5°C, en un alcohol de la fórmula VIa



25

31.3.75

en donde R⁵ tiene los mismos significados que en la fórmula I.

Los alcoholes de la fórmula VI son apropiados especialmente para un desdoblamiento en los epímeros S y R, preferiblemente por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice, pero la reacción ulterior se puede llevar a cabo también con la mezcla de epímeros, y el desdoblamiento de epímeros se puede llevar a cabo en la etapa del producto final.

La subsiguiente separación del grupo ferilbenzoilo del alcohol de la fórmula VI, efectuada por hidrólisis, se lleva a cabo en medio alcohólico con ayuda de carbonatos de metal alcalino o de metal alcalino-térreo. Una forma de realización ventajosa consiste en tratar el alcohol o la mezcla correspondiente de epímeros en metanol absoluto a la temperatura ambiente con carbonato de potasio anhidro, formándose un diol de la fórmula VII.

La preparación del di-tetrahidropirantiléster de la fórmula VIII se efectúa en una solución etérea o bencénica de los alcoholes de la fórmula VII en presencia de catalizadores ácidos usuales, por ejemplo ácido toluensulfónico.

El compuesto de la fórmula VIII es reducido con un hidruro de aluminio complejo en un disolvente aprótico para formar un lactol de la fórmula IX. Preferiblemente se

trabaja con hidruro de diisobutil-aluminio en tolueno a -60°C hasta -70°C .

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

10 Para la preparación de una prostaglandina de la serie E se oxida un compuesto de la fórmula X a temperaturas de -40° a 0°C , preferiblemente con reactivo de Jones (solución de óxido de cromo hexavalente en ácido sulfúrico) en acetona o con un compuesto complejo de óxido de cromo hexavalente con piridina en cloruro de metileno en calidad de disolvente a -20°C . El compuesto de la fórmula XI obtenido
15 es separado por extracción y, caso de que sea necesario, es purificado por cromatografía en columna.

La separación de los grupos protectores éter en un compuesto de la fórmula X o XI se efectúa mediante hidrólisis ácida moderada de los grupos tetrahidropiranyléter mediante ácidos orgánicos acuosos, preferiblemente en solución acuoso-alcohólica al 2% de ácido oxálico a 20 hasta 50°C o
20 mediante calentamiento a 40°C durante 1 a 2 horas en ácido acético al 60 hasta 70%, formándose un ácido carboxílico de la fórmula I, en el que en posición 5(6) así como en posición
25 13(14) están presentes en cada caso sendos dobles enlaces.

Para la preparación de una prostaglandina de la serie tetrahidro-E o de la serie tetrahidro-F se hidrogena un compuesto de la fórmula I con dobles enlaces $\Delta 5(6)$ y $\Delta 13(14)$ en presencia de un catalizador de metal noble, for-
mándose un compuesto de la fórmula I con un enlace simple tanto en posición 5(6) como también en posición 13(14). En una forma de realización preferida, se hidrogena a la temperatura ambiente en solución alcohólica en presencia de un catalizador consistente en 5% de paladio sobre carbón.

Caso de que no se haya efectuado ningún desdoblamiento de epímeros en la etapa de los alcoholes de la fórmula VI, se puede llevar a cabo una separación del epímero 15-S con relación al epímero 15-R en la etapa de un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno o un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 y R^2 son diferentes y significan en cada caso hidrógeno o el grupo hidroxilo. En este caso la separación se efectúa preferiblemente sobre gel de sílice (Merck[®], malla 70 - 230) siendo eluido el epímero 15-S la mayor parte de las veces después del epímero 15-R.

Como agente eluyente son apropiadas, para la separación por cromatografía en capa delgada de los compuestos de la fórmula I, en donde R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno, mezclas de cloroformo y metanol en la proporción 15:1 hasta 3:2, mientras que la separación de compuestos de

la fórmula I, en donde R^1 y R^2 son diferentes y significan en cada caso H u OH, se lleva a cabo preferiblemente con una mezcla de acetato de etilo y ácido acético en la proporción 97,5 : 2,5.

5 Los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula general I constituyen compuestos análogos de ácidos prostanoicos que no se presentan en la naturaleza, que pueden ser empleados como medicamentos a causa de sus efectos farmacológicos.

10 Las prostaglandinas naturales $PGE_{1\alpha}$, $PGE_{2\alpha}$, $PGF_{2\alpha}$ ó PGA_2 tienen la desventaja de que son inactivadas en el cuerpo viviente con una rapidez tal que no pueden mantener su efecto farmacológico durante el tiempo que es necesario para la terapia.

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

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser utilizados como medicamentos con efecto de disminución de la presión sanguínea así como con efecto diurético, con efecto profiláctico así como terapéutico en trombosis, con efecto iniciador del parto, como agentes abortivos, anticonceptivos, como agentes para la inhibición de la secreción de jugos estomacales, así como en calidad de agentes contra
20
25 úlceras estomacales y contra el asma.

Pueden encontrar utilización como ácidos libres, en forma de sus sales orgánicas o inorgánicas fisiológicamente inocuas o en forma de ésteres de alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos. En calidad de sales entran en consideración, por ejemplo, sales de bencilamonio, de trietanolamonio o de morfolina así como sales de metales alcalinos; en calidad de ésteres entran en consideración preferiblemente los ésteres de alcoholes alifáticos inferiores tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres propílicos, ésteres butílicos o ésteres pentílicos, o bien ésteres bencílicos.

Los ácidos así como también las sales o ésteres pueden pasar a administración en forma de sus soluciones o suspensiones acuosas, o también en forma de soluciones en disolventes orgánicos farmacológicamente inocuos tales como, por ejemplo, alcoholes monovalentes o polivalentes, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, también en presencia de vehículos polímeros farmacológicamente inocuos, tales como, por ejemplo, polivinilpirrolidona.

Las sustancias activas de acuerdo con el invento pueden administrarse de modo oral, parenteral (intravenoso), por frotamiento o por inhalación.

En calidad de preparados entran en consideración las soluciones para infusión o inyección galénicas usuales y tabletas, así como preparados administrables por vía local

tales como cremas, emulsiones, supositorios o aerosoles.

Como dosis diaria entran en consideración de 1 mg a 10 mg/kg de peso corporal, como unidad de dosificación, de 0,05 mg a 200 mg de la sustancia activa de acuerdo con el invento.

5

Los compuestos pueden pasar a administración por sí solos o conjuntamente con otras sustancias activas farmacológicas tales como, por ejemplo, agentes diuréticos o antidiabéticos.

10

Los compuestos de las fórmulas III, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI son valiosos productos intermedios para la síntesis de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento.

15

Análogamente a los Ejemplos de preparación pueden prepararse, preferiblemente, los siguientes compuestos:
Acido 9-oxo-11 α ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-5-cis,13-trans,20,20-homo-prostatrienoico;
Acido 9-oxo-11 α ,15-dihidroxi-16,19,19-trimetil-17-oxa-5-cis,13-trans-prostadienoico;

20

Acido 9 α ,11 α ,15-trihidroxi-16,19,19-trimetil-17-oxa-5-cis,13-trans-prostadienoico;
Acido 9-oxo-11 α ,15-dihidroxi-16,19,19-trimetil-17-oxa-prostanoico;
Acido 9 α ,11 α ,15-trihidroxi-16,19,19-trimetil-17-oxaprostanoico;

25

31.3.75

- Acido 9-oxo-11 α ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-20-homo-
-prostanico;
- Acido 9 α ,11 α ,15-trihidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-20-homo-
-prostanico;
- 5 Acido 9-oxo-11 α ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-20-nor-
-prostanico;
- Acido 9 α ,11 α ,15-trihidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-20-nor-
-prostanico;
- 10 Acido 9-oxo-11 α ,15-dihidroxi-16,16,20,20-tetrametil-18-oxa-
-prostanico;
- Acido 9 α ,11 α ,15-trihidroxi-16,16,20,20-tetrametil-18-oxa-
-prostanico.

Ejemplos.

Ejemplo 1.

- 15 Síntesis de 2-oxa-3-oxo-6-sin-formil-7-anti-pa-
ra-bifenilcarboxi-cis-biciclo[3,3,0]octano (III).

- 20 En un matraz de cuatro bocas de 2 litros se dis-
ponen previamente bajo argón 1,34 litros de una solución de
21,3 g de Cl₂ en 1,5 litros de CCl₄ absoluto y se enfría a
-10°C, a esto se añaden gota a gota 33,3 g de tioanisol, se-
parándose un precipitado de color blanco.

- 25 Una vez terminada la adición, se enfría a -20°C
y se agita durante 30 minutos. Entretanto se prepara una so-
lución a base de 30 g de lactón-alcohol (II) en como máximo
300 ml de CH₂Cl₂ absoluto. Esta solución es añadida gota

a gota rápidamente a -20°C y a continuación se agita a -20°C durante 2 a 3 horas. Después de ello se añaden gota a gota lentamente, en el espacio de 1 hora, 54,3 g de trietilamina disueltos en 50 ml de CH_2Cl_2 absoluto, pudiendo subir la temperatura a -5°C hacia el final de la adición gota a gota.

5

Luego se vierte la mezcla de reacción en una solución enfriada con hielo a base de 600 ml de HCl al 1% y 1,5 litros de diisopropiléter. El precipitado blanco separado, en cantidad de 24 g, es filtrado con succión en un filtro lo más grande que sea posible y es lavado con éter. El producto filtrado es vertido en un embudo separador y la fase orgánica es separada, secada y concentrada como máximo a $+15^{\circ}\text{C}$, hasta un volumen de aproximadamente 750 ml. Los cristales precipitados son filtrados con succión después de buen enfriamiento (5 g), y son reunidos con el residuo de filtración. Rendimiento: 29 g de cristales blancos (98%).

10

15

Cromatograma en capa delgada (agente eluyente cloroformo/metanol 15:1)

20

$R_f = 0,63$. Espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) valores de δ :

1,9 - 4,0 Multiplete 6 H ($-\text{CH}_2-$, $>\text{CH}-$), 5,0 - 5,34 Triplete 1 H ($-\text{CH}-\text{OCO}$), 5,65 - 5,9 Multiplete 3H ($-\text{CH}-\text{OCO}$), 7.3 - 8,2 Multiplete 9 H (protones aromáticos) 9,8 Singulete 1 H ($\text{CH} = \text{O}$)

25

31.3.75

Ejemplo 2.

a) Síntesis de 2-oxo-3,3-dimetil-4-etoxi-butil-fosfonato de dimetilo (IVa)

18 g de metilfosfonato de dimetilo fueron en-
5 friados a -70°C bajo argón en 100 ml de tetrahidrofurano.
Bajo agitación se añaden gota a gota 100 ml de una solución
2 molar de n-butil-litio en hexano. Después de 15 minutos
se añadieron gota a gota a -70°C 20 g de éster metílico de
ácido 1,1-dimetil-2-etoxi-propiónico en 75 ml de tetrahidro-
10 furano. Luego se agitó durante 2 horas. Se neutralizó con
12 ml de ácido acético glacial. El disolvente fue concentra-
do en vacío, el residuo fue recogido en cloroformo y lavado
con agua, la fase en cloroformo fue secada con MgSO_4 , y con-
centrada, y el residuo fue destilado en vacío. Rendimiento:
15 10,5 g de aceite incoloro IVa (37%).

Punto de ebullición $108^{\circ}\text{C}/0,05$ Torr.

Análisis elemental:	C	H	P
Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{P}$	47,6	8,0	11,6
Encontrado	47,1	8,6	11,1

20 Resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) valores de δ :
1,1 Triplete 3 H ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$) $J = 7$ Hz, 1,12 Singulete 6 H
(CH_3), 3,25 Duplete 2 H ($\text{CO}-\text{CH}_2-\text{P}(\text{o})\langle$) $J = 20$ Hz, 3,5 Cuar-
tete 2 H ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$) $J = 7$ Hz, 3,8 Duplete 6 H (OCH_3).

De la misma manera, se prepararon también los
25 compuestos de fórmulas IVb hasta IVd.

b) 2-oxo-2-(5'-metoximetilfuril)-etilfosfonato de dimetilo
(IV b)

5 21,3 g de metilfosfonato de dimetilo proporcionaron con 100 ml de solución 2 molar de butil-litio en hexano así como con 25,2 g de éster metílico de ácido 2-metoximetilfuran-5-carboxílico: 24 g de aceite de color amarillo claro (61,5% de rendimiento).

Punto de ebullición 167°C/0,1 mm.

Análisis elemental:		C	H	P
10	Calculado para $C_{10}H_{15}O_6P$	45,8	5,7	11,8
	Encontrado	45,9	5,8	11,4

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

3,2 Singulete 3 H (CH_2OCH_3), 3,55 Dublete 2 H ($-COCH_2P(O) <$)
J = 22 H_z ,
15 3,8 Dublete 6 H (OCH_3), 4,5 Singulete 2 H ($-CH_2OCH_3$), 6,55 Dublete 1H (furano), 7,35 Dublete 1H (furano).

c) 2-oxo-3,3-dimetil-4-aliloxi-butyl-fosfonato de dimetilo
(IVc).

20 50,0 g de fosfonato de dimetilo proporcionaron con 135 ml de solución 2 molar de butil-litio en hexano así como con 13 g de éster metílico de ácido 1,1-dimetil-2-aliloxi-propiónico: 9,8 g de aceite de color amarillo claro (49,5% de rendimiento). Punto de ebullición 136°C/0,2 mm.

25

31.3.75

Análisis elemental:	C	H	P
Calculado para $C_{11}H_{21}O_5P$	50,0	7,9	11,8
Encontrado	50,1	7,8	11,3

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

- 5 1,2 Singulete 6H (CH_3), 3,25 Dublete 2H ($CO-\underline{CH_2}-P(O) <$)
 $J = 21$ Hz,
3,45 Singulete 2 H ($-\underline{CH_2}-O-\underline{CH_2}-C(CH_3)_2-$), 3,8 Dublete 6H
(OCH_3),
10 4,0 Dublete 2 H ($CH_2=CH-\underline{CH_2}-O-$), 5,0 - 6,3 Multiplete 3 H
(protones olefínicos).

d) 2-oxo-3,3-dimetil-4-isobutoxi-butilfosfonato de dimetilo
(IVd)

- 15 40 g de fosfonato de dimetilo proporcionaron
con 100 ml de solución 2 molar de butil-litio en hexano así
como con 28,5 g de éster metílico de ácido 1,1-dimetil-2-iso-
butoxi-propiónico: 20 g de aceite de color amarillo claro
(47,5% de rendimiento).

Análisis elemental:	C	H	P
Calculado para $C_{12}H_{25}PO_5$	51,4	8,9	11,1
Encontrado	50,9	9,1	10,8

- 20 e) 2-oxo-3,3-dimetil-4-metoxi-butilfosfonato de dimetilo
(IVe).

- 25 72 g de fosfonato de dimetilo proporcionaron
con 180 ml de solución 2 molar de butil-litio en hexano así
como con 29,2 g de éster metílico de ácido 1,1-dimetil-2-me

toxi-propiónico:

29,4 g de aceite de color claro (68% de rendimiento). Punto de ebullición: 122-128°C/0,5 mm.

$$n_D^{20} = 1,4458$$

5	Análisis elemental:	C	H	P
	Calculado para $C_9H_{19}PO_5$	45,5	8,0	12,98
	Encontrado	45,2	8,1	12,7

Ejemplo 3.

10 a) Síntesis de 2-oxa-3-oxi-6-(3'-oxo-4',4'-dimetil-6'-oxa-1'-octenil)-7-(4"-bifenilcarboniloxi)-biciclo- $\sqrt{3,3,0}$ octano
(Va)

15 a una suspensión de 0,67 g de hidruro de sodio (suspensión al 80% en aceite) en 50 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto se añaden, bajo argón, gota a gota en el espacio de 15 minutos, 5 g de fosfonato de fórmula IVa. Con desprendimiento de hidrógeno se inicia disolución. Se continúa agitando durante 40 minutos y se añaden gota a gota luego 7,1 g de lactón-aldehído (III) en el espacio de 10 minutos.

20 Se continúa agitando durante 1 hora, se neutraliza con ácido acético glacial, se clarifica con un poco de carbón animal, se separa por filtración y se concentra en vacío. El residuo se recrystaliza en 80 ml de isopropanol. En este caso se obtuvieron 5,1 g del producto deseado.

25 Rendimiento: 54%. Punto de fusión: 118°C.

31.3.75

Análisis elemental:	C	H
Calculado para $C_{29}H_{30}O_5$	75,5	6,8
Encontrado	74,8	6,7

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

- 5 1,1 Triplete 3 H ($-CH_2CH_3$) 1,12 Singulete 6 H (CH_3),
 2,1 - 3,2 Multiplete 6 H ($-CH_2-$, $-CH-$), 3,4 Singulete 2 H
 ($-(CH_3)_2C-CH_2O$),
 3,4 Cuartete 2 H ($-OCH_2 - CH_3$), 4,95 - 5,55 Multiplete
 2 H ($-HC-O-CO-$), 6,65 - 6,85 Multiplete 2H (protones olefi-
 10 nicos),
 7,3 - 8,2 Multiplete 9 H (protones aromáticos)

Absorción en el espectro de infrarrojos (trituration en KBr):

- 15 2920, 1760 (carbonilo de lactona), 1713 (carbonilo de éster),
 1658 (carbonilo de vinilcetona), 1625 (aromático), 1500,
 1270, 1170, 970, 740 cm^{-1} .

b) Síntesis de 2-oxa-3-oxi-6-(3'-oxo-3'-(5"-metoximetilfu-
 ril)-1'-propenil)-7-(4"-bifenilcarboniloxi)-biciclo[3,3,0]o-
 tano (V b)

- 20 Análogamente a V a se hicieron reaccionar 5,2 g
 de compuesto IVb con 6,55 g de lactón-aldehído III. Des-
 pués de tratamiento se obtuvieron 4,8 g de compuesto Vb en
 forma de cristales blancos de punto de fusión $141^\circ C$ (52%).

25

31.3.75

Análisis elemental:	C	H
Calculado para $C_{29}H_{25}O_7$	71,7	5,2
Encontrado	71,6	5,3

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

- 5 2,3 - 3,2 Multiplete 6 H ($-CH_2-, >CH-$), 3,42 Singulete 3H (OCH_3),
4,5 Singulete 2 H (CH_2O), 5,0 - 5,7 Multiplete 2H ($HC-O-CO$),
6,45 - 6,65 Dublete 1 H (furano), 6,95 - 7,1 Dublete 2 H
10 (protones olefinicos), 7,2 - 8,2 Multiplete 10 H (protones aromáticos + furano)

Cromatograma en capa delgada (solución reveladora: cloruro de metileno-metanol 4:1)

$R_f = 0,71$

Cromatografía en capa delgada: (agente eluyente

- 15 revelador: cloruro de metileno-acetato de etilo: 10:1)

R_f : 0,50

Absorciones en el espectro de infrarrojos (trituration en KBr):

- 20 2940; 1755 (banda de carbonilo de lactona), 1710 (banda de carbonilo de éster), 1680 (banda de carbonilo de vinilcetona), 1620 (aromático), 1270, 1165, 1105, 740

c) De manera análoga, por reacción con 2-oxo-3,3-dimetil-4-aliloxi-butilfosfonato de dimetilo (IV c) se preparó 2-oxa-3-oxi-6-(3'-oxo-4',4'-dimetil-6'-oxa-1',8'-nonadienil)-7-(4''-bifenilcarboniloxi)-biciclo[3,3,0]octano (V c). Cris-

25
31.3.75

tales blancos de punto de fusión 108°C (55%).

Análisis elemental:	C	H
Calculado para $C_{30}H_{32}O_6$	73,8	6,5
Encontrado	73,7	6,7

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

1,10 Singulete 6 H (CH_3), 2,0 - 3,1 Multiplete 6 H

($-CH_2- > CH-$),

3,4-Singulete 2 H ($-(CH_3)_2C-CH_2-O-$), 3,9 Dublete 2 H ($CH_2=$

$CH-CH_2O-$), 4,9 - 6,4 Multiplete 5 H ($CH_2=CH-$, y $HC-O-CO-$)

10 6,6-6,9 Multiplete 2 H (protones olefinicos), 7,3 - 8,2 Multiplete 9 H (protones aromáticos)

Cromatografía en capa delgada: (solución reveladora cloruro de metileno-acetato de etilo 10:1)

$R_f = 0,4$

15 d) De manera análoga, por reacción con 2-oxo-3,3-dimetil-4-isobutoxi-butilfosfonato de dimetilo (V d) se preparó 2-oxa-3-oxi-6-(3'-oxo-4',4'-dimetil-6'-oxa-8'-metil-1'-nonenil)-7-(4"-bifenilcarboniloxi)-biciclo[3,3,0]octano (V d).

Cristales de color blanco de punto de fusión:

20 110°C (53%).

Análisis elemental:	C	H
Calculado para $C_{30}H_{32}O_6$	73,8	7,2
Encontrado	73,7	6,9

e) De modo análogo, por reacción con 2-oxo-3,3-dimetil-4-metoxi-butilfosfonato de dimetilo (IVe) se preparó:

25

31.3.75

2-oxa-3-oxi-6(3'-oxo-4',4'-dimetil-6'-oxa-1'-
-heptenil)-7-(4"-bifenilcarboniloxi)-biciclo[3,3,0]octano
(Ve):

Cristales de color blanco en isopropanol: (47%).

5 Resonancia magnética nuclear (en CDCl_3), valo-
res de δ :

1,1 Singulete 6H (CH_3), 2,0 - 3,2 Multiplete 6H
($-\text{CH}_2-$, $>\text{CH}-$), 3,25 Singulete 3H (OCH_3), 3,4 Singulete 2H
($-\text{OCH}_2-$), 4,9 - 5,7 Multiplete 2H ($>\text{CH}-\text{OCO}-$), 6,6 - 6,8 Mul-
10 tiplete 2H (protones olefinicos), 7,3-8,2 Multiplete 9H (pro-
tones aromáticos).

Las otras reacciones se llevaron a cabo en cada
caso partiendo de los compuestos Va hasta Ve, de una manera
análoga. En los siguientes Ejemplos 4 a 13 se describen en
15 forma detallada sólo las reacciones que parten del compues-
to Va.

Ejemplo 4.

Síntesis de 2-oxa-3-oxi-6-(3'-hidroxi-4',4'-dimetil-6'-oxa-
-1'-octenil)-7-(4"-bifenilcarbonil)-biciclo[3,3,0]octano
20 (VI)

3,8 g del compuesto Va fueron disueltos en 45 ml
de 1,2-dimetoxietano. A 0°C se añadieron 30 ml de una solu-
ción 0,5 molar de borohidruro de zinc (preparado del siguien-
te modo: se suspenden 2,8 g de cloruro de zinc en 45 ml de
25 1,2-dimetoxiéter y, con enfriamiento y agitación, se añaden

1,52 g de borohidruro de sodio, se agita durante 1/2 hora, y se separa por filtración rápidamente, bajo argón, del material no disuelto). Se agitó durante 2½ horas a la temperatura ambiente. Luego el reactivo en exceso fue descompuesto con ácido acético glacial a 0°C. Con acetato de etilo/agua se extrajo el producto buscado. La fase orgánica fue secada con MgSO₄, filtrada y concentrada en vacío.

El rendimiento del compuesto VI fue de 3,65 g de aceite incoloro (98%).

Por medio de cromatografía en columna con dietiléter puro se pueden separar con facilidad los epímeros 15 S y 15 R.

Valor R_F para el epímero 15 S en el cromatograma en capa delgada (tramo de desplazamiento del frente de eluyente 30 cm).

(éter) = 28.

Valor R_F para el epímero 15 R = 0,21.

Absorciones en el espectro de infrarrojos (sin disolvente): 3450 (banda de OH), 2920, 1775 (carbonilo de lactona), 1720 (carbonilo de éster), 1620 (aromático), 1280, 1190, 975, 865 cm⁻¹.

Resonancia magnética nuclear (en CDCl₃) valores de δ:

0,85 Doblete 6 H (CH₃), 1,15 Triplete 3 H (CH₂CH₂-), 2,2 - 3,0 Multiplete 7 H (-CH₂-, -CH- y OH), 3,25 Singulete 2 H (-(CH₃)₂C-CH₂-O-), 3,4 Cuartete 2 H (-OCH₂CH₃), 3,8 - 4,1

Multiplete 1 H (HC-OH), 4,9 - 5,5 Multiplete 2 H (-HC-O-CO-),
5,6 - 5,8 Multiplete 2 H (protones olefinicos), 7,3 - 8,3
Multiplete 9 H (protones aromáticos).

5 Ejemplo 5.

Síntesis de 2-oxa-3-oxi-6-(3'-hidroxi-4',4'-dimetil-6'-oxa-
-1'-octenil)-7-hidroxi-biciclo[3,3,0]octano (VII)

3,6 g del compuesto VI fueron disueltos en 60 ml
de metanol absoluto, se añadieron luego a la temperatura am-
10 biente 1,2 g de carbonato de potasio finisimamente pulveri-
zado y se agitó durante 2½ horas bajo argón. De este modo
precipitó éster metílico de ácido para-difenilcarboxílico
como precipitado cristalino. Enfriando con hielo se acidifi-
có a pH 2 con ácido clorhídrico 1N, el éster metílico de áci-
15 do para-difenilcarboxílico fue filtrado con succión y el pro-
ducto filtrado fue mezclado con acetato de etilo/agua. La
fase orgánica fue separada después de la extracción, secada
con MgSO₄, y el disolvente fue eliminado en vacío. El rendi-
miento del compuesto VII fue de 1,86 g de aceite incoloro
20 (83%).

Cromatograma en capa delgada (solución reveladora: metanol-
-cloroformo = 2:8). Acido fosfomolibdico en calidad de reac-
tivo de rociado.

$$R_f = 0,72.$$

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

31.3.75

0,9 Singulete 6H (CH₃), 1,18 Triplete 3 H (CH₃CH₂), 1,6 - 2,8
Multiplete 6 H (-CH₂-, -CH-), 3,15 Singulete 2 H (OH),
3,3 Singulete 2H (-(CH₃)₂C-CH₂-O-), 3,45 Cuartete 2 H (-O-
-CH₂-CH₃), 3,8 - 4,2 Multiplete 2 H (-HC-OH), 4,8 - 5,1 Multi-
5 triplete 1H (HC-O-CO), 5,4 - 5,7 Multiplete 2 H (H olefinicos)

Ejemplo 6.

Síntesis de 2-oxa-3-oxi-6-(3'-tetrahidropirani-oxi-4',4'-di-
10 metil-6'-oxa-1'-octenil)-7-tetrahidropirani-oxi-biciclo[3,3,0]
octano (VIII)

1,8 g del compuesto VII fueron disueltos en 45
ml de cloruro de metileno absoluto, luego se añadieron 6,3 g
de 2,3-dihidropirano y 1 ml de una solución al 0,5% de áci-
do para-toluensulfónico en cloruro de metileno. Se agitó
15 durante 3 horas a la temperatura ambiente, luego se añadió
acetato de etilo y se mezcló con solución saturada de bicar-
bonato de sodio. La fase orgánica fue separada, secada con
sulfato de magnesio, y el disolvente fue eliminado en vacío.
El residuo (2,9 g de aceite incoloro) fue sometido a una cro-
20 matografía en columna sobre gel de sílice (Merck). Las frac-
ciones 155 a 305 contenían del compuesto VIII 1,81 g en for-
ma de aceite incoloro (65%).

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

25

R_F = 0,18.

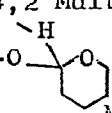
31.3.75

Resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) valores de δ :

0,85 Singulete 6 H (CH_3), 1,12 Triplete 3 H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$),

1,4 - 1,7 Multiplete 12 H ($\text{THP-CH}_2\text{-}$), 1,7 - 2,8 Multiplete

6 H ($\text{-CH}_2\text{-}$, -CH-), 3,2 Singulete 2 H ($\text{-(CH}_3)_2\text{C-CH}_2\text{-O}$), 3,42

5 Cuartete 2 H ($\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$), 3,55 - 4,2 Multiplete 2 H (>CH-
 -OTHP), 4,5 - 4,8 Multiplete 2 H (-O- ) , 4,8 - 5,2 Mul-
tiplete 1 H (-CH-O-CO-), 5,4 - 5,7 Multiplete 2 H (H
olefínicos).

10 Ejemplo 7.

Síntesis de 2-oxa-3-hidroxi-6-(3'-tetrahidropiranyl-oxi-4',
4'-dimetil-6'-oxa-1'-octenil)-7-tetrahidropiranyl-oxi-bici-
clo/3,3,0/octano (IX)

15 1,72 g de los compuestos VIII fueron disueltos
en 25 ml de tolueno, luego se enfrió a -70°C y en el espa-
cio de 3 minutos se añadieron gota a gota bajo una atmósfe-
ra de argón 10 ml de una solución 1 molar de hidruro de di-
sobutilaluminio en tolueno. Se continuó agitando durante
20 dos horas a -70°C , y luego se descompuso el reactivo de hi-
drogenación en exceso con 10 ml de metanol. Con acetato de
etilo y solución semisaturada de cloruro de sodio se extra-
jo el producto de reacción. La fase orgánica fue separada,
secada con sulfato de magnesio y el disolvente fue elimina-
do en vacío. El rendimiento del compuesto VIII fue de 1,66
25 g de aceite incoloro (95%)

31.3.75

Cromatograma en capa delgada (solución reveladora: benceno/acetato de etilo 4:1).

$$R_f = 0,06.$$

Absorciones en el espectro de infrarrojos (sin disolvente):

3400 (banda de OH), 2930, ninguna banda de carbonilo, 1450, 1200, 1120, 1030, 980 cm^{-1} .

Ejemplo 8.

10 Síntesis de ácido 9α -hidroxi- 11α , 15α -ditetrahidro-pirani-loxi-16,16-dimetil-18-oxa-5-cis-13-trans-prostadienico (X)

0,39 g de hidruro de sodio (suspensión al 80% en aceite) fueron mezclados bajo argón con 5 ml de dimetilsulfóxido absoluto y agitados durante 1 hora a 60°C hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno. Después de haber enfriado a la temperatura ambiente se añadieron gota a gota a esta solución 2,85 g de bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio (secado en alto vacío a 120°C) disueltos en 5 ml de dimetilsulfóxido absoluto. En este caso se formó, con intensa coloración de rojo, la fosforilida necesaria para la reacción de Wittig. Se continuó agitando durante 30 minutos a 30°C . Luego se añadieron gota a gota 1,66 g del compuesto IX en 5 ml de dimetilsulfóxido. Se agitó durante $2\frac{1}{2}$ horas a la temperatura ambiente y a continuación se vertió sobre hielo/agua, que estaba cubierto con dietiléter. Se

5 extrajeran las sustancias neutras y se acidificó a pH 2 la solución acuosa con solución al 5% de hidrógenosulfato de sodio, enfriando con hielo e inmediatamente después se extrajo con éter. Luego la solución en éter fue extraída con lejía de sosa 0,5 N, la fase alcalina acuosa fue separada y nuevamente fue acidificada enfriando con hielo, así como extraída con éter, la solución en éter fue secada con sulfato de magnesio, filtrada y concentrada en vacío. El rendimiento del compuesto IX después de cromatografía en columna sobre 10 250 g de gel de sílice (sistema eluyente: acetato de etilo - ácido acético 97,5 : 2,5) fue de 1,76 g de aceite amarillo claro (90%).

Cromatograma en capa delgada (solución reveladora: acetato de etilo: ácido acético 97,5:2,5).

15 $R_f = 0,56$.

Absorciones en el espectro de infrarrojos (sin disolvente): 3400 (banda de OH), 2950, 1715 (banda de carbonilo), 1440, 1240, 1120, 1025, 970 cm^{-1} .

20 Ejemplo 9.

Síntesis de ácido 9 α , 11 α , 15-trihidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-5-cis-13-trans-prostadienoico (16,16-dimetil-18-oxa-PGF_{2 α}) (IA)
epímeros 15-S y 15-R.

25 0,88 g del compuesto X fueron disueltos en 1 ml

de tetrahidrofurano, luego se añadieron 9 ml de una mezcla de ácido acético y agua en la proporción 2:1, y se agitó bajo argón a 40°C durante 3 horas. Los disolventes fueron eliminados en vacío por varias operaciones de concentración en presencia de benceno. En este caso resultó un rendimiento bruto de compuesto I A de 0,88 g (aceite amarillo claro).

La subsiguiente cromatografía en columna con acetato de etilo/ácido acético 97,5:2,5 (sobre 180 g del gel de sílice - Merck (malla 70- 230)) proporcionó en las fracciones (fracción individual: 4 ml) 50 - 80 256 mg de epímero 15 R I A, y en las fracciones 86 - 185 200 mg de epímero 15 S I A

Rendimiento: 0,456 g (75,2%)

Cromatograma en capa delgada (eluyente como en cromatografía en columna).

Epímero 15 R $R_f = 0,33$;

Epímero 15 S $R_f = 0,23$

Espectro de resonancia magnética nuclear (en $CDCl_3$) valores de δ : (espectros para el epímero 15 R y para el epímero 15 S prácticamente idénticos dentro del marco de la resolución usual).

0,9 Singulete 6 H (CH_3), 1,15 Triplete 3 H ($\underline{CH_3}-CH_2-$), 1,3 - 2,6 Multiplete 12 H ($-\underline{CH_2}->CH-$), 3,3 Singulete 2 H ($-(CH_3)_2C-\underline{CH_2}-O-$), 3,45 Cuartete 2 H ($-O-\underline{CH_2}-CH_3$) 3,8 - 4,4 Multiplete 3 H ($>\underline{HC}-CH$), 5,20 - 5,7 Multiplete 4 H (H olefínico),

5,6 - 5,9 Singulete ancho 4 H (3 x OH, 1 x COOH).

Por intercambio H/D se puede eliminar la señal a 5,6 - 5,9 ppm.

5 b) De modo análogo se prepararon, a partir de 0,8 g de ácido 9 α -hidroxi,-11 α ,-15-bis-tetrahidropirani-oxi-16,16-dimetil-18-oxa-5-cis-13-trans-20-nor-prostadienoico, 0,4 g de ácido 9 α -hidroxi-11 α ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-5-cis,13-trans-20-nor-prostadienoico (I A).

10 La cromatografía en columna con acetato de etilo-ácido acético 97,5: 2,5 proporcionó:

120 mg de epímero 15 S IA

170 mg de epímero 15 S IA

15 Espectro de resonancia magnética nuclear (en $CDCl_3$), valores de δ : (espectros para el epímero 15 R y para el epímero 15 S prácticamente idénticos dentro del marco de la resolución usual).

20 0,9 Singulete 6 H (CH_3), 1,3-2,6 Multiplete 12 H ($-CH_2, >CH-$), 3,3 Singulete ($-OCH_2$)-2 H, 3,4 Singulete 3 H (OCH_3), 3,7-4,4 Multiplete 3 H ($-CH-OH$), 5,2-5,5 Multiplete 4 H (protones olefinicos), 5,7-6,0 Singulete ancho 4 H (3 x OH, 1 x COOH).

Por intercambio H/D se puede eliminar la señal a 5,7-6,0 ppm.

25 c) De modo análogo, a partir de 1,0 g de ácido 9 α -hidroxi-11 α ,15-bis-tetrahidropirani-oxi-16,16,20,20-tetrametil-18-

-oxa-5-cis,13-trans-prostadienoico se preparó: 0,8 g de ácido 9 α -hidroxi-11 α ,15-dihidroxi-16,16,20,20-tetrametil-18-oxa-5-cis,13-trans-prostadienoico.

La cromatografía en columna proporcionó:

5 360 mg de epímero 15 R IA

260 mg de epímero 15 S IA

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

10 0,85-1,05 Duplete doble 12 H (CH_3), 1,3-2,6 Multiplete 13 H ($\text{CH}_2, >\text{CH}-$), 3,2 Singulete 2 H ($-\text{OCH}_2-$), 3,3 Duplete 2 H ($-\text{OCH}_2-$), 3,8-4,4 Multiplete 3 H ($<\text{CH}-\text{OH}$), 5,2-5,7 Multiplete 4 H (protones olefinicos), 5,7-5,9 Singulete ancho 4 H (3 x OH, 1 x COOH).

15 d) De modo análogo, a partir de 0,3 g de ácido 9 α -hidroxi-11 α ,15-bis-tetrahidropirani-oxi-16,16-dimetil-18-oxa-5-cis-13-trans-20,20-homo-prostatrienoico: se preparó 0,2 g de ácido 9 α -hidroxi-11 α ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-5-cis,13-trans-20,20-homo-prostatrienoico.

La cromatografía en columna proporcionó:

20 55 mg de epímero 15 R IA

50 mg de epímero 15 S IA

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

25 0,9 Singulete 6 H (CH_3), 1,2-2,6 Multiplete 12 H ($-\text{CH}_2-, >\text{CH}-$), 3,3 Singulete 2 H ($-\text{OCH}_2-$), 3,35-4,3 Multiplete

te 5 H (-OCH₂-, >CH-OH), 5,0-6,3 Multiplete 11 H (protones olefinicos, 3 x OH, 1 x COCH).

Ejemplo 10.

5 Síntesis de ácido 9-oxo-11 α ,15-di-tetrahidropiranyl-oxi-
-16,16-dimetil-18-oxa-5-cis-13-trans-prostadienoico (16,16-
-dimetil-18-oxa-PGE₂ α ,-11,15-bis-tetrahidropiranyléter)
(XI)

10 0,85 g del compuesto Xa son disueltos en 30 ml
de acetona. A -20 hasta -25°C se añaden gota a gota bajo
argón 2 ml de reactivo de Jones (2,1 g de ácido crómico,
6 ml de agua, 1,7 ml de ácido sulfúrico concentrado). Se
agita durante 30 minutos, luego se añaden 3 ml de isopropa-
15 nol y se continúa agitando durante 10 minutos más, con el
fin de destruir el reactivo de oxidación en exceso. Luego
se mezcla con 100 ml de cloruro de metileno y 100 ml de agua,
se extrae con agitación, se separan las fases, se seca el
extracto orgánico con MgSO₄ y se concentra el disolvente en
vacío como máximo a + 5°C. El rendimiento del compuesto XI
20 fue de 0,72 g de aceite transparente, casi incoloro (85%).
Cromatograma en capa delgada (acetato de etilo/ácido acético =
97,5: 2,5)

$$R_f = 0,69$$

25 Absorciones en el espectro de infrarrojos (placas de NaCl):

2950, 1745 (carbonilo de cetona), 1720 (carbonilo de ácido),
1115, 1040, 970.

Ejemplo 11.

5 Síntesis de ácido 9-oxo-11 α ,15-deshidroxi-16,16-dimetil-18-
-oxa-5-cis-13-trans-prostadienoico (16,16-dimetil-18-oxa-
-PGE₂ α) epímeros 15 S y 15 R (I B)

10 0,72 g del compuesto XI a fueron disueltos en
5 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 15 ml de ácido acéti
co - agua en la proporción 2:1, y se agitó durante 4 horas
a 40°C. Luego se eliminó el disolvente en vacío añadiendo
varias veces benceno, no debiendo exceder la temperatura de
+ 5°C. El rendimiento del compuesto IB fue de 0,6 g de acei
te claro. Después de cromatografía en columna sobre gel de
15 sílice-Merck (malla 70-230) con cloroformo/metanol = 22:1
se obtuvieron en las fracciones (fracción individual 2 ml).
130 - 170 104 mg de epímero 15 R I B y en las fracciones
170 - 280 102 mg de epímero 15 S I B

Rendimiento: 0,206 g (41,5%).

20 Cromatograma en capa delgada (agente eluyente:
acetato de etilo/ácido acético = 97,5 : 2,5) (Placas de gel
de sílice - Merck).

R_f = 0,36 epímero 15 R

R_f = 0,28 epímero 15 S

25 Los espectros para el epímero 15 R y para el epí

mero 15 S de I B son prácticamente idénticos en el marco de la resolución usual.

Absorciones en el espectro de infrarrojos (placas de NaCl):

5 3450 (banda de OH), 2950, 1745 (carbonilo de cetona), 1720 (carbonilo de ácido), 1110, 1040, 970

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

0,9 Singulete 6 H (CH_3), 1,18 Triplete 3 H (CH_2CH_2-), 1,4 -
10 - 2,7 Multiplete 12 H ($-\text{CH}_2-$, $>\text{CH}-$), 3,28 Singulete 2 H ($-(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 3,46 Cuartete 2 H ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3,8 - 4,4 Multiplete 2 H ($>\text{CH}-\text{OH}$), 5,25 - 5,75 Multiplete 4 H (H olefínico), 5,9 - 6,4 Singulete ancho 3 H (2 x OH , 1 x COOH)

15 Por intercambio H/D se puede eliminar la señal a 5,9 - 6,4 ppm.

b) De modo análogo a partir de 3,8 g de ácido 9-oxo-11 α ,15-bis-tetrahidropiranioloxi-16,16-dimetil-18-oxa-5-cis-13-trans-20-nor-prostadienoico: se preparó, 2,0 g de ácido 9-oxo-11 α ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-5-cis-13-trans-20-nor-prostadienoico (I B).

La cromatografía en columna proporcionó:

800 mg de epímero 15 R (I B)

750 mg de epímero 15 S (I B)

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

31.3.75

0,9 Singulete 6 H (CH₃), 1,3-2,8 Multiplete 12 H (-CH₂-, >CH-), 3,25 Singulete 2 H (-OCH₂-), 3,35 Singulete 3 H (-OCH₃), 3,8-4,3 Multiplete 3 H (>CH-OH), 5,2-5,8 Multiplete 4 H (protones olefinicos), 6,5-6,8 Singulete ancho 3 H (2 x OH, COOH).

5 c) De modo análogo a partir de 4,9 g de ácido 9-oxo-11 α ,15-bis-tetrahidropirani-oxi-16,16,20,20-tetrametil-18-oxa-5-cis-13-trans-prostadienoico se preparó: 1,9 g de ácido 9-oxo-11 α ,15-dihidroxi-16,16,20,20-tetrametil-18-oxa-5-cis-10-13-trans-prostadienoico (I B).

Espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl₃), valores de δ :

0,90-1,1 Singulete doble 12 H (CH₃), 1,3-2,8 Multiplete 13 H (CH₂, >CH-), 3,2 Singulete 2 H (-OCH₂-), 3,4 Duplete 2 H (-O-CH₂-), 3,6-4,3 Multiplete 3 H (>CHOH), 5,3-15-5,8 Multiplete 4 H (protones olefinicos), 5,9-6,5 Singulete ancho 3 H (2 x OH, COOH).

Ejemplo 12.

20 Síntesis de ácido 9 α ,11 α ,15-trihidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-prostanoico (1C).

50 mg de catalizador de paladio al 5% sobre carbón animal fueron hidrogenados previamente durante 1 hora en 5 ml de etanol. Luego se añadieron 70 mg del compuesto 25 I A (epímero 15 R) en 15 ml de etanol y se hidrogenó comple-

tamente a la temperatura ambiente durante 3 horas. La absorción de hidrógeno fue de 12,5 ml. Se separó por filtración del catalizador y se concentró el producto filtrado en vacío.

Rendimiento del compuesto IC

5 70 mg de aceite incoloro (98%).

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

$R_f = 0,26$ epímero 15 R

10 (La misma carga se llevó a cabo también con el epímero 15 S de I A).

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

0,95 Singulete 6 H (CH_3-), 1,21 Triplete 3 H (CH_3CH_2-),
1,1 - 2,5 Multiplete 20 H ($-CH_2-$, $>CH-$), 3,32 Singulete 2 H
15 ($-(CH_3)_2-C-\underline{CH_2}-O-$), 3,52 Cuartete 2 H ($-O-\underline{CH_2}-CH_3$), 3,7 - 4,4
Multiplete 3 H ($>\underline{CH}-OH$), 6,1 - 6,7 Singulete ancho 4 H (3 x
OH, 1 x COOH).

Por intercambio H/D se puede eliminar la señal a 6,1 - 6,7 ppm.

20

Ejemplo 13.

Síntesis de ácido 9-oxo-11 α ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-18-
-ôxa-prostanoico (I D)

70 mg del compuesto I B fueron hidrogenados como en el Ejemplo 12. Se obtuvieron 6,5 mg de aceite incolo-

25

31.3.75

ro (93%). Resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) valores de δ :

0,92 Singulete 6 H (CH_3), 1,20 Triplete 3 H (CH_2),
1,2 - 2,5 Multiplete 20 H ($-\text{CH}_2-$, $>\text{CH}-$), 3,30 Singulete 2 H
5 ($-(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 3,50 Cuartete 2 H ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3,8 - 4,4
Multiplete 2 H ($>\text{CH}-\text{CH}$), 5,8 - 6,2 Singulete ancho 3 H (2 x
OH, 1 x COOH).

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

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

$R_f = 0,35$.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el día 3 de Abril de 1974, bajo el Nº P 24 16 193.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

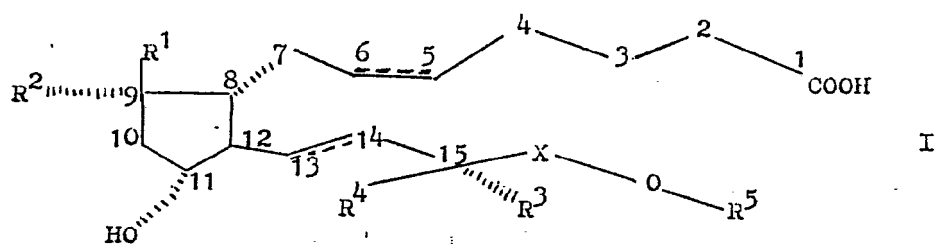
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente

25
31.3.75

de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1a.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos que no se presentan en la naturaleza, de la fórmula I

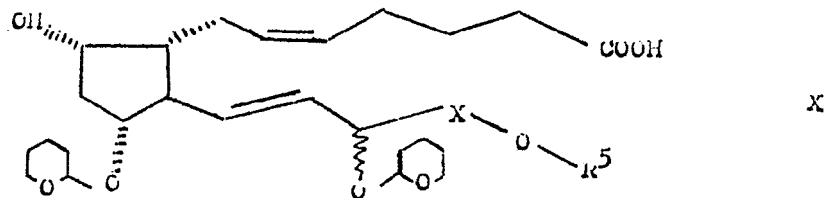


que abarca tanto los compuestos ópticamente activos de la configuración natural como también los compuestos racémicos y en la cual: R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno o en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo R^1 y R^2 diferentes; R^3 y R^4 significan en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo R^3 y R^4 diferentes; R^5 significa un radical alcohilo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado con 1 a 8 átomos de carbono, un radical oxo-alcohilo de cadena recta o ramificada con 2 a 8 átomos de carbono así como su etilenglicol-acetal o etilentioglicol-acetal, un radical hidroxialcohilo de cadena recta o ramificada con 2 a 8 átomos de carbono, estando el grupo OH en posición terminal, o un radical carboxialcohilo de cadena recta o ramificada

10.11.76

con 2 a 8 átomos de carbono; X significa un radical
 alcohileno ramificado o no ramificado, con 1 a 5 áto
 mos de carbono o un radical arilo, bencilo o furfurilo,
 los cuales a su vez pueden estar sustituidos con uno
 5 o varios grupos alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono;
 y en donde los átomos de carbono en posiciones 5 y 6
 así como en posiciones 13 y 14 están unidos todos ellos
 mediante enlaces simples o todos ellos mediante enlaces
 10 dobles, y de sus sales fisiológicamente compatibles con
 bases orgánicas e inorgánicas así como de sus ésteres
 con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáti
 cos con 1 a 8 átomos de carbono, caracterizado porque
 se separan por hidrólisis ácida los grupos protectores
 tetrahidropiraniilo en un compuesto de la fórmula X

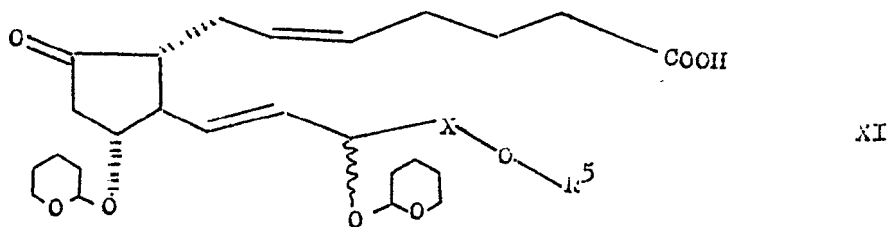
15



20

o en un compuesto de la fórmula XI

25



10.11.76

5 en donde X y R⁵ tienen los mismos significados que en la fórmula I, y se hidrogena eventualmente el compuesto obtenido de la fórmula I para formar un compuesto de la fórmula I, en el que en posición 5(6) así como en posición 13(14) están presentes enlaces simples, y en caso deseado se transforma el compuesto de la fórmula I, en que tanto en posición 5(6) como también en posición 13(14) están presentes en cada caso enlaces simples o en cada caso enlaces dobles, en una sal fisiológicamente compatible o en un éster.

10

2a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS ANALOGOS DE ACIDOS PROSTANOICOS QUE NO SE PRESENTAN EN LA NATURALEZA.

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

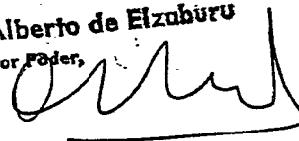
Esta Memoria consta de cuarenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13. NOV. 1976

P.A.

20

Alberto de Elzaburu
Por Poder,



25

10.11.76

JHh/.